

2003年7月4日

薬事・食品衛生審議会

薬事分科会長 井村 伸正 様

## プロトピック軟膏の発がん性に関する意見書（2）

NPO法人医薬ビジランスセンター

理事長 浜 六郎

0.03%プロトピック軟膏の発がん性に関する意見書を7月2日に提出させていただきましたが、検討を加えた結果、発がん性を裏付ける新たなデータ解析の結果を得ましたので、意見を申し述べさせていただきます。

ご多忙のおり、たびたびで申し訳ございませんが、国民の安全にかかわる重大なことですので、なにとぞ、お許しいただき、慎重のうえにも慎重な判断をされるよう、要望をいたします。

2003年7月3日付けの意見書でも申し述べましたが、体表面積の40%もの毛刈状態は非生理的であり、ストレス状態の持続で免疫低下を招きうること、軟膏基剤のみでも保湿され生理的状态に近づきうることから、2年間のがん原性試験の場合は、軟膏基剤を対照にするのが最も適切と考えますので、これを前提に以下の論を進めます。

さて、プロトピック軟膏の0.03%群も0.1%群も、いずれにおきましても、雄よりも雌の方が、AUCが大きく、また、がんの発生率も高い傾向が認められております。対照群のがん発生率も雌の方が高い傾向はありますが、それ以上に高いように思われました。

そこで、軟膏基剤を対照とした場合、プロトピック軟膏として投与したタクロリムの、がん発生への影響を、過剰がん発生率(excess cancer incidence rate)を以下のように計算し、それとタクロリムス総曝露量としてAUCとの相関関係を検討することにしました。

### （1）過剰がん発生率（Pex）の計算

まず、過剰がん発生率（Pex）を次式によって求めました。

$$\text{過剰がん発生率 (Pex)} = (\text{Ppr}-\text{Pc}) / (1-\text{Pc})$$

ただし、

Ppr：プロトピック軟膏（0.1%または0.03%）群における、がん発

生率

Pc : 軟膏基剤群のがん発生率

Pex : 過剰がん発生率

その結果を、表 1 に示します。

**表 1 過剰がん発生率の計算**

	がん発生率			過剰がん 発生率 Pex_100
	プロトピック			
	プロトピック 軟膏濃度 (%)	プロトピック 軟膏群 Ppr_100	軟膏 基剤群 Pc_100	
雄	0.03	54	36	28.1
	0.1	88	36	81.3
雌	0.03	76	46	55.6
	0.1	100	46	100.0

$$\text{過剰がん発生率 (Pex)} = (\text{Ppr}-\text{Pc}) / (1-\text{Pc})$$

表 2 に、0.03%群雄、0.03%群雌、0.1%群雄、0.1%群雌の順に過剰がん罹患率を示しました。それぞれ、28%、56%、81%、100%となりました。

**表 2 タクロリム平均AUC値と過剰がん発生率との相関**

タクロリムス 濃度 (%)	雌雄別	タクロリムス平均AUC (ng・h/mL) ※	過剰がん発生率 Pex_100
軟膏基剤群		0	0
0.03%	雄	139	28
0.03%	雌	190	56
0.1%	雄	384	81
0.1%	雌	581	100

※ 1w, 6M, 12M におけるAUC値の幾何平均  
r=0.967, p<0.01 r<sup>2</sup>=0.94

## (2) タクロリムス全身曝露量としての平均AUCの計算

ついで、プロトピック軟膏中のタクロリムスの総曝露量を最もよく反映していると考えられる、平均AUC値を 0.03%群の雄と雌、0.1%群の雄と雌について、以下のようにして求めました。

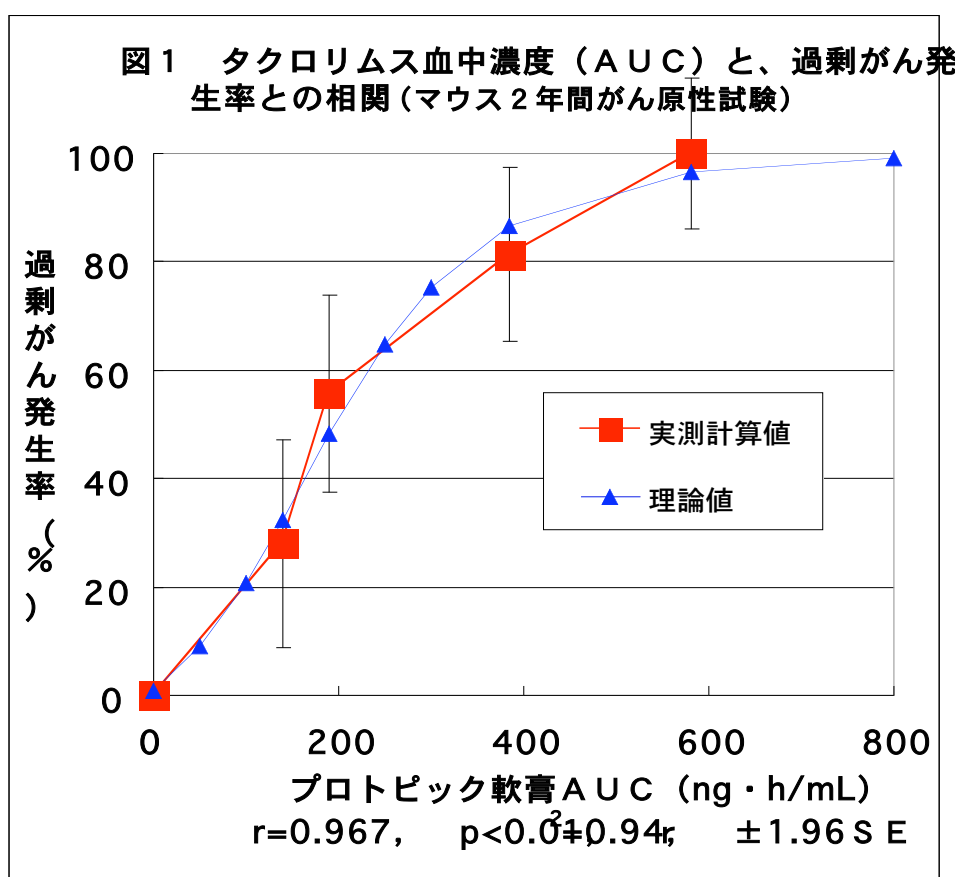
できるだけ若い時期の曝露、血中濃度が比較的高い時期として、それぞれの

群の、投与1週、投与6カ月、および投与12カ月の3点のAUCデータを抽出し、これらを幾何平均し、平均AUC値としました。

その結果を表2に、0.03%群雄、0.03%群雌、0.1%群雄、0.1%群雌の順に示しました。それぞれ、139、190、384、581ng・h/mLでした。

### (3) タクロリムス平均AUC値と、過剰がん発生率との相関係数

上記のように求めた、4点の平均AUCと過剰がん発生率、それに対照群(AUC=0、過剰がん発生率=0)の合計5点で求めた相関係数(r)は0.967(p<0.01)でした(図1:実測計算値)。



$$Pex = 1 / (1 + e^{-1/3 (\text{SQRT}(\text{AUC}) - 14)})$$

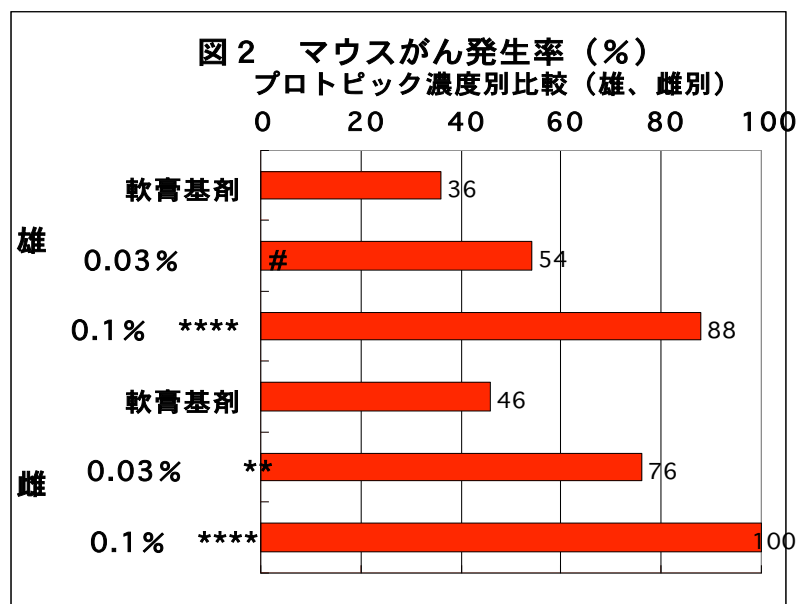
AUCを平方根で補正し、上記のロジスティック曲線(理論曲線)と比較すると、すべて95%信頼区間内に入り、さらにより相関を示す。

タクロリムスAUC値の寄与度を推定するために、 $r^2$ を求めると、0.94でした。

極めて高い相関係数と寄与度を示し、これら過剰死亡の原因として、プロトピック軟膏中のタクロリムスの関与が大部分であり、それ以外の要因が関与し

た可能性は極めて小さいと考えられました。

軟膏基剤対照群および 0.03%群、0.1%群のがん発生率を雌雄別に示した図 2 でも一応は用量-反応関係があるように見えます。しかし、対照群にもがんが発生し、雌雄の曝露量が同じとされていますので、その違いが分かりません。



軟膏基剤群と比較して、# : p<0.1, \*\* : p<0.01, \*\*\*\* : p<<0.001

そこで、がんの発生率については過剰発生分のみを比較し、タクロリムス総曝露量として、雌雄別に平均AUC値を用いますと、雌雄の差が著しいために、より精密な用量-反応関係を分析することが可能となりました (図 1)。

#### (4) ロジスティック曲線のあてはめ

化学物質の用量と反応の関係は、発がんに対する影響なども含めて、一般に、ロジスティック曲線に従うとされています。

AUCの分布が低濃度域にやや偏っているように見えたので、AUC値については平方根をとり、観察値から計算した5点に最も適合しそうな、係数を求めたところ、下記の式が適合すると考えられました。

$$P_{ex} = 1 / (1 + e^{-1(1/3 \sqrt{AUC} - 14)}) \quad (1)$$

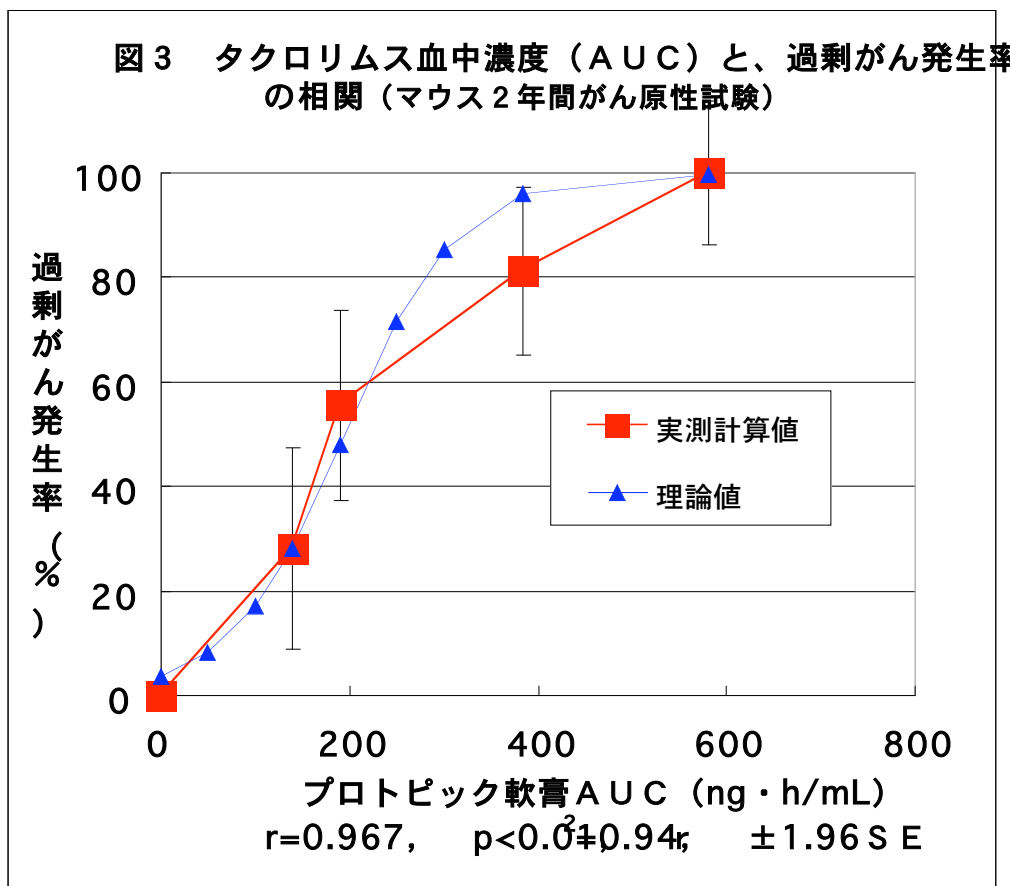
式(1)を用いて、任意のAUC値に対する過剰がん発生率の理論値を計算し、グラフ上に描いたのが図 1 (理論値) です。

実測値 (過剰がん罹患率) の 95%信頼区間 (1.96\_SE) を同時に示しましたが、理論曲線は、実測値の 95%信頼区間の中に、十分入っています。

AUCを平方根変換せず、そのままのデータを用いて推定した式が(2)です。

$$Pex = 1 / (1 + e^{-1 (1/60 \cdot (AUC) - 195)}) \quad (2)$$

式(2)で理論曲線を描いても、やや実測値が理論値からずれるものの、95%信頼区間内に入っています (図3)。



$$Pex = 1 / (1 + e^{-1 (1/60 \cdot (AUC) - 195)})$$

AUCを平方根で補正せず、上記のロジスティック曲線 (理論曲線) と比較しても、すべて95%信頼区間内に入るが、やや相関性は劣る。

このように、AUCと過剰がん罹患率との間には、明瞭な関連があると考えざるを得ません。

これまでにお送りした、要望書、追加資料、7月2日付けの意見書とともに、今回の検討結果につきましても十分のご検討いただき、慎重審議されることを希望します。

なお、ご連絡は下記までお願い申し上げます。

〒543-0062 大阪市天王寺区逢阪2-3-1, 502  
TEL 06-6771-6314 FAX 06-6771-6347  
NPO法人医薬ビジランスセンター 浜 六郎