

タクロリムス水和物軟膏製剤の副作用報告状況について

FDAにおけるタクロリムス水和物軟膏製剤の発がん関連の副作用報告状況の公表を踏まえて、国内における状況調査を行ったところ以下のとおりであった。

1. FDAにおけるアトピー治療薬の副作用状況に関する公表内容

平成 22 年 1 月 10 日 FDA において、2 種類のアトピー治療薬（タクロリムス、ピメロリムス（日本未承認））の使用により 15 歳以下の小児で発がんが引き起こされたという報告を 2004 年 1 月～2009 年 1 月の 5 年間に 46 例（プロトピック軟膏で 15 例、エリデルで 27 例、両剤併用 4 例）の報告を受けている。これらのうち 50%は、使用すべきでないとされている 2 歳未満への使用、うち 41%は安全性が確立していないという 1 年以上の長期使用だった。さらに、小児症例の 26%は成人用を使用していた、というものであった。

2. 国内の状況

(1) 販売状況

国内においては、ピメロリムス製剤の承認はないが、タクロリムス製剤として、プロトピック軟膏 0.1%、プロトピック軟膏 0.03%小児用（一般名：タクロリムス水和物軟膏、製造販売業者：アステラス製薬（株））が、それぞれ、1999 年 11 月、2003 年 12 月より販売されている。

いずれも、ステロイド外用剤等の既存療法では効果が不十分又は副作用によりこれらの投与ができない場合のみに使用することとなっている。

(2) 発がん関連の副作用報告状況

平成 22 年 3 月 31 日までの発がん関連の副作用報告状況は以下のとおりとなっている。

① プロトピック軟膏 0.1%（16 歳以上 15 例、15 歳以下 2 例）

※ うち、不適正使用によると思われるもの 2 例（いずれも禁忌である小児に使用）

② プロトピック軟膏 0.03%小児用（16 歳以上 0 例、15 歳以下 2 例）

※ うち、不適正使用によると思われるもの 0 例

(3) 使用上の注意記載状況

発がんに関する注意喚起としては以下のとおり、警告等に対応しているところである。

使用上の注意の記載状況（プロトピック軟膏 0.1%、プロトピック軟膏 0.03%小児用共通）

警告	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。また、 <u>本剤使用例において関連性は明らかではないが、リンパ腫、皮膚がんの発現が報告されている。</u> 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。
禁忌	低出生体重児、新生児、乳児又は <u>2歳未満の幼児</u> 〔使用経験がなく、安全性は確立していない。〕
用法・用量に関連する注意	○ 皮疹の増悪期には角質層のバリア機能が低下し、血中濃度が高くなる可能性があるため、本剤の使用にもかかわらず <u>2週間以内に皮疹の改善が認められない場合には使用を中止</u> すること。また、皮疹の悪化をみる場合にも使用を中止すること。 ○ 症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、速やかに塗布を中止し、 <u>漫然と長期にわたって使用しないこと。</u> 」
重要な基本的注意	<u>2年以上の長期使用時の局所免疫抑制作用</u> （結果として、感染症を増加させたり、皮膚がん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である。

現時点では、特段のさらなる注意喚起の必要性はないと考えられるが、引き続き副作用情報の収集に努め、必要に応じて適切な対応を取るよう努めることとする。