

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>

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、承認条件としてガン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。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。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。

(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。

(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。

(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す。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。

(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。

(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。

(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。

(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。

以上8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

* 正しい治療と薬の情報18,93-97(2003)