

日本皮膚科学会理事長 殿

2003年12月5日

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

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

<http://www.yakugai.gr.jp>

日本皮膚科学会におかれましては、「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2003改訂版」を作成されました。報道によりますと「今回の改訂は、1999年より免疫抑制外用剤のタクロリムス外用剤が皮膚科臨床の場で広く用いられつつある現状を踏まえてのもの。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。」とのこと*1。また、本年7月17日には0.03%小児用軟膏が承認されました。しかし当会議は、0.1%軟膏、0.03%軟膏に関する審査報告書、添付文書、および公開されている動物実験と臨床試験に関するデータ解析等から、0.1%軟膏、0.03%軟膏ともに臨床上の安全性は確認されておらず、タクロリムスが免疫抑制剤として開発された経緯からも、特にその発癌性については、大きな不安が残されていると考えております。この点については、本年6月29日に、0.03%軟膏の承認の最終段階である薬事食品衛生審議会薬事分科会での審議の結果、承認条件としてがん原性試験のやり直しが求められたことから明らかです。

以下に示しました項目について、御回答をお願いいたします。

記

- (1) プロトピック軟膏 0.03%小児用の添付文書の「警告」（0.1%軟膏も改訂して追加）には、「皮膚癌とリンパ腫」の発生について、「本剤との関連性については明らかではないが、外国で発現が報告されている」と書かれています。また、「本剤の使用にあたっては、これらの情報を患者または代諾者に説明し、理解したことを確認した上で使用すること」と記載され使用に際してはインフォームドコン

セントを取得するよう書かれています。使用について患者が「同意」するかどうかの判断は、どのような状況での「皮膚癌とリンパ腫」の発生なのかを知り患者が自分の状況との比較を行ってはじめてなされます。藤沢薬品の配布した「使用上の注意改訂のお知らせ」に記載されている6名（リンパ腫 3、皮膚癌 3）については、いずれも「おそらく因果関係はなし」と記載されており、「同意」の判断の基準となるような情報はありませぬ。軟膏の使用状況、血中濃度、悪性腫瘍の発生部位、担当医の所見等の説明が必要です。

＜質問＞皮膚科学会としては、「皮膚癌とリンパ腫」の発生に関する情報について、患者にどのように説明されますか。

(2) プロトピック軟膏 0.03%小児用の添付文書の「警告」（0.1%軟膏も改訂して追加）には、「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」と記載されており、この点についても「本剤の使用にあたっては、これらの情報を患者又は代諾者に対して説明し、理解したことを確認した上で使用すること」と書かれています。「同意」の判断には以下のような情報が必要と考えられます。

＜質問＞「高い血中濃度の持続」について、人の場合は、どの程度の濃度と期間に相当すると推定していますか。またその推定値から、アトピー性皮膚炎治療における発がん性及び悪性リンパ腫発生の危険性はどの程度であると推定していますか。それらの根拠もお示し下さい。

(3) 最近、日本においてもプロトピック軟膏を使用中の16才女性が悪性リンパ腫であることが報告されました*2。

＜質問＞外国の有害事象の報告例に鑑みて、日本において現在に至るまでのタクロリムス軟膏使用者に有害事象すなわち悪性腫瘍の発生がないか企業や行政とともに使用者の追跡調査を行う予定はありますか。

(4) 「光がん原性試験」では、0.1%軟膏を塗布して紫外線照射を受けた雄マウスでがん発生時期が有意に短縮しています。0.03%承認に際して審査当局はこのメカニズムの検討を指示し、「審査報告書」では、免疫抑制による可能性が大きいとしています。しかし、添付文書上は「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」と記載されているのみであり、日常生活において日光に曝される機会の多い顔面への適用については、禁忌または慎重投与にはなっていません。また、日本皮膚科学会では、プロトピック軟膏は「成人の顔面・頸部への高い適応がある」と言っており、露

光を避けられない顔面での発がんの危険性について、配慮がなされていません。
＜質問＞プロトピック軟膏の光発がん性についてどのような判断をされているのか、
具体的にお示し下さい。

- (5) 今回改訂された0.1%軟膏の添付文書には「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、皮膚癌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」と追加がなされました。このことは、本質的にこの薬剤が感染症を増加させたり皮膚癌の誘因となるものであることを示しており、悪性腫瘍の発生に関する追跡調査ができるように医療者は責任を持って記録を保存する必要があることを意味していると考えます。0.03%軟膏の審査報告書に盛られた「使用者の追跡調査が可能な体制の整備」の必要性に対して、藤沢薬品は、「アトピー性皮膚炎手帳」（仮称）を医師から配布して管理を患者に勧める、という患者まかせの対応です。

＜質問＞現在プロトピック軟膏を使用中の患者に対して、皮膚科学会として「使用者の追跡調査が可能な体制の整備」をどのようにとる予定がありますか。

以上5項目の質問に御回答下さるようお願いいたします。

参考資料

*1 http://club.carennet.co.jp/JM/2002/06/0614_04.asp?SID=

*2 正しい治療と薬の情報18_93-97(2003)