

2003年7月9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（3）

NPO法人医薬ビジランスセンター

理事長 浜 六郎

ご多忙中たびたびの意見書で、申し訳ございません。プロトピック軟膏の発がん性に関する意見書（2）を7月4日に提出させていただきましたが、さらに検討を加えた結果、濃度－反応関係の解析で用いる濃度は（AUC値も含めて）、対数値を用いるべきであることに気付きました。

また、タクロリムスの全血濃度測定方法として、0.025ng/mL、あるいは0.05ng/mLを検出限界とする感度も精度もよい検査法が開発されているにもかかわらず、小児も含め大部分の臨床報告で、検出限界0.5ng/mLの方法で測定し、しかも全血濃度が0.5ng/mLの場合は「0」ng/mLと読み替えて平均全血濃度を算出していることが明かとなりました。

これらの問題点を考慮に入れて再度分析し直しましたので、その検討結果をもとに、あらためて意見を申し述べさせていただきます。

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%もの毛刈という非生理的でなく、保湿され生理的状态により近い軟膏基剤群を対照にするのが最も適切と考え、今回も、これを前提に論を進めさせていただきます。

また、プロトピック軟膏群の軟膏基剤対照群に対する、過剰がん発生割合(excess cancer risk)の計算は7月4日の意見書（2）のとおりですが、念のために再度記します（より適切な用語に変更しています）。

### （1）過剰がん発生割合（Pex）の計算

まず、過剰がん発生割合（Pex）を次式によって求めました。

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

ただし、

Ppr：プロトピック軟膏（0.1%または0.03%）群における、がん発生割合

Pc：軟膏基剤群のがん発生割合

Pex：過剰がん発生割合

その結果を、表1に示します。

**表1 過剰がん発生割合の計算**

	がん発生割合 (%)			過剰がん発生割合 Pex_100
	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

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

**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発生割合を示しました。それぞれ、28%、56%、81%、100%となりました。

**表2 タクロリム平均AUC値と過剰がん発生割合との相関**

濃度 (%)	雌雄別	タクロリムス 平均AUC (ng・h/mL) ※	タクロリムス 平均全血濃度 (Cav) (ng/mL) #	過剰がん発生割合 Pex × 100
軟膏基剤群		0	0	0
0.03%	雄	139	5.8	28
0.03%	雌	190	7.9	56
0.1%	雄	384	16.0	81
0.1%	雌	581	24.2	100

※ 1w, 6M, 12MにおけるAUC値の幾何平均 #=AUC/24  
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) 平均AUCから推定した、平均タクロリムス血中濃度 (ng/mL)

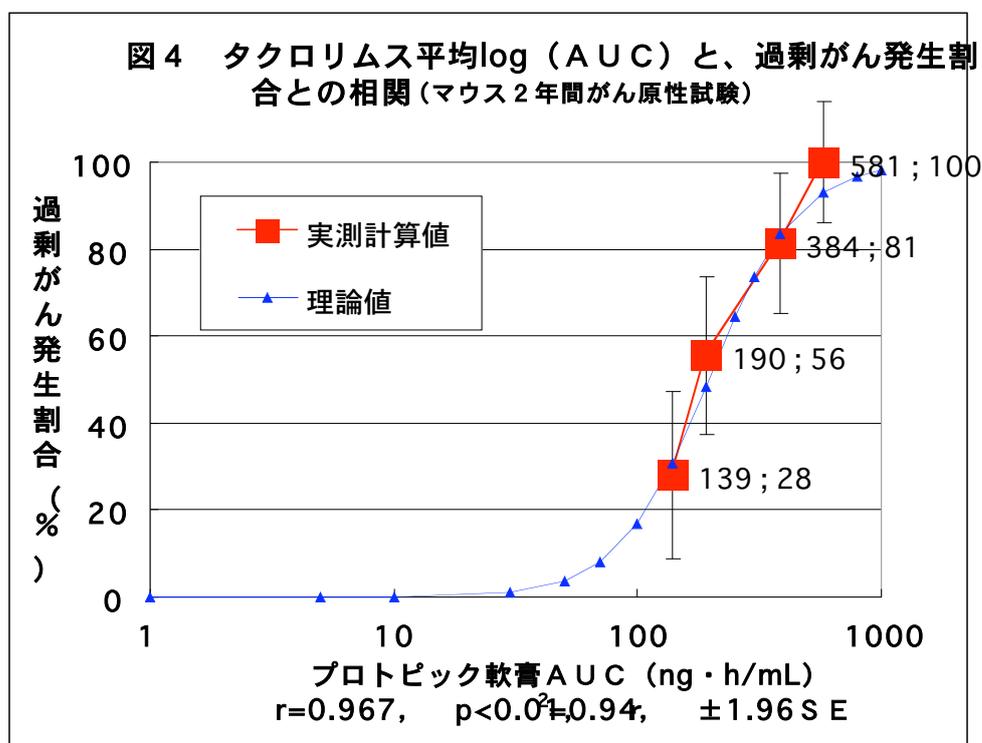
タクロリムスの全血中濃度消失半減期は、マウスに関するデータは、明瞭には示されていませんが、投与1週間目の AUC より6カ月目の AUC が概ね高いことから 1)、1日1回の塗布でも長期間塗布し続けることによって、蓄積している可能性があります。したがって、マウスでは半減期は相当長いと推測されます。また、AUC/Cmax の値が、ほぼ14~15倍であることも、血中濃度の変動があまり大きくないことを推測させます。

また、人でも、0.1%プロトピック軟膏使用後の全血濃度の消失半減期はおおむね30~50時間です(なかには141時間もあります) 2)。

そこで、AUC 値を24で除して平均全血濃度とみなすことは合理的なことと考えます。表2に、マウス2年間がん原性試験における、各群雌雄別の平均全血濃度を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、5.8、7.9、16.0、24.2ng/mLでした。

#### (4) タクロリムス曝露量と過剰がん発生割合との相関

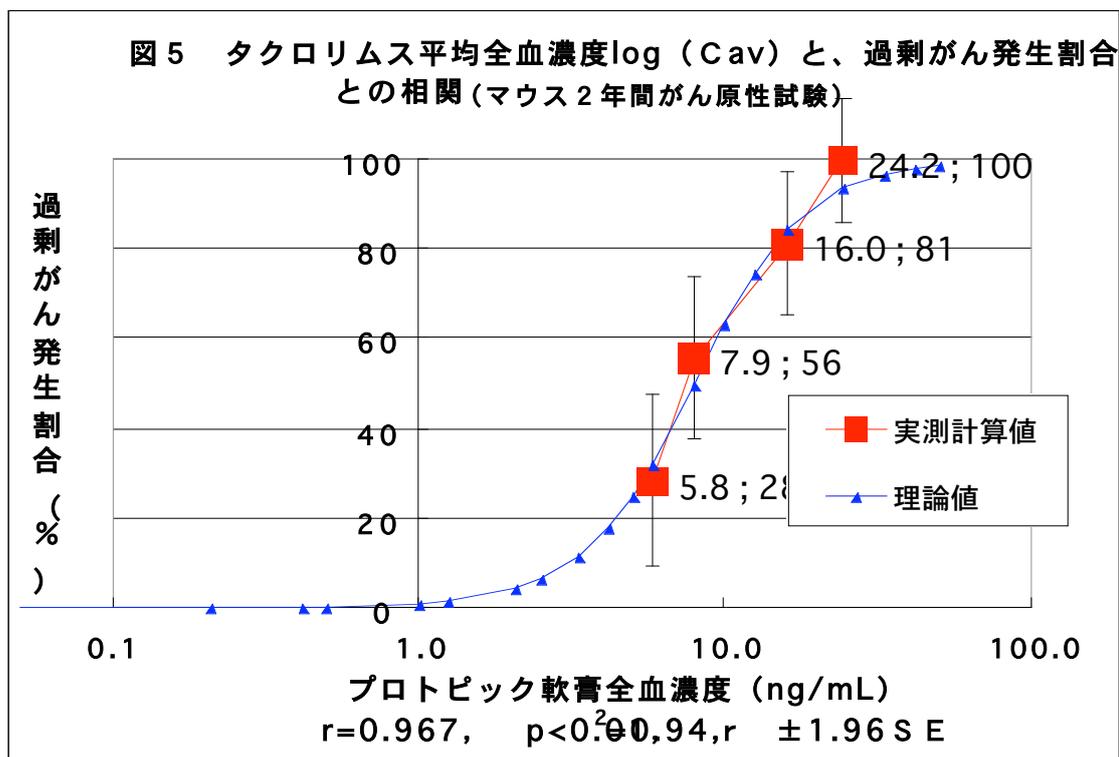
上記のように求めた、4点の平均 AUC および平均全血濃度を対数で表し、過剰がん発生割合との関連をみたものが、図4 (AUC) および、図5 (全血濃度) です。



理論値は、 $P_{ex} = 1 / (1 + e^{-1(5.5 - (\log(AUC) - 2.29))})$  より求めた

$$P_{ex} = 1 / (1 + e^{-1(5.5 - (\log(AUC) - 2.29))}) \quad (1)$$

式(1)を用いて、任意の AUC 値に対する過剰がん発生割合の理論値を計算し、グラフ上に描いたのが図4 (理論値) です。



理論値は、 $Pex = 1 / (1 + e^{-1(5.5 - (\log(Cav) - 0.90))})$  より求めた  
 濃度-反応関係では一般に、対数変換濃度と反応 (ここでは過剰がん発生割合) が、ロジスティック曲線に従うため、AUC や全血濃度など曝露量は対数を用いた上記近似理論曲線と最もよく一致する (差の2乗の和は、対数変換が最小で、次いで平方根変換、無変換による近似の順に小さかった)。

$$Pex = 1 / (1 + e^{-1(5.5 - (\log(cav) - 0.90))}) \quad (2)$$

式(2)を用いて、任意の全血濃度値に対する過剰がん発生割合の理論値を計算し、グラフ上に描いたのが図5 (理論値) です。

いずれにしても、AUC もしくは全血濃度と過剰がん発生割合 (実測計算値) との関係は、logistic curve によく適合することがわかります。

### (5) 安全濃度としての最小発がん濃度の25分の1

有意差のあった0.03%群の雌のAUC190ng・h/mLの25分の1は約8ng・h/mL、 $p<0.1$ であった0.03%群の雄のAUC139ng・h/mLの25分の1は約6ng・h/mLでした。雌の平均全血濃度7.9ng/mL、雄の平均全血濃度5.8ng/mLの25分の1は、それぞれ0.3ng/mL、0.2ng/mLでした。

### (6) logistic curve から推定した安全濃度における過剰がん発生割合

この濃度 (0.2ng/mL) における過剰がん発生割合は、上記の logistic curve から推定すると、0.022% (約 5000 分の 1) です。非遺伝毒性物質ががんを発現する危険が一応無視しうる臨床用量として、ICH では動物での最小発がん濃度の 25 分の 1 を用いています 3) が、これは、このような理論面からも裏付けることができると考えられます。

#### (7) 免疫抑制剤として使用した場合の AUC および全血濃度

免疫抑制剤として使用した場合、タクロリムスの使用開始時の用量 (0.16mg/kg\_2/日) における AUC は平均 274 ng・h/mL でした。維持量は 0.06mg/kg\_2/日ですから、維持量では AUC は 102.8ng・h/mL と計算できます。両者の幾何平均は 168ng・h/mL となります。この AUC における平均全血濃度は 7ng/mL です。

#### (8) 7ng/mL で小児の悪性リンパ腫発生割合は 30~40%にも 全がんではさらに高頻度になる可能性が大きい

一方、免疫抑制剤として使用したばあい、悪性リンパ腫の頻度は 13 年後、大人で 15%とのデータがすでにあり、小児では 5 年後 15~20%とのデータがすでにあります。

**小児では 10 数年後には 30~40%に達することも予測できますので、AUC の値が同じであれば、マウスにおける過剰発がん率と、少なくとも同じ程度の過剰発がん率になる可能性は高いと考えます。**

免疫抑制剤として使用した場合、人でもマウスでも悪性リンパ腫の約 2~3 倍の悪性腫瘍が発生していますし、人でのがん発生の追跡経過年数はせいぜい 10 年あまりに過ぎません。

このことから考えると、10 年を超えて追跡すれば、全部位のがん割合はさらに高くなるのが、ほぼ確実に予測されますので、**マウスよりも人の方が、同じ全血濃度でも発がんの危険性は高い可能性が十分あります。**

#### (9) 血中濃度は 0.05ng/mL まで測定可能

タクロリムスの全血濃度は、1991 年の論文によれば、酵素免疫学的測定法 (ELISA) で 0.05ng/mL 2,4)、1997 年の論文によれば、HPLC-MSMS (high-performance liquid chromatography method with repeated mass spectrometry) 法で、0.025ng/mL が測定限界とされ 5,6)、0.5ng/mL よりもはるかに低濃度まで測定可能です。

#### (10) 0.5ng/mL 未満は 0 として平均値を求めている

藤沢薬品のアメリカ法人 Fujisawa healthcare Inc. が FDA に提出したデータ 5) によれば、小児の 0.03% 群の 25 人中、最高血中濃度が 0.5ng/mL 以上であったのは 3 人であり、22 人は 0.5ng/mL 未満でした。これら 0.5 未満のデータ (全データの 88%) をすべて「zero」として、平均値が求められ、その結果がその次のページに、全血濃度平均値として掲載されています (文献 5 の一部を資料として添付)。

たとえば、2~6 歳の場合、1 週目では 21 人で測定され、その平均全血濃度は 0.08ng/mL ですが、大多数を占める 0.5ng/mL 未満の値を「0」として平均値を求め

ていますので、実際の平均濃度よりもかなり過小評価になっているはずです。

通常、区間値しか求められていない場合の区間代表値は、その区間の中間値をとるべきであるため、0.25ng/mL を区間代表値とすれば、平均全血濃度は 0.33ng/mL となります。実際には平均値は中間値よりも低いと思われるので、その値を 1.5ng/mL にとった場合は 0.24ng/mL となり、いずれにしても、がん発生が許容しうる 0.2ng/mL を超える値となります。プロトピック軟膏使用者の 2 分の 1 はそのような危険な濃度にあることになるわけです。

0.5ng/mL を「zero」とみなして平均値を求めたことは、0.025ng/mL まで測定できる方法があるにもかかわらずそれを使用しなかったことと合わせて考えると、そこには敢えて「不正」を行う「意図」を感じないわけにはいけません。

なお、Fujisawa healthcare Inc. がプロトピック軟膏の過大広告について FDA の警告を受けていること 7) を付け加えさせていただきます (文献 7 を資料として添付)。

### **(1 1) 0.03%プロトピック軟膏塗布小児の 18%が 0.48ng/mL 以上**

上記のように、著しく過小評価になる操作をしても、2~6 歳の 0.03% 群では、18% (上方片側 1SD より外に出る人の割合) の小児が、1 週目で 0.48ng/mL 以上であり、12 週目でも 0.25ng/mL 以上の全血濃度になると計算できます。0.48ng/mL なら、最小確実発がん濃度の 25 分の 1 濃度ないしは、その倍ということになります。

### **(1 2) 0.1%タクロリムス長期使用者の 24%が 1ng/mL 以上**

ヨーロッパ・タクロリムス軟膏研究グループの報告 6) では、75%が 1ng/mL 未満であったと報告され、25%が 1ng/mL 以上でした。1ng/mL はマウスに確実に発がんした濃度の 6~8 分の 1 でしかありません。

メーカー自身、マウス 0.03% 群の血中濃度 (AUC) は、0.1% 軟膏臨床使用最大用量 (MRHD) における AUC の 10 倍に過ぎないことを、アメリカで承認された際の添付文書に記載しています 8) (文献 8 の一部を資料として添付)。

この濃度 (1ng/mL) では、本来がんにならない人のうち 0.7% ががん罹患することになります。10 万人あたりなら 700 人という大きな数字です。

### **(1 3) 実際のながん発生への関与の可能性の検討**

以上の推測は、決して可能性が低いものではなく、これまでに得られているデータを合理的に関連付けて考察すれば、十分に妥当な結果と考えますし、人ではマウスよりもさらにがん発生の感受性が高い可能性もあります。

そうすれば、発がん最小濃度の 25 分の 1 で、それより高い濃度におけると同等の発がん割合につながる恐れがあることになります。

たとえば、0.25ng/mL において、0.5ng/mL (AUC12ng・h/mL) 相当の割合 (14% : 700 人に 1 人) で過剰に発がんすることになる可能性を考えてみますと、10 万人に平均全血濃度 0.25ng/mL が持続すると (0.5ng/mL 曝露相当とすれば)、140 人が余分に、がんになることにつながります。また、たとえば平均全血濃度 0.6ng/mL が持続した場合、それが 1.2ng/mL 持続に相当するなら、過剰がん発生割合は 1%

ですから、10万人あたり1000人に余分にがんができることとなります。

#### (14) まとめ

マウス2年間がん原性試験の0.03%群、0.1%群の雌雄別データを用い、軟膏基剤群を対照とした各群の過剰がん発生割合を求め、各群のAUCから求めた平均全血濃度との用量-反応関係を、logistic curveを当てはめて検討しました。

$$Pex = 1 / (1 + e^{-1(5.5(\log(cav) - 0.90))})$$

この理論曲線は、各群の過剰がん発生割合の95%信頼区間の中に十分に入っているだけでなく、極めてよい一致を示しています。

雄0.03%群の平均全血濃度5.8ng/mLの25分の1は0.2ng/mLでした。したがって、臨床的に使用して、少なくともこの濃度以下にならないと、過剰がん発生が許容範囲(0.02%=5000分の1)に入らないと考えられます。

人に免疫抑制剤として使用した場合のAUCとマウス実験のAUCはほぼ同レベルですが、小児では10年で30~40%の悪性リンパ腫、それ以上の全がん発生の危険がありうることを考慮すれば、同じ全血濃度であればマウスよりも発がんの危険は高いと考えられます。したがって、上記人では0.2ng/mL以下の全血濃度でも発がんの危険は許容できない可能性があります。

プロトピック軟膏の承認申請に添付された資料では、「対照群に比較して有意差のある0.03群のがん発生を差がない」としたこと、0.025ng/mLまで測定可能であるにもかかわらず、0.5ng/mLを測定限界」としたこと、平均値算出の際、0.5ng/mLは0とみなした」ことなど、不正とも言うべきデータ操作がなされているのではないかと疑われます。

これらを適切に検討すれば、0.1%プロトピック軟膏(の成人への使用)および、0.03%プロトピック軟膏を小児用として承認することは不適切と考えます。

これまでに送りした、要望書(6月17日)、追加資料(6月24日)、意見書(7月2日、7月4日)とともに、今回の0.03%軟膏の検討結果につきましても十分のご検討いただきたく存じます。また、0.03%軟膏使用例における全血濃度の平均値算出の際に、0.5ng/mL未満を0と読み替えていないかどうかなども再度ご検討いただき、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

## 参考文献

- 1) 藤沢薬品工業株式会社, プロトピック軟膏 0.1%の概要 (輸入承認申請書添付資料概要)
- 2) 宮尾泰寛ら (藤沢薬品工業)、アトピー性皮膚炎患者における FK506 軟膏の単回あるいは反復塗布時の血中動態、未公表資料 DIR990009
- 3) 医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンスについて  
<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/safety/s1c/s1c.html> (日本語)  
<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/safety/s1c/s1cstep4.pdf> (英語)
- 4) Japanese FK506 Study Group: Japanese Study of FK506 on Kidney Transplantation: The Benefit of Monitoring the whole Blood FK506 Concentration. Transplantation Proceedings, 23: 3085-3088 (1991) (文献 2)より引用
- 5) <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3659b1a.pdf>
- 6) Reitamo S et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. Arch Dermatol. 2000 Aug;136(8): 999-1006.
- 7) <http://www.fda.gov/cder/warn/2001/10491.pdf>
- 8) [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/50777\\_Protopic\\_Prntlbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/50777_Protopic_Prntlbl.pdf)