

2004年2月13日

**タクロリムス軟膏（プロトピック軟膏）使用中またはこれから使用される
患者さんおよび医師、薬剤師の方々へ**

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木 利 廣

〒160-0004 東京都新宿区四谷1-2 伊藤ビル3 階

電話03(3350)0607 FAX03(5363)7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

2003年7月17日にプロトピック0.03%小児用軟膏(成分タクロリムス)が承認され、12月12日より発売されました。成分のタクロリムスは臓器移植後の拒絶反応抑制に用いられる免疫抑制剤として開発、使用されてきたものですが、その免疫への作用を応用してアトピー性皮膚炎への治療薬として開発されました。1999年11月からは0.1%軟膏が成人(16歳以上)のアトピー性皮膚炎治療薬として販売されており、今回、濃度を薄くした0.03%軟膏として、小児用製剤が新しく発売されました。

日本皮膚科学会は、「タクロリムス外用薬は、ステロイド外用薬にみられる皮膚萎縮などの副作用がないなどよりアトピー性皮膚炎治療における一つの選択肢として、すでに世界的に標準治療に組み込まれている薬剤¹⁾であり、「薬物療法において、有効性と安全性が十分評価されているのは、ステロイド外用剤とタクロリムス外用剤である。このタクロリムス外用剤は成人の顔面・頸部への高い適応がある。」²⁾としています。

しかし、当会議は0.03%軟膏、0.1%軟膏に関する資料等から、どちらの製剤も臨床上の安全性が確認されておらず、特にその発がん性については、大きな不安が残されていると考えています。当会議では、2003年12月5日、厚生労働大臣、薬事食品衛生審議会、日本皮膚科学会、および藤沢薬品工業あてに、公開質問書³⁾を提出し、安全性に関する問題提起を行いました。日本皮膚科学会、藤沢薬品工業からはそれぞれ、1月13日、16日付けで回答¹⁾がありましたが、どちらもプロトピック軟膏の安全性については、当会議とは見解が異なるものでした。

そこで当会議では、プロトピック軟膏0.03%、0.1%の安全性について当会議が問題としている点を、Q&Aの形でお示しすることにしました。現在すでに使用されている方、またこれからの使用を検討されている方には、有効性と安全性に関する正しい情報を十分に得たうえでご判断いただくために、ぜひ参考にしていただきたいと思います。

なお、発がん性について議論する場合は、藤沢薬品工業による動物実験結果が重要な意味を持っていますが、実験結果についての全面的な公開がなされておりません。したがって現段階では公開されている情報だけでの問題点の指摘になります。

では、以下に当会議によるQ&Aをお示しします。

<はじめに>

プロトピック軟膏 0.1%、0.03%小児用のどちらの添付文書（薬の説明書）にも、「警告」という項目には以下のことが書かれていて、これらの情報を患者さんまたは保護者の方に説明し、理解したことを確認したうえで使用することが、医師に対して義務づけられています。

- ・マウス塗布がん原性試験で、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たこと
- ・この薬との関連性は明らかではないが、外国においてリンパ腫、皮膚がんの発現が報告されていること

それでは、なぜこのようなことが書かれているのか、プロトピック軟膏の安全性をどのように理解すればよいのかについて考えてみましょう。

Q1 マウスの実験でタクロリムス軟膏を塗るとリンパ腫が増えたというデータは、どのようなものだったのでしょうか？

A1 マウス塗布がん原性試験というのは、「マウスの毛を刈っただけの群」「毛を刈って軟膏基剤を塗った群」「毛を刈って0.03%軟膏を塗った群」「毛を刈って0.1%軟膏を塗った群」について、さまざまながんの発生が増えないかを調べた実験です。

その結果、がんや悪性リンパ腫が発生した割合（%）はつぎ（表1）のようになりました。

表1 . マウス塗布がん原性試験の結果

	毛を刈っただけの群 ^{注2)}	毛を刈って軟膏基剤 ^{注1)} ^{注2)} を塗った群	毛を刈って0.03%軟膏を塗った群	毛を刈って0.1%軟膏を塗った群
がん全体	53%	41%	65%	95%
悪性リンパ腫	23%	11%	25%	71%

プロトピック軟膏0.1%の概要 輸入承認申請書添付資料概要（藤沢薬品工業）より

注1) 軟膏基剤というのは、タクロリムスを含まない、ワセリンだけのようなもの。

注2) 毛を刈っただけ、軟膏基剤だけの群でも数十%にがんが発生していることに驚かれるかもしれませんが、実験用のマウスでは、普通でも約20%に悪性リンパ腫が自然発症するといわれています。そのような動物に薬を作用させることで、がんの発生がさらに増加するかどうかということを見ている実験なのです。

さて、「毛を刈っただけの群」と比較すると、0.03%軟膏群は「毛を刈っただけ」と

ほぼ同じ値（がん全体では53%と65%、悪性リンパ腫では23%と25%）で、0.1%軟膏群は2-3倍に（がん全体では53%から95%へ、悪性リンパ腫では23%から71%へ）増加しています。藤沢薬品工業による説明では、この値をもとに「0.1%群のみ約3倍の増加をみたが、0.03%群では無処置とほぼ同じ」とされ、0.03%軟膏には発がんの危険性はないとしています。

しかし、「毛を刈って軟膏基材を塗った群」と比較すると、0.03%軟膏、0.1%軟膏群のどちらも増加（がん全体では41%から65%または95%へ、悪性リンパ腫では11%から25%または71%へ）しているといえます。つまり、この実験結果からは、0.03%軟膏であっても、0.1%軟膏と同様に発がんの危険性があるという見方もできます。また、この実験では「毛を刈らない、何もしないマウス群」のデータがとられていませんので、このような群と比較した場合にどうだったかはわかりません。

安全性に関する動物実験結果については、ひとつの解析方法で安全性が示されれば、それで安全性が保証された、とすることは適切ではありません。危険性を示唆するデータが得られている場合には、それを危険性に対する警告として捉えることが大切です。

つまりこの実験結果は、0.03%軟膏、0.1%軟膏ともに発がんの危険性があるということを示しているといえます。

Q2 それでは、成人用 0.1%軟膏、小児用 0.03%軟膏をヒトが使用すると、がんの発生がヒトでも増えると考えられるのでしょうか？

A2 結論からいうと、必ず増加するというを示す明確なデータはないものの、少なくとも、危険性を示唆するデータがあり、がんが増加する可能性は否定できないということになります。

藤沢薬品工業や、日本皮膚科学会は、「適正に使用した場合、血液中の濃度は持続的に上昇することはないと考えられる」ので、「がんの発生が特に増加するとは考えられない」⁴⁾としています。その根拠としては、以下の点を挙げています。

- ・臓器移植後にタクロリムスを全身投与した場合には、悪性リンパ腫の発生がある程度増加することは知られているが、これは、5-10 ng/mL 程度の高い血中濃度が数ヶ月～数年続くような、臓器移植という特殊な使用状況での結果である。
- ・プロトピック軟膏の使用では、このような使用状況はあり得ない。

それでは、がんの中でも特に心配されている悪性リンパ腫について、普通にはどのくらいの患者さんが発症しているのか、また、タクロリムスを使用した場合にはどの程度発症すると予測されているのか、今までの調査データ（表2）からみてみましょう。

表2 . 悪性リンパ腫の発症割合

	発症人数	発症割合%	備考
自然発症	米国：10 万人あたり 年間 20 人以上	0.02%	
	日本：10 万人あたり 年間男性 10 人，女性 7.2 人	男性 0.01% 女性 0.0072	がんの統計 2001 年 (1996 年データ)
臓器移植後の タクロリムス内服		12 歳未満：8.8% 12 歳以上：0.8%	1997 年までの使用調 査データ
		1 年：8% 2 年：12% 4-5 年：15%	小児，海外の報告
プロトピック 0.1% 軟膏	米国：成人 316 人中 2 人	0.633%	臨床試験データ(3ヶ 月～1年観察) ^{注3)}
	米国：6-10 万人あた り 3 人	0.003-0.005%	米国での市販後調査 データ ^{注4)}
	日本：発症なし	0%	日本での臨床試験参 加者の追跡(最長 7 年，74 人) ^{注5)}

この表2からはつぎのことが言えます。

- ・臓器移植後に使用する状況では、明らかに悪性リンパ腫が増加している。
- ・プロトピック 0.1%軟膏では、臓器移植後の使用時ほどは増加していないものの、臨床試験データでは自然発症よりは多くなっている。
- ・プロトピック 0.1%軟膏のデータの評価については、以下の点に注意しておく必要がある。

注3) このデータは、わずか3ヶ月～1年観察での結果なので、より長期に使用した場合には、さらに発症割合が高くなる可能性がある。

注4) このデータは、藤沢薬品工業と日本皮膚科学会が「プロトピック軟膏によってがんの発症が増えるとは考えられない」というときの根拠としているものです。そして、注3)の臨床試験データと比べると極端に少ない値になっていますが、それにはつぎのような理由があります。このデータは米国での推定使用人数を約6-10万人/年とした場合に、その中でたまたま報告された悪性リンパ腫が3例あったということです。このように市販後調査データというものは、たまたま副作用として報告された人のデータだけを集めているものなので、たとえ悪性リンパ腫を発症していても、それが副作用として報告されなければ、悪性リンパ腫発症の数に含まれません。そのために、プロトピック軟膏を使用した人すべてについて悪性リンパ腫発症の有無の確認ができていない臨床試験データ

に比べると、市販後調査データはずっと低い値になっていると考えられます。つまり、臨床試験データでの値のほうが妥当性の高い値といえます。

注5) このデータは、日本での臨床試験参加者 1169 人（成人 734 人、小児 435 人）のうち、追跡調査可能であったわずか 74 人について発症が認められなかったというものであって、追跡できていないほとんどの人については、発症したかどうかはわかっていない、ということになります。

このように、プロトピック軟膏を使用する場合に、びらん面（ジクジクした症状）には使わない、1日に塗る量は使用限度を超えないようにする、短期間の使用にとどめる、など厳しく制限した使いかたをすれば、臓器移植後の使用時のような危険性はないであろうと考えられますが、使用量、使用部位、使用期間によっては、がんの危険性が増加することも十分に考慮すべきと言えます。

また、藤沢薬品工業は「皮膚がん等悪性腫瘍発現リスクに関する特別調査」、「長期使用に関する特別調査」としてそれぞれ、約 250 例、1000 例を対象として追跡調査を行うとしています。しかし、日本における悪性リンパ腫の自然発症数 10 万人あたり年間 7-10 人というデータから考えると、それと同じくらいの発症があるとしても、正しく検出するためには、数万人規模の追跡データを収集する必要があり、わずか数百から千人の追跡では、正しく検出できないために「発症なし」という誤った結果になる可能性もあります。

さらに、日本では 0.075-0.025%軟膏（0.1%軟膏を希釈）を使用した 16 歳女性で悪性リンパ腫を発症した 1 例が、昨年 8 月に報告されていますが、この症例について藤沢薬品工業は、「調査中でありプロトピック軟膏との関連性については不明⁵⁾」とし、添付文書（2003 年 10 月改定版）上には、いまだ記載されていません。このような危険性に関する情報は関連性が確定されなくとも、知り得た段階から公開し、広く利用者に情報提供すべきです。

Q3 この軟膏を使用する場合、顔や頸部に使うことも多いと思いますが、添付文書の「重要な基本的注意」の項目には、「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」と書かれています。皮膚がんの危険性はどの程度あるのでしょうか？ また、日光への曝露を最小限にとどめるとは、日常生活でどの程度の対処をすればよいのでしょうか？

A3 悪性リンパ腫など全身のがんと同じく、皮膚がんについても、がんが増加する可能性は否定できず、危険性を示唆するデータがあり、また、どの程度日光を避ければ十分安全かということはわかっていません。

皮膚がんについても現在までにわかっている、危険性に関するデータ（表 3）をみてみましょう。

表3 . 皮膚がんの発生割合

	発症人数	発症割合%	備考
自然発症	米国:10万人あたり 年間533人	0.533%	42-84歳の男性集団を12年間 追跡した研究
	日本:10万人あたり 年間男性4.2人,女 性5.2人	男性 0.0042% 女性 0.0052%	がんの統計2001年(1996年 データ)
プロトピック 0.1% 軟膏	米国:10万人年あた り700人	0.7%	米国での臨床試験(40歳以 上,1年間観察)
	日本:発症なし	0%	日本での臨床試験参加者の追 跡(最長7年,74人) ^{注5)}

この表3の米国データは、プロトピック軟膏を使用した場合でも、自然発症割合に比べて皮膚がんの割合が特に高くなるというデータではありません。ただし、このデータも、わずか1年の観察結果でしかありませんので、長期使用の場合にはより高くなる可能性を考えておくべきでしょう。また日本での発症なし、というデータについては、A2にも示したように、本当に発症した人がいないかどうかは不明です。そして、米国に比べて日本では皮膚がんの自然発症割合が低いため、少なくとも何万人という人を追跡しなければ、プロトピック軟膏によって皮膚がんが発症しているかどうかはわかりません。

皮膚がんの危険性については、プロトピック軟膏での「毛なしマウスでの12ヶ月光発がん試験」がおこなわれています。この実験は、もともと毛のないマウスに紫外線照射という条件でほぼ100%のマウスに皮膚がんが発生する条件にしたうえで、プロトピック軟膏によって皮膚がん発生時期が早まるかを調べたものです。この実験では「なにも塗らない群」「軟膏基剤をぬった群」「0.03%軟膏を塗った群」「0.1%軟膏を塗った群」を比較しています。

この実験結果について藤沢薬品工業は、「軟膏基剤を塗った群と比べて、オスに0.1%軟膏を塗った場合に皮膚がん発生時期が早くなったが、メスだけのデータやオス・メスあわせたデータでは0.03%、0.1%どちらでも発生時期は早まらなかったため、0.03%軟膏に皮膚がんの危険性はない」としています。しかし、「なにも塗らない群」と比べると、オス・メスあわせたデータでは0.03%、0.1%どちらでも発生時期は早まっています。

A1にも書いたように、動物実験結果は危険性を示唆するデータが1つでもあるということを重要視すべきです。

この「毛なしマウスでの12ヶ月光発がん試験」について、藤沢薬品工業は「毛なしマウスの光がん原性モデルはヒトでのリスク評価のための試験として成熟したものではないと考えられている」、そして「当該試験の成績をそのままヒトに当てはめ

得るものとは考えていない」としています。それではなぜ、このような動物実験をおこなったのでしょうか？ 確かに動物実験結果をヒトに直接当てはめられるものではありませんが、ヒトでのリスクを考えるうえで参考にすべきデータであることには変わりありません。そうでなければ動物実験をしている意味がなくなります。

Q4 プロトピック軟膏の有効性と安全性について、海外での評価は確立しているのでしょうか？

A4 米国では 2001 年 2 月から成人用、小児用ともに使用されていますが、2003 年 10 月に行われた、FDA(米国の食品医薬品局)の抗感染症薬諮問委員会小児科部会では、プロトピックの安全性に関する問題が議論されています。そこでは、発がん性のリスクについてより強く警告し、長期使用でのがん発生について注意深くデータを集める必要があることが指摘されました。また、2 歳未満の乳幼児については、免疫機構が未発達なために発がんのリスクが高まることを考慮して、日本と同様、米国でも使用禁止とされていますが、実際には処方量の約 10%が 2 歳未満児での使用であることも問題として指摘されています。

このように海外においても、プロトピック軟膏は、安全という評価が確立しているわけではなく、危険性に対する十分な注意が必要な薬と位置づけられているのです。

Q5 プロトピック軟膏の使用を検討する場合には、どのようなことに注意すればよいでしょうか？

A5 プロトピック軟膏は、使用するとしても、アトピー性皮膚炎と診断された方に最初から用いる薬ではありません。適切なステロイド治療を行っても、どうしても症状のコントロールが難しい場合に、一時的に症状緩和を目的として使用するものです。プロトピック軟膏の使用を検討する場合には、他に方法がないのか、どの程度の期間使用する見込みになるかなど、つぎのような点について十分検討したうえで判断しましょう。

- ・どのくらいの期間使用する予定か？
- ・皮膚の状態(じくじくしている、にきびがあるなど)で、塗ってはいけない部位はないか？
- ・日常生活の中では、日光にあたることをどの程度避ければよいのか？
- ・この軟膏を使用した人の中でリンパ腫や皮膚がんなど、がんを発生した人は何人いるのか？ 日本の使用者の中ではどうか？ その危険性はどの程度か？
- ・塗ったときの刺激感(ほてりやひりひり感など)以外で、副作用で特に気をつけておくことは何か？
- ・

**Q6 新しい薬のプロトピック軟膏が出たことで、これまでアトピー性皮膚炎治療の標準薬とされてきたステロイド軟膏の位置づけはどのようになるのでしょうか？
プロトピック軟膏は、ステロイド軟膏に取って代わるのでしょうか？**

A6 アトピー性皮膚炎治療での第一選択薬は、ステロイド軟膏です。厚生労働省によるプロトピック 0.03%小児用軟膏の審査報告書（平成 15 年 7 月 14 日付）でも「ステロイド剤無効の患者などいわゆる 2 次選択薬である」と記されています。

それでは、アトピー性皮膚炎治療でのプロトピック軟膏の位置づけはどのようなものなのでしょうか？

まず、ステロイド軟膏とプロトピック軟膏の特徴を簡単にまとめると表 4 のようになります。

表 4 . ステロイド軟膏とプロトピック軟膏の特徴

ステロイド軟膏	<ul style="list-style-type: none"> ・各成分の作用の強さによって 5 段階（ストロングスト、ベリーストロング、ストロング、ミディアム、ウィーク）に分類され、それぞれを症状の重症度に応じて使い分ける。 ・連用により皮膚萎縮（皮膚が薄くなる）などの副作用が起る。 ・対症療法薬（一時的に症状を抑える薬）である。
プロトピック軟膏	<ul style="list-style-type: none"> ・使用初期（1～2 週間程度）には強い刺激感があるが、皮膚萎縮などのステロイド剤に特徴的な副作用はない。 ・発がんのリスクや皮膚感染症を増加させる可能性が示唆されている。 ・効果については 0.1%軟膏承認のために実施された比較臨床試験によって、ミディアムクラス（4 番目に強いランク）のステロイド剤（アルクロメタゾン）よりは強く、ストロングクラス（3 番目に強いランク）のステロイド剤（ベタメタゾン）とほぼ同程度ということが確認されている。 ・対症療法薬（一時的に症状を抑える薬）である。

“アトピー性皮膚炎におけるタクロリムス軟膏の使用ガイダンス（FK506 軟膏研究会）”⁶⁾によると、プロトピック軟膏の使用対象患者については、「ステロイド外用剤による局所副作用が認められる患者およびステロイド外用剤の局所副作用が発現しやすい部位（顔面、頸部など）」また「ステロイド外用剤の副作用に対する過剰な警戒心、恐怖心からいわゆるステロイド忌避になっている人」が適応になるとしながらも、「ステロイド外用剤の自己中止から症状を増悪させている患者に対してはステロイド外用剤の適切な使用をまず説明することが重要」であり、さらに「本剤はステロイド外用剤等の既存薬に安易に置き換えられて使用される薬剤ではない」として、ステロイド軟膏が第一選択薬であることが記されています。

このことは、“日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2003 改定版”²⁾

の中でも「有効性と安全性が十分に評価されているものは現在のところステロイド外用剤であり、それに準ずるものとしてタクロリムス外用剤がある」とされ、重症、軽症に対してはいずれも「ステロイド外用剤を第一選択とする」と明記されています。

<最後に>

プロトピック軟膏は、A1～A3で指摘した発がんの危険性のほかにも、表4に示したような感染症の増加など、危惧される副作用があります。そして、あくまでもアトピー性皮膚炎治療の第一選択薬ではありません。使用するとしても、ステロイド治療などの適切な治療でどうしても症状コントロールが難しい場合に、短期間に限って使用するだけにとどめるべきものです。当会議としては、プロトピック軟膏の危険性をよく知ったうえで、患者さんと医師、薬剤師がよく相談して、使用するかどうかを慎重に判断されることをお勧めします。

参考文献

- 1) 公開質問書に対する日本皮膚科学会からの回答
- 2) 古江増隆他. 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2003 改定版. 日皮会誌 2003; 113(4): 451-457.
- 3) 薬害オンブズパースン会議, プロトピック(タクロリムス水和物)軟膏に関する公開質問書. 2003年12月5日.
- 4) 日本皮膚科学会, タクロリムス軟膏(プロトピック軟膏)使用中およびこれから使用される患者さんへ. 2003年12月12日.
- 5) 公開質問書に対する藤沢薬品工業からの回答
- 6) FK506 軟膏研究会. アトピー性皮膚炎におけるタクロリムス軟膏の使用ガイダンス. 臨皮 1999; 53(12): 1057-1068.