

藤沢薬品工業株式会社
広報室
大阪市中央区道修町 3-4-7 〒541-8514
TEL(06)6206-7857 FAX(06)6206-5016
URL <http://www.fujisawa.co.jp/>
E-mail:corporatec@po.fujisawa.co.jp

2004 年 1 月 16 日

薬害オンブズパーソン会議
代表 鈴木利廣 殿

藤沢薬品工業株式会社
広報室長 柴 英 夫

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について

前略

弊社宛にお送りいただいた昨年 12 月 5 日付け標記公開質問書につき、弊社の回答をお送り致しますのでよろしくご査収ください。

なお、公開質問書前段において「承認条件としてガン原性試験のやり直しが求められた」とありますが、承認に際してがん原性試験をやり直しを求められた事実はございません。本剤の承認条件は以下の 2 件です。

- ・本剤（プロトピック軟膏小児用）の長期使用例について、免疫抑制作用に伴う有害事象の発現状況を調査すること。
- ・本剤のがん原性に関し、更なる知見を得ることを目的とした試験を実施し、その結果を報告すること。

2 番目の承認条件については、本剤の安全性情報を補完することを目的とし、臨床上有益となるような基礎試験を実施するものです。

草々

薬害オンブズパーソン会議からの
プロトピック軟膏に関する公開質問書
(平成 15 年 12 月 5 日付) に対する回答

平成 16 年 1 月 16 日
藤沢薬品工業株式会社

(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。そして、「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の上で使用すること」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自分の状況との比較を行ってはじめてなされます。しかし、藤沢薬品の配布した医療者向け「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「備考」として「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ん。

<質問>ここに示されている外国での皮膚癌とリンパ腫の発現症例とはどのような報告に基づくものでしょうか。すべての「皮膚癌とリンパ腫」の発生に関する情報について、各症例の具体的報告内容(軟膏の使用状況、悪性腫瘍の発生部位、血中濃度、担当医の所見等)を公開してください。

【回答】

外国で報告された皮膚がんおよびリンパ腫の各症例の詳細についてそれぞれ表1、表2にまとめ、表には担当医所見に加え弊社見解も併記いたしました。

弊社としましては、皮膚がんの3例についてはいずれもプロトピック軟膏との因果関係は否定的であると考えております。また、リンパ腫3例のうちの1例(54歳男性)については本剤との因果関係は否定的であると考えており、残り2例については情報不足のため因果関係を判断することが困難であると判断しました。なお、因果関係が否定的である1例を含めリンパ腫の報告が3例あることにつきましては、本剤が米国で推定6万人以上/月に使用されていることを考慮すると、本剤を使わない人でも起こり得る自然発症の頻度(米国10万人あたり20例以上/年)を上回るものではないことから、本剤がリンパ腫発生リスク増大の要因とは考え難いと思われず。

表 1 外国における皮膚がん発現症例

性 年齢 (発生国)	使用量 使用期間 (0.1%軟膏使用)	皮膚がんの種類 副作用の経過および処置
男 56歳 白人 (英国)	6.33g ~ 0.9g/日 約1年間 (再使用时)3.9 ~ 1.6g/日 塗布期間不明	<p>基底細胞がん</p> <p>0.1%軟膏長期投与試験開始前3ヵ月間アザチオプリンにて治療。約1年間の本剤長期試験終了後シクロスポリンを約7ヵ月間使用。その1ヵ月後あらたに0.1%軟膏の長期試験開始。</p> <p>0.1%軟膏開始約1ヵ月後、担当医が右内眼角の皮膚病変に気づき、皮膚生検を実施したところ基底細胞がんと判明。外科的処置にて病変部を除去。その後回復し、0.1%軟膏継続使用中。</p> <p>患者によれば、右内眼角の皮膚病変は15年間存在していた。患者はその病変に気づいていたが、その部位は湿疹病変が重なりこれまでみる事ができなかった。</p> <p>【報告医見解】 重篤度；未記載、因果関係；可能性あり</p> <p>【企業見解】 発現部位の皮膚病変は15年間存在しており、塗布前から病変が確認されていることも考慮すると、本剤との因果関係は恐らくないとする。</p>
女 47歳 白人 (米国)	不明	<p>有棘細胞がん</p> <p>0.1%軟膏使用約1ヵ月後にアトピー性皮膚炎が改善し、右足ふくらはぎの中程に有棘細胞がんを認める。他院にて腫瘤を完全に切除し、回復。</p> <p>【報告医見解】 重篤度；その他重大事象、因果関係；可能性あり</p> <p>【企業見解】 約1ヵ月の使用でアトピー性皮膚炎が改善し、以前から存在していた病巣が顕在化したと考える。</p>
男 75歳 白人	不明 約3ヶ月	<p>基底細胞がん</p> <p>0.1%軟膏使用約1ヵ月後に右手背の結節性/表皮性の基底細胞がんを認めた。電気乾燥法及び3</p>

(米国)

度の搔爬術にて治療し、回復。

【報告医見解】

重篤度;その他重大事象、因果関係;可能性あり

【企業見解】

塗布開始後短期間(約1ヵ月後)に基底細胞がんの発現が確認されたこと、タクロリムス軟膏を塗布していない、紫外線が曝露しやすい部位での発現であること、さらに、白人では有色人種に比べて皮膚がん発症のリスクが高いことが知られており、本症例は高齢の白人患者での発現であること等から、自然発症によるものと考える。

表2 外国におけるリンパ腫発現症例

性 年齢 (発生国)	軟膏濃度 1日使用量 使用期間	リンパ腫の種類 副作用の経過および処置
男 50歳 (米国)	0.1%軟膏 不明 約4ヵ月	<p>大細胞型リンパ腫</p> <p>長期間アトピー性皮膚炎を患っており、0.1%軟膏の使用を開始。</p> <p>壊疽性膿皮症と思われる症状が発現。</p> <p>使用約4ヵ月後に生検を実施し、大細胞型リンパ腫と診断。リンパ腫発現部位は塗布部位である横腹(右腰)。</p> <p>化学療法と放射線治療を実施。</p> <p>事象発現前に局部ステロイドを使用していたが、発現後は何の治療も行っていない。また、以前にはリンパ腫は存在していなかった。</p> <p>肺にリンパ腫を確認。患者の予後は不良。</p> <p>【報告医見解】</p> <p>重篤度;その他重大事象、因果関係;未記載</p> <p>患者は壊死性膿皮症と思われる症状を発現したが、生検結果、実際はリンパ腫であった。</p> <p>【企業見解】</p> <p>リンパ腫の病型・病期が確定しておらず、情報不足のため本剤</p>

<p>男 52 歳 (米国)</p>	<p>0.1%軟膏 不明 約 1 年 3 ヶ月</p>	<p>との因果関係を判断することは困難と判断した。</p> <p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>アトピー性皮膚炎(罹患部は両腕、両足)、神経皮膚炎に対し 0.1%軟膏及びステロイドを処方。</p> <p>使用約 1 年 2 ヶ月後に腕下部に大きなリンパ腫脹を認める。生検にて腋窩、脾臓の B-cell、T-cell rich 非ホジキンリンパ腫 (Stage B)と診断。原発生 EBV 感染との関連は不明。0.1%軟膏処方前にはリンパ腫は認められなかった。</p> <p>使用約 1 年 3 ヶ月後に 0.1%軟膏の使用を中止。</p> <p>【報告医見解】</p> <p>重篤度；死亡のおそれ、因果関係；未記載</p> <p>【企業見解】</p> <p>自然発生の可能性も考えられ、さらに本剤塗布量、血中濃度等が明らかではなく、情報不足のため本剤との因果関係を判断することは困難と判断した。</p>
<p>男 54 歳 (米国)</p>	<p>0.03%軟膏 0.1%軟膏 不明 約 7 ヶ月</p>	<p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>重症アトピー性皮膚炎(体表の 100%が罹患)に対し、罹患部の約 25-50%に間欠的に使用を開始。</p> <p>元々ステロイドを外用しており、0.03%軟膏に変更、その後 0.1%軟膏に変更。</p> <p>使用約 5 ヶ月後に腹部(右腰筋)非ホジキンリンパ腫(Stage、B 細胞性)と診断。</p> <p>使用約 7 ヶ月後に 0.1%軟膏の使用を中止。</p> <p>中止約 4 ヶ月後に骨髄移植施行(合併症不明)。</p> <p>中止約 8 ヶ月に骨髄異形成症候群と診断。</p> <p>中止約 1 年後にリンパ腫による合併症にて死亡。</p> <p>【報告医見解】</p> <p>重篤度；死亡、因果関係；未記載</p> <p>自然発生の可能性や、アトピー性皮膚炎がリンパ腫を基礎疾患とした傍腫瘍性所見であった可能性があると考える。</p>

(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>ここに示された「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。

【回答】

プロトピック軟膏使用患者において、薬剤との明らかな因果関係が考えられるリンパ腫はこれまでのところ発生しておりません。したがって、プロトピック軟膏使用患者における血中タクロリムス濃度とリンパ腫発生との関連を考察し得る直接的なデータはありません。ご質問の点につきましては、0.03%小児用添付文書の警告欄の記載に至ったマウス塗布発がん性試験及び臓器移植患者でのデータをもとに説明いたします。

マウス塗布がん原性試験は、軟膏基剤および0.03%、0.1%プロトピック軟膏を体表の40%相当部位に2年間ほぼマウスの一生毎日塗布し、発生する腫瘍を無処置群(Sham群)と比較することでがん原性の有無を調べたものです。その結果、プロトピック軟膏塗布群で皮膚腫瘍の増加は認められませんでした。0.1%軟膏群にはリンパ腫発現頻度の増加が認められました。血中タクロリムス濃度は各群で投与期間中ほぼ一定の推移を示しましたが、リンパ腫発現頻度が増加した0.1%軟膏群でのCmaxは27~50g/ml(平均35ng/ml)、AUCは275~646ng・hr/ml(平均484ng・hr/ml)でした。すなわち、本試験の結果は、マウスの場合、このような高い血中タクロリムス濃度がほぼ一生継続した場合にリンパ腫発現頻度が増加することを示唆しております。

マウスの場合、リンパ腫の自然発症率がヒトに比べて格段に高いこと(本試験で用いた系統のマウスの自然発症率は雄2~20%、雌6~42%であることに対し、ヒト(日本人)では10万人当たり4~6人と報告されており1000倍以上の差がある)や寿命が全く異なることから、この試験成績を直接ヒトでのリスク予測にあてはめることは適切ではないと考えていますが、リンパ腫に関連する情報であるため添付文書中の警告欄に記載するとともに患者へ情報提供することとしています。

臨床的には、免疫抑制状態を維持する必要がある臓器移植患者においてときに移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）*あるいはリンパ腫の発生をみることが知られています。臓器移植患者でタクロリムスを使用した場合の薬物濃度推移は、0.3mg/kg/day を投与された腎移植患者のトラフ濃度で見ると 1 ヶ月後は $19.0 \pm 9.2\text{ng/ml}$ （N = 96）、以降 3 ヶ月後 $16.4 \pm 10.6\text{ng/ml}$ （N = 96）、以降 3 ヶ月後 $16.4 \pm 10.6\text{ng/ml}$ （N = 64）、6 ヶ月後 $10.4 \pm 5.0\text{ng/ml}$ （N = 69）、1 年後 $8.1 \pm 3.4\text{ng/ml}$ （N = 58）、2 年後 $8.4 \pm 3.8\text{ng/ml}$ （N = 62）、3 年後 $6.6 \pm 2.0\text{ng/ml}$ （N = 12）でした。ただし、臓器移植という特殊な事情からステロイドなどの他の免疫抑制剤が併用された状況下での数値ですので、タクロリムスの本血中濃度がそのまま PTLD 発症リスクがある濃度を示している訳ではありません。

一方、アトピー性皮膚炎患者にプロトピック軟膏を塗布した場合の血中タクロリムス濃度については、現行の塗布量上限の 2 倍である最大 10g/回を塗布していた成人長期観察試験によれば、3 日後 $1.85 \pm 2.62\text{ng/ml}$ （N = 131）、1 週間後 $0.72 \pm 1.13\text{ng/ml}$ （N = 501）、2 週間後 $0.56 \pm 0.93\text{ng/ml}$ （N = 496）、26 週後 $0.30 \pm 0.93\text{ng/ml}$ （N = 337）、52 週後 $0.38 \pm 0.87\text{ng/ml}$ （N = 70）というデータが得られています。この血中濃度は移植領域と比べ低い濃度であり、しかも治癒経過とともに血中濃度は低下していきます。これは、皮膚状態の改善とともにタクロリムスの皮膚からの血中移行、吸収は少なくなることによるものです。また、本試験では高い血中濃度が見られた症状も少数ありましたが、いずれも一過性であり、前述のとおり症状の改善に伴い血中濃度は低下しております。

以上のように、プロトピック軟膏を使用するアトピー性皮膚炎患者ではタクロリムスを全身投与された移植患者と同レベルの高い血中濃度が長期間持続することはほとんど考えられません。また、移植患者のように併用薬として他の免疫抑制剤が全身投与されることもありませんので、移植患者に比べリンパ腫発生リスクははるかに低いと考えます。

さらに言えば、副作用と血中濃度の関係を分析した結果からは、副作用が発現し易い環境下である腎移植においても 10ng/ml 程度のトラフ濃度であれば、1～2 週間程度継続したとしても腎障害、胸痛、高血糖、振戦、血清カリウム上昇及び感染症といった全身性の重篤な副作用が発現する可能性は低いことが示唆されています。この結果からも、アトピー性皮膚炎患者では 10ng/ml 程度の血中濃度であれば 2 週間程度持続してもリンパ腫やその他重篤な副作用を発現する可能性はほとんどないと判断しております。

ただし、一過性であれ血中濃度が上昇することはできる限り回避すべきと考え、添付文書上、以下のような対応をとっております。弊社としては、これら注意事項を守り、適正にご使用いただくならば、プロトピック軟膏の発がんリスクは問題にならないと考えております。

血中濃度が高まる可能性のある潰瘍、糜爛面への使用を禁忌とした。

1 回あたりの塗布量を 5g までとし、さらに年齢（体重）により上限の目安を設けた

本剤を 2 週間継続使用しても効果が見られない場合には、本剤の使用を中止することとした。

症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合には使用を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこととした。

*PTLD は、免疫抑制剤による治療下にある臓器移植患者に特異的に見られる有害事象であり、ポリクロナルな良性リンパ球増殖症から悪性リンパ腫までも包括する広範な病変の総称である。

(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*。

<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使用者の追跡調査を行う予定はありますか。

【回答】

小児用 0.03%軟膏につきましては、第3相臨床試験に参加頂いた症例を対象に、市販後特別調査として追跡調査を実施する予定にしております(質問7の回答参照)。

一方、成人用 0.1%軟膏は国内で毎月5万人を超える患者さんに使用されていると推定され、現在に至るまでの使用者を対象にした追跡調査は物理的に困難であると考えております。しかし医療関係者には本剤を使用するにあたって日頃より副作用に留意していただくとともに万が一にも悪性腫瘍等の重篤副作用が発現した場合には直ちに弊社へ報告していただくよう依頼しており、今後も安全性情報の収集に努めてまいります。なお、FK506軟膏研究会による本剤の臨床試験参加症例を対象とした調査によれば、2003年5月時点で追跡調査可能であった成人74例(最長観察期間7年)については、皮膚がん等悪性腫瘍の発症は認められておりません。

なお、ご指摘の通り本邦で1例、16才女性に悪性リンパ腫が発生したとの報告がなされておりますが、当症例につきましては現在調査中であり、プロトピック軟膏との関連性についても現時点では不明であることを申し添えます。

(4) 0.1%軟膏の申請資料概要には、マウス塗布がん原性試験の解析結果が示されていません。しかし、ここで用いた解析方法の妥当性を評価するためには、十分なデータが公開されておりません。元になった動物実験データが必要です。

<質問> 解析結果の Peto mortality prevalence test の具体的 P 値を示してください。また、解析に用いた動物実験データのすべて（生存期間，腫瘍の致死性/非致死性情報など）を公開して下さい。

【回答】

マウス塗布がん原性試験の報告書は公開しておりません。

Peto mortality prevalence test の P 値につきましては悪性腫瘍及びリンパ腫のいずれも雌雄別に有意水準 0.05 で解析しております。その結果 0.1%軟膏は有意 ($P < 0.0001$) ですが、0.03%軟膏は有意水準値 0.05 に比べ明らかな高値を示しましたので有意差なしと判断しました。

(5) 「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。

【回答】

まず、プロトピック軟膏の主成分であるタクロリムスは、種々の遺伝毒性試験の成績から、遺伝子 (DNA) を傷つけるような作用はないことが証明されていますので、発がんのイニシエーション作用はないと考えられます。

当該試験において認められたプロトピック軟膏の発生時期短縮の原因については、基剤群のデータなどから基剤に含まれる流動パラフィンが主たる役割を担っていると考えています。流動パラフィンには皮膚の光学的性質を変化させ、紫外線の皮膚透過性を亢進する作用があり、それ自身が光発がん性試験において皮膚腫瘍発生時期を短縮させることが報告されているからです。しかし、流動パラフィンは外用剤添加剤として長い使用実績があり、ヒト皮膚がんの誘発について特に懸念は提起されていません。

一方、基剤群と比べたとき、雄では 0.1%群で皮膚腫瘍発生時期がやや短縮しましたが、雌では 1%群でもそのような作用はなく、雌雄合算では 1%群にのみ作用が認められました。したがって、プロトピック軟膏の作用には、流動パラフィン以外にタクロリムス自身による免疫抑制作用も関与しているかもしれません。免疫抑制の程度は血中濃度に依存しますが、プロトピック軟膏 0.1%光がん原性試験と同一条件でマウスに塗布したときの血中濃度は、アトピー性皮膚炎患者での血中濃度に比べ明らかに高くなることがわかっています。さらに、マウスではこのような高い血中濃度が試験期間を通じて持続するのに対して、アトピー性皮膚炎患者では皮膚症状の改善とともに速やかに低下していきます。このことはプロトピック軟膏を使用する患者において、免疫抑制状態が持続する状況になる可能性はほとんどないことを示しています。

無毛マウスの光がん原性モデルは紫外線照射だけで全動物の皮膚に腫瘍を発生せしめる極めて高い感度を示す系であり、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ます。このことは米国の既承認薬剤である“ビタミン A 系外用剤 Tretinoin Gel”の添付文書に“本試験の臨床的意義は未知”と記載されていることもうかがい知ることができます。

以上より、弊社としては当該試験の成績をそのままヒトに当てはめ得るものと考え手いけません。しかしながら、本剤が日光に曝露される機会の多い顔面にも適用されること、上記米国既承認医薬品の添付文書記載内容等を考慮し、「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」を使用上の注意のひとつに加え、さらに「PUVA 療法等の紫外線療法を実施中の患者は禁忌」と添付文書に記載しました。

(6) 0.03%小児用軟膏の添付文書では、承認条件の一つとして「本剤の長期使用について、免疫抑制作用に伴う有害事象の発現状況を調査すること」と書かれております。免疫抑制の結果おこる有害反応には、感染症があります。0.03%軟膏の小児356例の臨床試験では、皮膚感染症が21.1%と報告されています。0.1%については長期観察臨床試験で、16才以上の患者568例の52週解析で皮膚感染症が20.8%と報告されています。

<質問>それぞれの臨床試験について、血中濃度高群と低群にわけて感染症の種類と割合を示して下さい。

【回答】

タクロリムスの全身投与（経口・注射剤：移植領域）では、血中トラフ濃度（前回投与後の次の投与直前における血中濃度、投与後の極小値を示し経口投与時の最高血中濃度はトラフ濃度の約2～3倍）が20ng/mlを超え、高い血中濃度が持続すると全身性の副作用の発現頻度が高くなりますが、トラフ濃度が5～10ng/ml程度では、全身性の副作用の発現頻度は低いことが知られています。また、臓器移植患者においては、高い血中濃度が持続することに加え、患者自身の全身状態が悪いことや、他の免疫抑制剤を併用していることも副作用発現の一因であると考えられますことから、このような状態にないアトピー性皮膚炎患者では、10ng/mlを基準にすることで安全性が確保できると考えられます。以下に10ng/mlを基準として一時的にもそれを超えた症例と、そうでない症例における感染症の発現状況を示します。

1. 0.1%軟膏成人長期観察試験（対象：16歳以上のアトピー性皮膚炎患者）

開始4日目では4例（最高14ng/ml）で、開始26週後では1例（12ng/ml）で10ng/ml以上の血中濃度が検出されました。

これら5例のうち3例で感染症（体部白癬、毛囊炎、毛囊炎+皮下膿瘍）の発現が認められましたが、いずれも皮膚に限定して発現した感染症であり、症状の程度は軽度でした。この3例では、いずれも開始4日目で10ng/ml以上の血中濃度が認められており、それ以降10ng/mlを超える血中濃度は検出されませんでした。感染症の発現は体部白癬99日目、毛囊炎92日目、同じく毛囊炎24日目及び皮下膿瘍124日目と血中濃度高値が検出された日とは一致しませんでした。

一方、血中濃度が10ng/mlを超えることがなかった血中濃度低群563例では、皮膚感染症が115例（20.4%）に、皮膚以外の感染症が2例（0.4%）に発現しました。皮膚感染症の主な内訳（発現頻度2%以上）は、毛囊炎66例（11.7%）、カボジ水痘様発疹24例（4.3%）、単純疱疹19例（3.4%）でした。皮膚以外の感染症は、上気道炎及び両巣径部リンパ節炎がそれぞれ1例（0.2%）で認められました。

2 . 0.03%軟膏及び 0.1%軟膏小児比較試験及び小児長期観察試験（対象：2 歳以上 16 歳未満のアトピー性皮膚炎患者）

いずれの試験においても、基準とした 10ng/ml を超える血中濃度が検出された症例は 1 例も認められず、全て血中濃度低群の症例でした。

軟膏塗布部位での感染症は 356 例中 71 例（19.9%）に認められました。主な内訳（発現頻度 2%以上）は、毛囊炎 30 例（8.4%）、伝染性膿痂疹 18 例（5.1%）、伝染性軟属腫 10 例（2.8%）、カボジ水痘様発疹症 9 例（2.5%）、単純疱疹 7 例（2.0%）でした。

軟膏塗布部位以外での感染症は 356 例中 10 例（2.8%）に認められ、その内訳は単純疱疹 3 例（0.8%）、麦粒腫 2 例（0.6%）、皮膚糜爛 1 例（0.3%）、皮膚感染 1 例（0.3%）、風邪症候群 1 例（0.3%）、伝染性膿痂疹 1 例（0.3%）、カボジ水痘様発疹症 1 例（0.3%）であり、多くは皮膚における感染症でした。

（7）今回改訂された 0.1%軟膏の添付文書には「重要な基本的注意」の項に「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」の必要性にたいして、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、としています。この場合は患者まかせになってしまう恐れがあります。現在 0.1%軟膏使用中の患者に対しても早急に「使用者の追跡調査が可能な体制の整備」をとる必要があります。

< 質問 > 0.03%および 0.1%プロトピック軟膏使用者について、使用量や使用期間と、癌の発生との関連を今後どのように調査するのか、具体的な調査方法と体制についてお示し下さい。

【回答】

0.03%小児用軟膏の添付文書中の承認条件の一つ「本剤の長期使用例について、免疫抑制

作用に伴う有害事象の発現状況を調査すること」に関連し、国内で以下に示す 2 つの特別調査を実施予定です。さらに、海外においても同様の目的の調査を計画中であります。

皮膚がん等悪性腫瘍発現リスクに関する特別調査

・目的：本剤を比較的大量に塗布したと考えられる症例を対象に、皮膚がんおよび悪性リンパ腫を含む悪性腫瘍発現リスクを検討すること。

・症例数：プロトピック軟膏 0.03%小児試験（比較試験後継続試験、長期観察試験）に参加した症例（約 250 例）

・調査方法：中央登録方式とし、最長 10 年間の状況を 6 ヶ月毎に調査。

長期使用に関する特別調査

・目的：長期使用例での安全性、有効性および適正使用情報の検出または確認を行なう。

・症例数：小児アトピー性皮膚炎患者 1000 例（予定）

・調査方法：中央登録方式とし、3 年間の状況を 6 ヶ月毎に調査。また、3 年以降も調査可能な症例については、最長 10 年間観察した際の皮膚がんおよび悪性腫瘍の発現の有無を調査。

0.1%軟膏につきましては、通常的安全性情報収集業務の中でデータを集積してまいります。なお、上記の および の特別調査において、調査中に 16 才に達し 0.1%軟膏に切り換えられた症例についても調査対象とし、調査を継続していくこととしております。

(8) 上記(7)に示したように、改訂後の 0.1%軟膏添付文書では、感染症増加や皮膚癌について「2年以上の長期使用時については、臨床試験成績がなく不明」としてはいますが、藤沢薬品の作成した「患者向け説明書」(説明書ひな形)では、項目4「この薬剤について知っておいていただきたいこと」に次のように書かれています。「(省略)プロトピック軟膏を使う事によってリンパ腫や皮膚癌が増えることはないと考えられます。しかし長期間(例えば5年-10年以上にわたって)使い続けた時に、皮膚癌やリンパ腫などが起きやすくなるかについては、まだはっきりしたデータがありません」。

<質問>「リンパ腫や皮膚癌が増えることはないと考えられます」と断言することおよび、添付文書の記載では、2年となっているところが「患者向け説明書」では5-10年としているのは患者に誤った情報を提供する書き方ではないでしょうか。

【回答】

国内で実施した最長 2 年間の長期観察試験におきまして、使用期間の長期化に伴い副作用の発現頻度が高まることはなかったことから、弊社としては 2 年間の使用においてリンパ腫や皮膚がんが増えることはないと考えております。しかし、2 年を超える使用期間での臨床試験データはないため、「患者さん向け説明書」には、それを超える長期間という意味で「長期間（たとえば 5 年-10 年程度）使い続けた時に、皮膚がんやリンパ腫などを起こすかどうかについては、新しいお薬なのでまだはっきりしていません」と記載した次第です。

なお、海外において得られた情報から、プロトピック軟膏を使用中の患者さんにおきましてリンパ腫あるいは皮膚がんの発生が認められておりますが、プロトピック軟膏を使わないヒトでも起こり得る自然発生の頻度を上回らないこと、また、個々の症例情報に基づく検討により、偶発的なものである可能性が高いと考えております。また、日本国内では、第 3 相臨床試験でアトピー性皮膚炎の患者さんに使用されてから 7 年、承認後発売されてから 4 年が経過いたしました。この間、本剤使用と明確な因果関係があるとされる皮膚がんおよび悪性腫瘍はみとめられておりません。以上のことから、プロトピック軟膏がリンパ腫あるいは皮膚がん発生リスク増大の要因とは考え難いと思われま