

1 小児アトピー性皮膚炎のタクロリムス療法は安全か？

A 序論

アトピー性皮膚炎は皮膚科医が日常診療上頻繁に遭遇する疾患の1つである。その病態は皮膚の生理学的異常とともに複数の非特異的的刺激あるいは特異的アレルゲンの関与により皮膚に炎症を生じ、慢性の経過をとる多因子性の湿疹性疾患であると捉えられている¹⁾。従来小児に多い疾患であるとされてきたが、2007年に本邦で実施された多施設横断全国調査においても、本症の受診患者の年齢分布は0～5歳および21～25歳をピークとする2相性の分布であることが示され²⁾、小児の治療を効果的かつ安全に行うことの重要性があらためて確認された。

アトピー性皮膚炎の治療は、皮膚の炎症の抑制に対してはステロイド外用薬やタクロリムス外用薬を用い、乾燥などの生理学的異常に対しては保湿・保護剤によるスキンケアを行う。さらに掻痒に対しては抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬などの内服を考慮しつつ、可能な限り悪化因子を除去することが、国内外において標準治療としてのコンセンサスを得ている^{1,3-7)}。

タクロリムス（FK506）は、1984年に藤沢製薬（現アステラス製薬）により放線菌 *Streptomyces tsukubaensis* の代謝産物中からみいだされたマクロライド系免疫抑制薬である。その薬理作用は、カルシニューリン依存性のヘルパーT細胞や肥満細胞⁸⁾、樹状細胞⁹⁾などに作用してサイトカインやメディエーターの産生を阻害することにより、免疫抑制作用や抗炎症作用を発揮することにある^{10,11)}。これらのことから皮膚疾患領域においてはアトピー性皮膚炎に対する治療効果が期待され、本邦では1989年よりタクロリムス外用薬の開発が開始された。その後、1999年6月にプロトピック軟膏[®]0.1%が成人用アトピー性皮膚炎治療薬として上市¹¹⁾、2003年7月にはプロトピック軟膏[®]0.03%小児用が発売されたが¹⁰⁾、欧米では本邦に先立ち、成人と並行して小児アトピー性皮膚炎患者を対象とする臨床開発が実施されたため、プロトピック軟膏[®]0.03%小児用は2000年より承認・発売されている¹²⁾。

B 指針

現在のガイドラインでは、アトピー性皮膚炎の炎症を十分に鎮静しうる外用薬のうち、その有効性と安全性が科学的に立証されている薬剤はステロイド外用薬（topical corticosteroids）とタクロリムス外用薬〔カルシニューリン阻害外用薬：topical calcineurin inhibitor（TCI）〕であるとされている^{1,3-7,13)}。

ステロイド外用薬は様々な作用を有し、成人においても小児においてもアトピー性皮膚炎の炎症を効果的に抑制する標準治療薬であることは言をまたない。一方のタクロリムス外用薬もステロイド外用薬とは異なる作用機序で炎症抑制効果を発揮する薬剤である。1999年の本邦発売以来（米国では2000年）ほぼ15年が経過し、発売当初からその有効性と安全性が科学

的・客観的に検討されてきた結果、タクロリムス外用薬（プロトピック軟膏[®]0.1%・プロトピック軟膏[®]0.03%小児用）は現時点ではステロイド外用薬同様、アトピー性皮膚炎の標準治療の一翼をにないうる薬剤であるとされている^{1,3-7,13}。両者の有効性や副作用の発現にはそれぞれ特徴があり¹⁴、様々な病像を呈するアトピー性皮膚炎において、その治療にステロイド外用薬以外の選択肢が選べるというのは、大変意義のあることである。

本邦では、タクロリムス外用薬を用いてアトピー性皮膚炎患者の治療を行う場合、「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」¹⁵に忠実に従うことが必要であり、そのガイダンスの項目（対象患者・年齢・禁忌・原則禁忌・慎重投与）が十分に理解できる「高度の専門性を有する医師」により治療がなされることが前提とされる。米国でも2014年3月に American Academy of Dermatology: AAD より新しいガイドラインが発表され、アトピー性皮膚炎に対する TCI の有効性、効果、用法・用量、副作用、ステロイド外用薬・保湿剤との併用療法や proactive 療法などについてのエビデンスがまとめられている¹⁶。

C エビデンス

1990年代、一部のマスコミによる不適切報道や民間療法の氾濫などが契機となり、アトピー性皮膚炎治療の現場にはステロイド忌避などの大きな混乱をきたした。そのために、本邦においても診断基準や治療ガイドラインが整備されることとなった¹⁷。そのような理由からアトピー性皮膚炎の治療には厳格な EBM が求められ、古江らは「アトピー性皮膚炎の既存治療法の EBM による評価と有用な治療法の普及」を報告した¹⁸。さらにその後2009年9月までに発表された国内外のエビデンスを追加し、アトピー性皮膚炎の EBM データ集第2版も作成された¹⁹。アトピー性皮膚炎の様々な既存療法のエビデンスをまとめたものであるが、タクロリムス外用療法についても国内外のエビデンスが集積されており、大変有用である²⁰。

そこで本稿では紙面の関係もあり、2010年以降に報告のあった本邦における長期使用における有効性と安全性の解析をいくつか挙げるにとどめる。さらなるエビデンスの詳細については参考文献を参照されたい²¹⁻²⁸。

1] 小児のアトピー性皮膚炎に対するタクロリムス軟膏 0.03%小児用の長期の安全性と有効性について—長期特定使用成績調査の中間報告—²⁹

目的▶ 本邦における小児アトピー性皮膚炎患者に対するタクロリムス軟膏 0.03%小児用の安全性と有効性。

対象▶ 国内 234 施設：1,330 例を収集（安全性解析除外症例：99 例）。

方法▶ プロトピック軟膏[®]0.03%小児用の塗布状況を添付文書の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の年齢区分別に従い集計し、有効性、安全性〔①副作用の発現状況、②副作用に影響を及ぼす要因（i. 本剤使用開始時の皮膚症状および掻痒の程度、ii. 合併症の有無、iii. 既往歴の有無、iv. 年齢区分別 1 日平均塗布量）について評価した。

結果▶ 全観察期間を通して、著明改善以上の改善率は 30~40%であった。副作用の発現症例率は 14.78%で、主な症状は皮膚感染症および塗布部位刺激感であったが、それらが経時

的に増加する傾向は認めなかった。また皮膚がんを含む悪性腫瘍の発現は、最長7年間の全観察期間を通じて認めなかった。

2) プロトピック軟膏[®]0.03%小児用製造販売後調査中間集計結果

小児科を受診する患者を対象とした特別調査からの追跡調査³⁰⁾。

目的▶ 小児科を受診する患者を対象とした、特別調査に参加した小児のアトピー性皮膚炎患者を対象に、本剤使用后10年間での皮膚がん、悪性腫瘍発現の有無を確認する。

対象▶ 小児科特別調査に組み入れられた全例。

方法▶ 小児科特別調査と併せて10年間観察する。

結果▶ 対象症例数1,074例(除外症例101例)。年齢は2歳以上5歳以下が521例、6歳以上12歳以下が384例、13歳以上15歳以下が68例。安全性解析対象症例973例において現時点では皮膚がんおよび悪性腫瘍の発現は認めなかった(最長観察症例6年)。

D 根拠となった臨床研究の問題点と限界

タクロリムス外用薬の主な副作用は、短期使用における灼熱感・痒痒感、皮膚の易感染性(細菌・ウイルス・真菌)などが挙げられる^{15, 30)}。一方長期使用に伴う副作用には、移植免疫抑制薬(プログラフ[®])³¹⁾でいわれているような全身諸臓器(特に腎臓)に対する毒性や^{32, 33)}、開発当初の動物実験(マウス癌原性試験)のデータからいわれている発がんリスクの増加などが挙げられる^{10, 11)}。これらの様々な副作用は、その多くが不適切な使用をすることにより発生することが明らかにされ、米国ではアメリカ食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)より小児の軟膏使用量や使用年齢を厳守するようとの勧告が出されたり³⁴⁾、タクロリムスの血中濃度や薬物動態と副作用の関係の追加検討が行われたりした^{12, 35)}が、本邦においては、2014年現在も厚生労働省より承認条件として製造販売後の長期追跡調査「プロトピック軟膏[®]0.03%小児用を使用した患児における長期安全性情報の集積」が求められ、2016年までの調査が継続中である。今回挙げたエビデンスもその中間報告(6~7年目)である。本邦におけるプロトピック軟膏[®]0.03%小児用を使用した使用追跡調査(3年以上)はまだその報告数が少なく、引き続きより長期(10年間)の使用における調査結果の集積が待たれる³⁰⁾。

現在米国ではFDAの指導の下³⁶⁾、2005年から16歳未満のプロトピック軟膏[®]0.03%小児用を使用した8,000例を対象とした長期追跡調査[A Prospective Pediatric Longitudinal Evaluation to Assess the Long-Term Safety (APPLES)]が行われている。悪性腫瘍の発生に関してもAdverse event reporting system (AERS)を用いて、全世界的に、タクロリムス軟膏を使用して悪性腫瘍が発生したと考えられる症例(0~16歳)を集積し、その詳細な検討を行っている。その報告によれば、Boxed warning(19/Jan/2006)発布以前の悪性腫瘍発生の報告は17例(2003年~2006年報告前)、それ以降では55例(2006年報告後~2011年)、2010年~2011年においては15例の追加報告があったが、タクロリムス軟膏使用との明らかな関連性は不明であり、今後の更なる検討を待ちたい^{37, 38)}。

E (本邦の)患者に適應する際の注意点

タクロリムス軟膏は2つの濃度で商品化され、通常0.1%は成人用、0.03%は小児用とされている。その効果については、プロトピック軟膏[®]0.1%は吉草酸ベタメタゾン軟膏とほぼ同等、プロトピック軟膏[®]0.03%小児用ではプロピオン酸アルクロメタゾン軟膏とほぼ同等の効果を示し³⁹⁻⁴²⁾、特に顔面・頸部の皮疹に対して高い適応があるとされている。さらに最近では再発抑制療法 (proactive therapy) にも有用であるとされる⁴³⁾。一方不利益、ことに長期使用における悪性腫瘍発生の可能性は、タクロリムス軟膏研究開発当初から潜在的リスクとして取りざたされ^{10, 11)}、一般紙などにおいても幾度か報道され、社会問題となることもあった⁴⁴⁾。この件に対する一般患者さん方への説明文書として、日本皮膚科学会作成「タクロリムス軟膏 (プロトピック[®]軟膏) 使用中の患者さんへ」⁴⁵⁾ が用意され有用である。そこでも説明されているが、副作用リスクが増強する原因の1つにはタクロリムス軟膏の誤った使用方法がある。通常、角層にはバリア機能があるため500Da以上の分子量の物質 (タクロリムス水和物: 822.03Da) は皮膚を透化しにくい⁴⁶⁾。しかし2歳未満の乳幼児においてはバリア機能が未熟であるためタクロリムス軟膏が吸収されやすく、薬物代謝などの生理反応も未熟であるという点から副作用が起りやすいと考えられるためその使用は禁忌である。重層療法やびらん・潰瘍面に用いることも同様の危険性を生じうるためやはり禁忌である。また全身性紅皮症やNetherton症候群などの一部の状態・疾患ではバリア機能が極度に障害され、皮膚から吸収されるタクロリムスの血中濃度が上昇し、全身的な副作用や発がんのリスクが高まる可能性があるためその使用は禁忌とされる。本剤の使用にもかかわらず2週間以上症状が改善しない場合・逆に悪化する場合は使用を中止する。1日2回塗布する場合は、あまり短時間で繰り返して塗布すると一時的に血中濃度が上昇する可能性があるため12時間間隔で塗布し、症状がよくなった場合も漫然と長期使用を行わないこと、とされている¹⁰⁾。

使用量の目安として、プロトピック軟膏[®]はチューブから0.1g (1cm)を絞り出すと10cm×10cmの面積に塗布することができる。プロトピック軟膏[®]0.03%小児用の具体的な使用量は、2～5歳 (体重20kg未満)への1回塗布量の上限は1g、6～12歳 (20kg以上、50kg未満)では2～4g、13歳以上 (50kg以上)では5gとされている⁴⁷⁾。

F コメント

タクロリムス外用薬は1999年の発売以来、本邦のみならず世界中でその有効性や安全性が検討されてきた薬剤である^{28, 48)}。国内外における、プロトピック軟膏[®]0.1%の有効性や安全性のエビデンスのレベルは1、勧告のグレードはAと評価され^{9, 20, 49, 50)}、これまでに得られた臨床知見から、成人におけるタクロリムス外用薬の有効性や安全性はほぼ担保されていると考えられる^{51, 52)}。

小児においても今後もタクロリムス軟膏を用いた長期連用の検討が続けられ、より長期における有効性・安全性のデータが得られることが期待される。