

のバイオマーカーについて、調査し、その定義と望ましい要件、受け入れ基準、現在の開発状況、並びに心臓毒性、筋肉毒性、及び神経毒性に関するバイオマーカーについての調査結果をまとめた。バイオマーカーとしては、感度が良く、非臨床と臨床の両方で用いることができ、両者の間をつなげられるものが望ましい。例えば、今までの腎毒性マーカーは、重篤な変化が起こった場合にのみ検出可能であったため、臨床での感度良いマーカーとはなり得ず、非臨床において腎毒性が認められると医薬品開発が停止になることが多い。感度の良いマーカーがあれば、腎毒性を引き起こさない範囲で臨床試験を実施できるようになる可能性がある。また、現在、病理学的検査をやらなければ分からない毒性について、血清等で測定が可能な生化学的バイオマーカーが見つかり、病理変化より以前に現れるマーカーやより低用量で現れるものがあれば、極めて有用である。但し、一つの臨床マーカーではなく、複数のバイオマーカーの変化から評価可能となるような場合も想定される。

今回の調査の結果、心毒性マーカーではTn, H-FABP, BNP、筋肉毒性マーカーではFabp3, fsTnI, Parvalbumin- $\alpha$ , miR-133a、神経毒性バイオマーカーではS-100 $\beta$ とNSEなど、有望なものもいくつか現れていることが明らかになった。

一方、バイオマーカーを企業のスクリーニングとして用いるだけならば良いが、臨床評価のクリティカルな指標として用いるためには、審査当局における適格性確認を事前に受けることが必要であろう。

医薬品開発の効率化を図るためには、バイオマーカーを用いた臨床開発をさらに促進する必要がある。そのためには、臨床サンプルでの検討を進める必要がある。しかし、現状では、臨床試験において、バイオマーカーの探索に関して、患者からの同意取得は可能であるが、IRB（倫理委員会）から包括的内容での許可は得ることは難しいといった状況もある。また、毒性試験のサンプルを試験終了後も保存しておき、何か問題があったときに解析することは可能であるが、製薬会社ごとに対応が異なるとのことである。したがって、バイオマーカーを用いた医薬品開発を実施する際の課題を関係者間で共有すると

もに、国際的なガイドライン等を策定することが、この分野の適切な発展のために必要と考えられる。

医薬品開発のグローバル化の流れのなか、バイオマーカーについてもグローバルに認められたものが必要であり、日米欧の三極が協力しながら、個別のバイオマーカーの適格性確認を進めていく必要がある。

本研究での成果は、バイオマーカーの国際的整合性を図る上で有用な情報となり得るものであり、将来BKとしての統一基準を考える際の資料とすべきものである。

## E. 結論

適切なバイオマーカーは医薬品開発の大きな武器になることから、多くの研究が行われ、心毒性マーカーではTn, H-FABP, BNP、筋肉毒性マーカーではFabp3, fsTnI, Parvalbumin- $\alpha$ , miR-133a、神経毒性バイオマーカーではS-100 $\beta$ とNSEなど、有望なものもいくつか現れており、今後の発展が望まれる。現在のようにグローバルな医薬品開発が必要な時代では、国際的に認められた指標に基づいて臨床試験を行うことが必要である。しかし、最近開発されたものの内、公的に評価されているものは、今のところ腎毒性に関わるもの位である。重要なバイオマーカーが特定の企業に独占されることは望ましくない。今後も産学官の協力で開発・評価を進めていくことが適切である。

## F. 健康危機情報

特になし。

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）  
平成22年度分担研究報告書

－がん原性試験についての調査研究－

研究分担者：中江 大（東京都健康安全研究センター 部長）  
研究協力者：小野寺博志（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 スペシャリスト）  
野中 瑞穂（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 専門員）  
甘粕 晃平（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 専門員）  
久田 茂（あすか製薬株式会社 フェロー、日本製薬工業協会）  
青木 豊彦（エーザイ株式会社 部長、日本製薬工業協会）  
務台 衛（田辺三菱製薬株式会社 担当部長、日本製薬工業協会（当初））  
アドバイザー：中村 和市（塩野義製薬株式会社 課長、日本製薬工業協会）

研究要旨

本研究は、以下の3部で構成し、遂行している。第1部は、米国研究製薬工業協会（PhRMA）による、医薬品のがん原性に関する非臨床試験のスキームの変更に関する提案と、同提案に基づいた日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）における「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス」（S1Aガイドライン）改訂提言に向けた動きを受け、日本としての対応方針を早期に定める目的で、関連情報の収集・解析を行っている。第2部は、ICHまたはその他のガイドライン等各種文書における医薬品の非臨床安全性試験に関するがん原性試験に係わる記載の整合性を確保する目的で、関連情報の収集・解析を行っている。第3部は、ICHにおける医薬品の非臨床光安全性試験方法に関するガイドライン（S10ガイドライン）策定において、光がん原性試験に関する部分を支援し、日本における同ガイドラインの確立に資する目的で、関連情報の収集・解析を行い、併せてICHの場での議論に資するため国内の意思統一も図っている。本年度は、第1部および第2部において、収集した情報を検証して論点や課題を抽出し、今後の方針を決定した。第3部においては、光安全性試験全般について担当している別の研究グループ（研究分担者：小野寺 博志 博士）の研究を支援した。PhRMAはS1Aガイドライン改訂に関するビジネスプランとコンセプトペーパーを本年度末のICH調整者会議と、来年度初頭のICH運営委員会に提出する構えであり、がん原性試験に関するガイドラインを取り巻く状況は俄に流動化しつつある。がん原性試験は医薬品の非臨床安全性試験の中できわめて重要な要素であるので、がん原性試験に直接的・間接的に係わる各種ガイドライン間の整合性は担保されねばならず、さらに、それらの内容は時代の変化に対応する必要がある。こうした状況下で、本研究の成果と今後の遂行は、きわめて重要な意義を有している。また、S10ガイドラインは、本年度よりICHの専門家ワーキンググループ（EWG）による策定作業が開始された。本研究は、光安全性試験研究グループの研究を支援し、以てICH S10 EWGの作業に貢献するものである。

キーワード：がん原性試験、非臨床安全性試験、試験法ガイドライン、国際標準化

## A. 研究目的

本研究は、以下の3部により構成される。

- ①米国研究製薬工業協会（PhRMA）による、医薬品のがん原性に関する非臨床試験のスキームの変更に関する提案と、同提案に基づいた日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）における「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス」（S1Aガイドライン）改訂提言に向けた動きを受け、日本としての対応方針を早期に定める目的で、関連情報の収集・解析を行う。
- ②ICHまたはその他のガイドライン等各種文書における医薬品の非臨床安全性試験に関するがん原性試験に係わる記載の整合性を確保する目的で、関連情報の収集・解析を行う。
- ③ICHにおける医薬品の非臨床光安全性試験方法に関するガイドライン（S10ガイドライン）策定において、光がん原性試験に関する部分を支援し、日本における同ガイドラインの確立に資する目的で、関連情報の収集・解析を行い、併せてICHの場での議論に資するため国内の意思統一も図る。

## B. 研究方法

### 1. がん原性試験スキームの変更について

本年度は、PhRMAおよび日本製薬工業協会（JPMA）により実施されたがん原性試験に関する調査結果を解析し、それらを基にしたがん原性試験スキームの変更に関するPhRMA提案について、検証した。

### 2. がん原性試験に係わる記載の整合性について

本年度は、現行またはstep 2以上の段階にあるICHガイドライン（案）を対象に、記載の整合性に関する予備的抽出を行った。

### 3. 光がん原性試験について

本年度は、光安全性試験研究グループの研究を支援し、2010年11月のICH福岡会議で設置された専門家ワーキンググループ（ICH S10 EWG）によるS10ガイドラインの策定作業に関する日本側の意思統一と、そのS10 EWGでの議論への反映に貢献した。

### 4. 全体の進行について

本研究グループは、上記に係わる情報収集と、構成者間の情報共有と議論によるその解析を随時行い、平成22年12月8日（議事録を資料1として添付）と、平成23年2月7日（議事録を資料2として添付）に会議を開催して、成果の取り纏めと今後の方針策定を行った。

## C. 研究結果

### 1. がん原性試験スキームの変更について

PhRMAとJPMAにより実施されたがん原性試験に関する調査結果の概略は、それぞれ、資料3と資料4の通りである。資料3は、2009年7月に米国コロラド州アスペンで開催された35th Annual Summer Meeting of the Toxicology Forumにおいて、PhRMAを代表してMerck & Co., Inc.のDr. Frank D. Sistareにより発表されたもので、関係者・関係組織の好意により、資料として提示するものである。資料4は、JPMAを代表して研究協力者であるあすか製薬株式会社の久田 茂 博士により作成されたもので、関係者・関係組織の好意により、資料として提示するものである。

これらの調査は、ラットにおける6ヶ月間ないし12ヶ月間の慢性反復投与毒性試験と長期（2年間）がん原性試験の結果を比較したもので、端的に述べると、慢性毒性試験においてがん原性を示唆する組織学的変化をいずこかの組織・臓器に観察することにより、多くの場合、がん原性を予測できている。過去25年間に製薬企業13社で実施された194化合物を対象としたPhRMAの調査では、試験感度79%（長期がん原性試験陽性66化合物中52化合物）・陰性予測率82%（慢性毒性試験陰性78化合物中64化合物）であった。一方、64化合物を対象としたJPMAの調査では、PhRMAの調査とほぼ同様の結果が得られ、試験感度88.5%（長期がん原性試験陽性26化合物中23化合物）・陰性予測率87.5%（慢性毒性試験陰性24化合物中21化合物）であった。ただし、こうした相関性を得るためには、慢性毒性試験における「がん原性を示唆する組織学的変化」と長期がん原性試験における腫瘍発生を全身ベースで比較せねばなら

ず、それぞれの臓器特異性に着目して比較した場合、良好な相関性が得られなかった。また、これらの調査においては、慢性毒性試験における「がん原性を示唆する組織学的変化」として、細胞肥大や（必ずしも前がん性が証明されていない）増殖性病変も包含している。なお、PhRMAとJPMAは、いずれも、慢性毒性試験として6ヶ月間試験または12ヶ月間試験だけで分析しても、概ね同様の結果が得られたとしている。

これらの結果に基づいたPhRMAによるがん原性試験スキームの変更に関する提案は、一定の条件を満たす場合、医薬品の非臨床安全性評価においてラット長期がん原性試験を省略できるとするものである。その条件は、以下の5点である。

- ①ラット慢性毒性試験において、いかなる組織・臓器にも、がん原性を示唆する組織学的変化（細胞肥大・過形成・増殖性/前がん性病変、腫瘍など）が認められない。
- ②遺伝毒性が認められない。
- ③内分泌系への影響が認められない。
- ④トランスジェニックマウスを用いる短期がん原性試験においてがん原性が認められない。
- ⑤薬理学的にがん原性に関する懸念がない。

## 2. がん原性試験に係わる記載の整合性について

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）に所属する研究協力者を中心に、現行またはstep 2以上の段階にあるICHガイドライン（案）を対象として行なった予備的検討の概要は、資料5の通りである。

現時点までの予備的検討の結果として抽出された、整合性に関する主要な問題点は、2点である。第1点は、光がん原性試験に係わる、「医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンス」および「医薬品のがん原性試験のための用量選択」補遺の見直し（S1C（R2）ガイドライン）に基づく改正「医薬品のがん原性試験に関するガイドライン」（改正S1ガイドライン）と、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験実施についてのガイダンス」（M3（R2）ガイドライン）の間のものである。すなわち、改正S1ガイドラインが「局所適用

される医薬品に光がん原性が想定される場合、主としてマウスを用いる経皮投与試験が必要な場合もある」としているのに対し、M3（R2）ガイドラインは、「光がん原性試験のために現在使用可能な齧歯類モデルが、一般的に推奨されない」としている。したがって、現状では、前者に基づいて試験が必要と判断しても、後者に基づけば実際の試験ができないことになる。

第2点は、バイオ医薬品に係わる、改正S1ガイドラインおよび現行の「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（S6ガイドライン）と、現在検討中である「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」補遺案（S6（R1）ガイドライン案）の間のものである。すなわち、改正S1ガイドラインおよびS6ガイドラインが「がん原性試験を実施することが必要な場合もある」という立場を取っているのに対し、S6（R1）ガイドライン案は、「がん原性の懸念がある場合、原則的に「入手可能な情報」に基づいて適切なリスク管理を行う」としていて、原則としてがん原性試験を行わない立場をとっている。

## 3. 光がん原性試験について

ICH S10 EWGは、ICH福岡会議においてS10ガイドラインの策定作業を開始した。同EWGは、基本的に、M3（R2）ガイドラインの示す範囲内で、光安全性試験に特化したものとして、S10ガイドラインを策定する方針である。それ故、光がん原性試験については、M3（R2）ガイドラインが「推奨される実験モデルがない」としていることから、現在のところ実施を求めない方針である。

## D. 考 察

### 1. がん原性試験スキームの変更について

PhRMAとJPMAの調査結果と、それらを基にしたPhRMAの提案には、レギュラトリーサイエンスの立場から検討の余地がある。その理由は、この提案が受け容れられた場合、医薬品開発に関する各種のリソース消費の節減が図られ、特に時間的リソース消費の節減により患者への新薬の迅速な供給が可能となり、一方で、動物愛護の推進にも貢献できるから

である。しかしながら、純粋科学の立場からはいくつかの疑問があり、PhRMA提案が受け容れられるためにはそれらが解消されるか、少なくともベネフィット・リスクバランスに鑑みて容認される必要がある。

本研究において、現段階では、少なくとも2点の重大な疑問があることを見出した。第1点は、慢性毒性試験における「がん原性を示唆する組織学的変化」と長期がん原性試験における腫瘍発生の間に良好な相関性を得るために全身ベースで比較せねばならず、それぞれの臓器特異性に着目して比較すると相関性が悪かった点である。しかも、慢性毒性試験における「がん原性を示唆する組織学的変化」には、細胞肥大や(必ずしも前がん性が証明されていない)増殖性病変が含まれていて、その妥当性についても議論の余地がある。この点について、本研究は、今後、慢性毒性試験で検出された前がん病変ががん原性試験でどう推移したかなどを手懸かりとした再検証を行う。

第2点は、少数ながら「偽陰性(がん原性試験で陽性なのに、慢性毒性試験で陰性)」を示した化合物が存在したことである。この点について、本研究は、がん原性を誘導し得る薬理作用、慢性炎症等がん原性を促進し得る病変の併発、がん原性の種特異性、細胞増殖促進作用やプロモーション作用を含むがん原性の背景機構など、各種の要因を精査することにより解決できる可能性について再検証を行うほか、トランスジェニックマウスを用いる短期がん原性試験やマウス長期がん原性試験の成績との比較についても検討する。

一方、「偽陰性」化合物の中には、抗真菌作用・抗ウイルス作用を持ち、その機序から遺伝毒性を持つ可能性のあるものがあり、この遺伝毒性を考慮すれば偽陰性が解消されるかもしれないとの指摘がある。しかし、これらの遺伝毒性は、もし存在するとしても、「医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目に関するガイダンス」(S2Aガイドライン)および「遺伝毒性試験：医薬品の遺伝毒性試験の標準的組み合わせ」(S2Bガイドライン)を受けた「遺伝毒性試験ガイドライン」(S2ガイドライン)や、それを受け

て現在検討中である「医薬品の遺伝毒性試験および解釈に関するガイダンス」案(S2(R1)ガイドライン案)に規定された、標準的な遺伝毒性試験で検出できないので、それがあつかを決定するために、追加の遺伝毒性試験を行う必要がある。この場合、仮に、当該化合物に、追加の遺伝毒性試験でしか検出されない遺伝毒性があり、その遺伝毒性を考慮に入れることにより当該化合物の偽陰性が解消されたとして、純粋科学的にはそれでよくても、S2ガイドラインないしS2(R1)ガイドライン案の制限に抵触するため、レギュラトリーサイエンスないし医薬品の開発・規制の上では解決にならない。

また、PhRMAは、前述の調査で、慢性毒性試験として6ヶ月間試験または12ヶ月間試験だけで分析しても、概ね同様の結果が得られたことから、慢性毒性試験の期間を6ヶ月間としてもよいと考えていると予想される。しかしながら、前立腺のように増殖が遅い組織・臓器のがん原性は、長期がん原性試験でも小さな腫瘍性病変の発生によってかろうじて検出されるので、それを6ヶ月間慢性毒性試験で検出するのが困難であるとの懸念がある。また、そもそも、長期がん原性試験が実施されるということが、ICHプロセスの中で齧歯類慢性毒性試験の期間を短縮できる根拠とされてきた経緯があるので、長期がん原性試験が実施されない場合は、6ヶ月間を越える期間の齧歯類慢性毒性試験を実施する必要が発生するかもしれない。

## 2. がん原性試験に係わる記載の整合性について

本年度は、予備的な検討を行うに止めたが、それでも既に整合性に関して2点の問題点を抽出した。光がん原性試験に関する問題点について、当面は改正S1ガイドラインの解釈で対応が可能であるが、がん原性に係わるガイドライン群の改定が行われる場合には記載の整備・修正を行うことが望ましい。特に、S10ガイドラインが最終的に光がん原性試験を不要とする場合は、改正S1ガイドラインに影響するS1Aガイドライン・「医薬品のがん原性を検出するための試験に関するガイダンス」(S1Bガイドライン)・S1C(R2)ガイドラインの改訂が必要になる可能性がある。

バイオ医薬品に関する問題点については、現行のS6ガイドラインが有効である限り、整合性が保たれている。S6 (R1) ガイドライン案は、諸般の事情によりICHプロセスがstep 2で停止しているが、最近になって再始動に向けた動きがあるとの情報がある。S6 (R1) ガイドライン案は必ずしもがん原性に係わる試験の実施を全否定しているわけでもないが、同案が現状のまま成案となり施行される場合は、改正S1ガイドラインに影響するS1A・S1B・S1C (R2) 各ガイドラインの改訂が必要になる可能性がある。

以上に加え、がん原性試験に直接的・間接的に係わる各種ガイドラインについては、策定後の時代の変化に対応しているかという観点からの検討も必要である。一方、がん原性試験に関しては、PhRMAによるS1Aガイドライン改訂提案の動きがあり、それが現実になれば、S1B・S1C (R2) 両ガイドラインにも影響する可能性がある。これらの改訂が行われる場合は、本項に挙げた種々の問題点の解消も併せて行われるべきである。

本研究は、今後、がん原性試験に直接的・間接的に係わる各種ガイドライン全体を対象として、記載内容の整合性と同時代性に関する検討を行う。

### 3. 光がん原性試験について

ICH S10 EWGがS10ガイドラインにおいて光がん原性試験の実施を求めない方針である根拠は、前述の通りM3 (R2) ガイドラインが「光がん原性試験のために現在使用可能な齧歯類モデルが、一般的に推奨されない」と記載している点である。しかし、後者は、続けて、「光がん原性に対する適切な評価系が利用できるようになった場合、光毒性評価で光がん原性リスクの可能性が示唆された化合物について、通常、その試験を販売される前までに完了しておくべきであり、その結果がヒトでのリスク評価に考慮されるべきである」と述べている。すなわち、M3 (R2) ガイドラインは、必ずしも光がん原性試験を行う必要がないと言っているのではなく、むしろ、必要があれば実施すべきであるが、現在のところ信頼できる実験モデルがないので、やむを得ず実施を求めないという立場である。したがって、信頼できる実験モデルが将来確立されれば状況が変わるので、

S10ガイドラインは、単に光がん原性試験を不要とするのではなく、そうした将来的状況に対応できるようにしておかねばならない。

本研究は、ICH S10 EWGにおけるS10ガイドライン策定作業の推移を注視しつつ、必要に応じて光がん原性試験に関する検討を行い、光安全性試験研究グループを通じて問題提起を行う。

## E. 結 論

PhRMAは、S1Aガイドライン改訂に関するビジネスプランとコンセプトペーパーを本年度末のICH調整者会議と、来年度初頭のICH運営委員会に提出する構えであり、来年度中のICHプロセス開始を目論んでいるようである。これにより、がん原性試験に関するガイドラインを取り巻く状況は、俄に流動化しつつある。したがって、日本の関係者としては、早急に、また、状況の推移に応じて、対応することが要求される。今後は、本研究を粛々と遂行しつつ、ICHの動きを注視し、必要に応じて臨機応変の対応を取る必要がある。

がん原性試験は医薬品の非臨床安全性試験の中できわめて重要な要素であるので、がん原性試験に直接的・間接的に係わる各種ガイドライン間の整合性は担保されねばならず、さらに、それらの内容は時代の変化に対応する必要がある。これらに関しては、既存ガイドラインの改訂や新規ガイドライン策定の機会に随時対応すべきものであるが、そのような機会に迅速に対応できるよう、予め準備を進めておくべきである。ICH S10 EWGによるS10ガイドライン策定作業が進行し、一方でPhRMAによるS1Aガイドライン改訂提案が成されつつある状況下においては、本研究のこの部分は、他の2部分と連動し、それらの結節点の役割を果たす。今後は、前項と同様、本研究を粛々と遂行しつつ、ICHの動きを注視し、必要に応じて臨機応変の対応を取る必要がある。

医薬品の非臨床安全性評価における光がん原性試験の扱いについては、ICH S10 EWGによるS10ガイドライン策定作業の中で解決が図られるものと考えられる。本研究は、光安全性試験研究グループの研究を支援し、以てICH S10 EWGの作業に貢献するも

のである。

なお、本研究においては、レギュラトリーサイエンスのアカデミアとしての立場からの情報が必要であるものと考え、来年度よりそうした立場の研究者に、研究協力者等としての参加を求める予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

中江 大. S10: 光安全性の評価. ICH日本シンポジウム2010 兼 第23回ICH即時報告会 (2010年12月, 東京都渋谷区).

#### H. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

平成 22 年 12 月 10 日

## 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金研究

医薬品の品質, 有効性及び安全性確保のための手法の国際的整合性を旨とした調査と妥当性研究

## 「がん原性試験についての調査研究」

## 第 1 回分班会議 議事録 (案)

日時・場所

平成 22 年 12 月 8 日 (水) 14:00~17:00

東京都健康安全研究センター 3 号館 2 階会議室

出席者

分担研究者：中江大 (東京都健康安全研究センター)

協力研究者：小野寺博志 (PMDA), 野中瑞穂 (PMDA), 久田茂 (あすか製薬), 青木豊彦 (エーザイ), 務台衛 (田辺三菱製薬), 甘粕晃平 (PMDA・議事録担当)

アドバイザー：中村和市 (塩野義製薬)

議事内容

## 1. 開会の辞

## 2. 自己紹介

## 3. 本研究班の検討課題

本研究班の調査研究課題が以下の 3 点であることが確認された。

- ① PhARMA によるがん原性試験に関する提案を受け, JPMA で行われた調査結果も念頭に置きつつ, 医薬品の非臨床安全性評価におけるがん原性試験のあり方について検証と問題点の検討を行う。
- ② ICH (またはその他の) ガイドライン等, 医薬品の非臨床安全性評価に関する各種文書における, がん原性試験についての記載について, その整合性を調査する。
- ③ 光がん原性試験について, 現状と今後の動向について情報を収集する。

## 4. 本年度の調査研究結果

## 4.1. 検討課題②

## PMDA からの報告

- ✓ 「光がん原性試験」に関して, ICH-S1 と M3(R2)との間に齟齬が見られる。
- ✓ バイオ医薬品のがん原性試験の実施について, ICH-S1 と S6(R1) step2 との間に齟齬が見られる。

## コメント等

- S1 の解釈により対応できると考えられるが, S1 の改訂が行われる場合には, 記載の整備・修正を行うことが望ましい。
- ICH-S10 EWG では光がん原性試験は求めない方向にあり (平成 22 年福岡会議),



当該内容でガイドラインが作成される場合には、S1の改訂も必要になる可能性が高い。

#### 4.2. 検討課題①

##### JPMAからの報告

- ✓ PhRMAは、過去25年間に製薬企業（13社）で実施された194化合物のラットにおける反復投与毒性試験及びがん原性試験成績のデータベース解析結果に基づき、以下の条件が満たされる場合には、ラット長期がん原性試験を省略できると考えていること
  - (1) ラットを用いた慢性毒性試験において、いかなる器官・組織にも肥大あるいは増殖性病変が認められない
  - (2) 遺伝毒性が認められない
  - (3) 内分泌系への影響がみられない
  - (4) Tgマウスを用いる短期がん原性試験においてがん原性が認められない
  - (5) 薬理学的にがん原性に関する懸念がない
- ✓ PhRMAは、上記の慢性毒性試験について、6ヶ月間の試験でも12ヶ月の試験でも同様の結果であるとしていること。
- ✓ PhRMAは、上記提案を、早ければ平成23年度中にもICHに提出する可能性があること
- ✓ JPMAとしては、日本においても64化合物について調査した結果、PhRMAの解析結果と同様の結果が得られていることも踏まえ、PhRMAの提案を受け入れ可能と考えていること

##### コメント等

- PhRMAの提案の論拠について、科学的には認めがたい部分もあるが、レギュラトリーサイエンスの立場からは検討する余地がある。
- ラットとマウスで標的臓器が異なっている場合もあるが、whole body basisで評価することの妥当性については更に検討すべきだろう。
- 慢性毒性試験等の結果から判断した場合に、False negative（ラットがん原性試験陽性／慢性毒性試験アウトカム 陰性）の物質が少ないという事実は、がん原性試験の結果に基づいた考察であり、False negative化合物の発癌機序は不明である。
- 遺伝毒性試験とTgマウス試験により遺伝毒性に起因する発がんについてはほとんどを検出できると考える。げっ歯類におけるホルモン作用による発がんについては、一般的にヒトへの外挿性が低いと評価されることが多いので、添付文書への注意記載などのリスク管理で対応することも可能ではないか。
- PhRMAの提案が受け容れるためにはfalse negative事例の存在を許容しえる付加的情報が必要と思われる。

#### 4.3. 検討課題③

分担研究者からの報告

- ✓ 光発がん性試験については、ICH S10 EWG を支援する光毒性分班(小野寺博志 分担研究者)の研究の一環として行う。平成 22 年 11 月に開催された ICH 福岡会議での議論によれば、S10 ガイドラインにおいては、現在のところ、光がん原性試験の実施を求めない方向性である。

コメント等

- S10 EWG が基盤とする ICH M3(R2)ガイドラインは、現時点で信頼できるモデルがないから光がん原性試験の実施を求めているのであって、必ずしも、光がん原性試験そのものに意味がないと述べているわけではない。

#### 5. 今後の調査研究

##### 5.1. 検討課題①

PhRMA 提案に対する日本側の対応案をまとめ、提言を出すために、以下の点について調査を行うことが確認された。

- ✓ PMDA においては、規制当局として PhRMA 提案を受け入れ可能か検討するために現時点で不足している情報の有無を、次回分班会議までに整理する。
- ✓ JPMA においては、PhRMA 提案の根拠を裏付ける追加情報 (Tg マウスでの検討結果等) 並びに PhRMA の動向 (PhRMA 提案の ICH への提出の時期等) について情報を得る。

##### 5.2. 検討課題②

将来的な S1 の改訂を見据えて、現行ガイドラインにおいて齟齬のある点や不明確な点を明らかにし、それらに対する対応方針を定めておくため、本年度に報告した内容を基にさらに精査し、また、各方面から意見を募り、最終的に問題点への対策案も含め論文や学会発表の形で提言する必要があることが確認された。

##### 5.3. 検討課題③

当面は、S10 EWG の議論の推移を見守るが、将来的に、たとえば、信頼できる光がん原性試験モデルに関する情報収集など別の視点からの検討を考慮する必要があるかもしれない。

#### 6. その他

- ✓ 来年度よりアカデミアなどからも本研究分班に参加を要請する予定である (人選は西川秋佳 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター長と相談)。
- ✓ 次回の分班会議は、平成 23 年 2 月または 3 月に、前項に係わる西川センター長との面談を兼ねて行う予定である。

以上

[文責：甘粕晃平]

平成 23 年 2 月 16 日

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金研究

医薬品の品質, 有効性及び安全性確保のための手法の国際的整合性を旨とした調査と妥当性研究

「がん原性試験についての調査研究」

第 2 回分班会議 議事録

日時・場所

平成 23 年 2 月 7 日 (月) 14:00~16:40

東京都健康安全研究センター 3 号館 2 階会議室

出席者

研究分担者：中江大 (東京都健康安全研究センター)

研究協力者：小野寺博志 (PMDA), 野中瑞穂 (PMDA), 久田茂 (あすか製薬), 青木豊彦 (エーザイ), 甘粕晃平 (PMDA・議事録担当)

アドバイザー：中村和市 (塩野義製薬), 西川秋佳, 小川久美子 (国立医薬品食品衛生研究所)

オブザーバー：笛木修 (PMDA)

議事内容

1. 開会の辞

2. 議題：今後の方針について

2.1. 検討課題①

- ✓ PhRMA および JPMA の調査によると, 臓器特異性を考慮しない場合には, 長期反復投与毒性試験のアウトカム (遺伝毒性試験およびホルモン作用については考慮) とがん原性試験のアウトカムとは合致していることが示されている. 臓器特異性を考慮する必要性について検討するためには, 長期反復投与毒性試験で検出された前がん病変の挙動を 2 年がん原性試験でも確認しておく意義は高いと考える. JPMA には, 本件について調査をお願いしたい.
- ✓ PhRMA の資料において False negative (FN) とされた 14 化合物については, 薬理作用に関連した機序による腫瘍発生がかなり含まれていると推測される (薬理作用によると思われる腫瘍発生, 慢性炎症等に起因した腫瘍発生, 遺伝毒性機序が関与すると思われる腫瘍発生及びラット系統特異的な腫瘍発生を除外すると FN 化合物は 5 化合物程度になると思われる). レギュラトリーサイエンスの観点からは, FN が生じるメカニズムについて検討されていると受け入れやすくなると考えられるので, JPMA には当該化合物の薬効等についての調査並びに発がんメカニズム (プロモーション作用等) についての検討をお願いしたい.
- ✓ PhRMA および JPMA で調査された化合物に関して, JPMA には Tg マウスを用いた短期がん原性試験成績及びマウス長期がん原性試験成績の比較についての調査をお願いしたい.

#### コメント等

- 前立腺などの増殖の遅い組織だと、2年のがん原性試験でも小さな腫瘍性病変しか検出できない場合があるので、最長の毒性試験が6ヵ月反復投与毒性試験になることについては懸念がある。
- 長期がん原性試験が実施されることがげっ歯類の反復投与毒性試験期間を短縮できる理由の一つになっていたと思う。臨床において長期投与が予測される医薬品で、長期がん原性試験が実施されない場合には、別途6ヶ月以上の慢性毒性について検討する必要はないか。
- FN 14化合物の中には、遺伝毒性の疑われる化合物も含まれている（Anti-Viral, Anti-Fungal）。遺伝毒性試験の追加も一案であると考えますが、遺伝毒性試験コアバッテリーの考え方には反し、ICH S2 ガイドラインに抵触する可能性がある。
- 慢性毒性試験において増殖性病変がみられない場合に、薬理作用や毒性の標的組織におけるPCNA免疫染色等による細胞増殖性に関する情報は、ラット長期がん原性試験実施の可否の検討に有用かもしれない。
- 規制当局としては、PhRMA 提案はガイドラインに記載された要件の改訂となるので、まず当該提案の科学的妥当性を提示してほしい。妥当性が示されれば、対象疾患等も考慮して受け入れることは可能と考える。
- PhRMA からトピック化の提案があった場合でも、JPMA はすぐにトピック化に賛成はせず、他の5極（特にFDA）の考えを探るためにIWG 会議開催を要請するつもりである。また、EWG が形成される場合には、FDA にラポーターを要請したいと考えている。MHLW も、ご支持いただきたい。

#### 2.2. 検討課題②

- ✓ PhRMA 提案ではS1Aの改訂が主になるが、S1Bの改訂も必要となる可能性がある。これらのガイドラインが改訂される場合に備えて、S1の記載と現状とで相応していない箇所を検討しておく必要があるだろう。本件に関しては、JPMAの協力も得ながら、国立衛研とPMDAとで取り組む予定である。

#### 3. その他

##### 3.1. 来年度の班構成について


来年度からはアドバイザーとして国立衛研の西川先生、研究協力者として小川先生に分班に参加いただく。また、PMDAからは笛木がオブザーバーとして参加予定。

##### 3.2. 次回分班会議の予定について

次回分班会議は平成23年5月後半または7月に開催予定。4月上旬に日程調整を行う予定。

以上

[文責：甘粕晃平]



## An analysis of pharmaceutical experience with decades of rat carcinogenicity testing

Frank D. Sistare  
Safety Assessment, Merck & Co., Inc.  
on behalf of the PhRMA Preclinical Safety Leadership Committee's  
Ad Hoc Carcinogenicity Working Group

13th Annual Meeting  
July 14, 2011

### “Take home” message:

**Rat chronic toxicology studies are good predictors of negative outcome in 2 yr rat carcinogenicity studies:**

- Results derived from 194 compounds across 254 chronic tox studies and 194 2-yr rat carcinogenicity studies conducted by 13 pharma companies over 25+ years
- Predictivity on an organ by organ basis is poor, but overall negative predictivity is very good on a whole animal basis
- The results of these analyses hold promise in driving to support modifications to current carcinogenicity testing guidelines, while maintaining patient safety, accelerating patient access, and significantly reducing animal testing

### PhRMA PSLC Ad Hoc Carcinogenicity Working Group

•Abbott: <i>Bruce Trela</i>	•MPI: <i>Carl Alden</i>
•Astra-Zeneca: <i>John Evans, Ronny Fransson-Steen</i>	•Novartis: <i>Oliver Turner, Daniel Potenta</i>
•BMS: <i>Karyn Colman, Mark Dominick</i>	•Pfizer: <i>Daniel Morton, Arthur Roth, Susan Turnquist</i>
•GSK: <i>Rick Halley, James Myer</i>	•Roche: <i>Rabih Slim, Sushmita Chanda</i>
•J&J: <i>Sandre De Jonghe, Marjolein Van Heerden, Vanessa Bosmans, Dirk Marlen</i>	•Sanofi-Aventis: <i>Douglas Keller</i>
•Lilly: <i>Gerald Long, Jamie Young</i>	•Schering-Plough: <i>Phillip Sherratt, Matt Liu</i>
•Merck: <i>Joseph DeGeorge, Frank Sistare*, Vijay Reddy, Rick Storer, Joel Christensen, Keith Soper, John DeLuca</i>	•Wyeth: <i>Rick Perry, Jean-Guy Bienvenu</i>
	•PhRMA: <i>Vail Miller, Michael Garvin</i>

\*Chair

### Question asked...

Are potential preneoplastic histopathologic lesions\* seen in chronic rat toxicology studies predictive of tumor outcome in 2-year rat bioassays?

**\*Histo positive (His+):** all microscopic histologic indicators of potential neoplasia (e.g., hyperplasia, cellular hypertrophy, foci of cellular alteration (eosinophilic foci, basophilic foci), tumors)

**Histo negative (His-):** Absence of preneoplastic histopathologic lesions

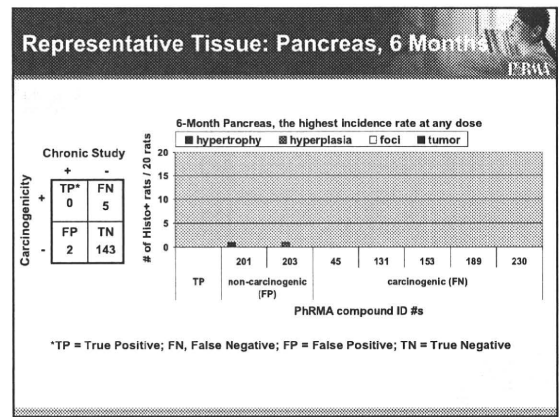
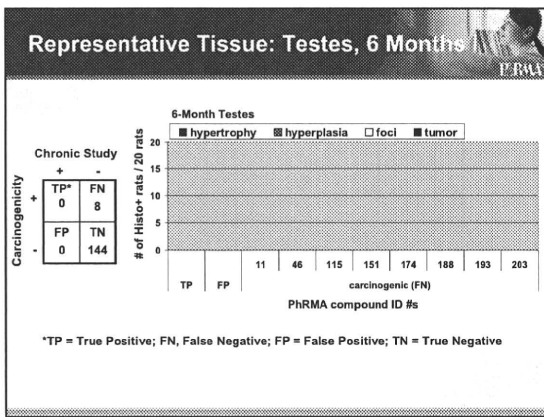
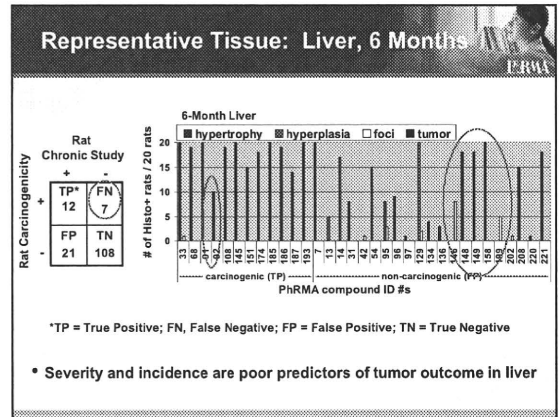
### Data mining rules:

- Histopathology calls in chronic studies based on findings that were considered treatment related by the study pathologist (no re-evaluations)
- Carcinogenicity call based on pathologist conclusions as indicated in the study report. For marketed compounds, if disagreement with product label, the label trumps the study report.
- Inclusion criteria: closely matching dose levels in chronic tox and carcinogenicity studies (+/- 25%)
  - If chronic study doses exceed carco doses and no histo findings, then accept
  - If chronic study doses exceed carco doses but a lower chronic dose matches top carco dose, then accept chronic only to matching dose
  - If chronic study doses < carco doses, but positive histo findings seen in chronic, then accept

### Study and Compound Numbers:

Chronic Study Duration	Total Unique Compounds	Cmpds w Non-Matching Doses	Cmpds w Matching Doses
6 or 12M	194	12	<b>182</b>
6M	167	17	150
12M	90	6	84
6 & 12M	60	8	<b>52</b>

## Individual Tissue Histopathology and Carcinogenicity Response Correlation by Compound is Poor



### A better, and operationally more practical question...

Do potential preneoplastic histopathologic lesions in a chronic study predict a 2-yr carcinogenic response?

Correct analysis: Is there a correlation between whole animal histopathologic preneoplasia evidence at 6 /12 months and carcinogenesis after 2 years?

### Additional Data Must be Considered:

#### 2 Categories of Additional Data Considered

- Genetox Study Positive:
  - Clear positive in one or more of the standard genetox test battery
- Evidence of Hormonal Perturbation:
  - Microscopic &/or macroscopic changes in multiple endocrine organs, &/or hormone measurements w knowledge of intended endocrine target

## Our hypothesis...

That a rat chronic tox study will identify an effect that would define the need for completing a 2-yr assay, i.e.,

- (+) His in **any** tissue, genetox positive, or clear evidence of hormonal perturbation → run a 2-year bioassay
- (-) His in **all** tissues, no genetox, and no evidence of hormonal perturbation → conclude no carcinogenic concern & no need to perform the 2-year rat study

### Rationale:

- 1) tumorigenic processes are often dependent on multi-organ participation (e.g., liver/thyroid; pituitary/mammary)
- 2) tumorigenic cmpds of higher concern are multi -site/-species/-sex; so sensitivity enhanced using "any organ" signal
- 3) operationally, whether FP or TP site makes no difference - any signal seen will trigger rat carco study

***Do the data support this hypothesis?***

## Strategy:

All available 2-yr rat carcinogenicity summary data from 13 pharmaceutical companies and 194 compounds with 254 matching rat chronic (6 and/or 12 month) studies conducted over 25 years were compiled into a PhRMA Searchable Database

(Estimated Value: >\$500 Million !)

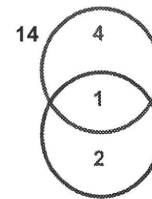
## Data from 13 Companies and 182 Different Compounds Using Histo, Genetox, and Hormonal Evidence

		Chronic Study Outcome	
		+	-
2-year Rat Carco Study Outcome	+	TP 52	FN 14
	-	FP 52	TN 64

82% (64/78) Negative Predictivity  
79% (52/66) Test Sensitivity

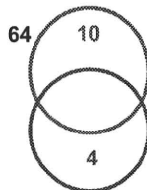
## Analysis of the 21 Histo Only False Negative Compounds

3 - Gene Tox Study Positive Findings  
5 - Hormonal Perturbation Evidence



## Analysis of the 78 True Negative Compounds (TN by Histo Only)

4 - Gene Tox Study Positive Findings  
10 - Hormonal Perturbation Evidence



## Compounds with both 6 and 12 month data (n=52) – Using Histo, Genetox, and Hormonal Evidence

		6-month Study Outcome Plus GT, Hormonal Evid.		12-month Study Outcome Plus GT, Hormonal Evid.	
		+	-	+	-
2-year Rat Carco Study Outcome	+	TP 12	FN 7*	TP 14	FN 5
	-	FP 6	TN 27	FP 6	TN 27

\*Seen @ 12 mos, not @ 6 mos.  
#1 - Cervix; #2 - Hypertrophy  
#3 - Liver Basophilic Foci

63% (12/19) Test Sensitivity 74% (14/19)

For All 6 Month Data (n = 150): 78% Test Sensitivity  
For All 12 Month Data (n = 84): 82% Test Sensitivity

### Focus on the 21 Compounds that are Histo False Negatives:

#### 4 Categories of Additional Data Collected

- ..... Genetox Study Positive: N = 3  
(Clear positive in one or more of std genetox)
- ..... Evidence of Hormonal Perturbation: N = 5  
(Microscopic &/or macroscopic changes in multiple endocrine organs, &/or hormone measurements w knowledge of intended endocrine target)
- ..... Mouse Carco Study Positive: N = 8  
(Significant tumor finding in any tissue of 2-yr or 6-m transgenic mouse study)
- ..... Marketing Information: N = 14 Marketed; N = 3 Still In Development; N = 4 Discontinued for other Reasons.  
**NONE of the FN are "Not marketed because of tumor findings."**

### Assessment of the Histo False Negatives with Gene Tox/ Hormonal Disruption/ Mouse Carco/ and Marketing Data

#	Tissue/ Tumor	Tumor Rate						Comments
		C	C	L	M1	M2	H	
112 6 m 12m	(F) Vag. Squa. C. Carc.	0/120			0/60	0/60	2/60	Gene Tox: + mouse MN, + M.L.A., + H. Lym. Mouse Carco + vsg. Neoplasms; Marketed
121 6 m	(M) GI St. Neuroend. Ad (F) GI St. Neuroend. Ad. (M) GI St. Neuroend. Ca. (F) GI St. Neuroend. Ca.	0/49 0/49 0/49 0/49	0/50 0/49 0/50 0/49	0/47 0/48 0/47 0/48	0/47 0/47 0/47 0/47	1/48 8/49 0/48 2/49	5/49 8/42 1/49 5/49	Chrom Abs +; Mouse Carc +; Elevated Gastrin; Not Marketed for other reasons
45 6m	(M) Brain Glioma (F) Brain Glioma (M) Kidn. Oncocytoma (M) Kidn. Mesenchym. (F) Hepatocel. Aden. (F) Hepatocel. Carc. (M) Pancr. Acin. Ad. (M) Pancr. Acin. Ca. (M) Mixed Islet/Acin. T. (F) Skin/Subc. Fibroma (F) Uterine Hemangios. (F) Zymb. Gl. Carc.	0/120 0/120 0/120 0/120 0/120 0/120 0/120 0/120 0/120 0/120 0/120 0/120	1/60 0/60 0/60 0/60 0/60 0/60 0/60 0/60 0/60 0/60 0/60 0/60	1/60 0/60 0/60 0/60 0/60 0/60 0/60 0/60 0/60 0/60 0/60 0/60	2/60 0/60 0/60 0/60 0/60 0/60 0/60 0/60 0/60 0/60 0/60 0/60	4/60 3/60 2/60 2/60 2/60 2/60 2/60 2/60 1/60 3/60 2/60 3/60	Gene Tox: + in vitro clastogen 3 tests Mouse Carco +; L.u., L.i., Hem/ons/sarc.; Marketed	

NOTE:  
112 = Anti-viral Agent  
121 = Cardiovascular  
45 = Anti-viral Agent

### Assessment of the Histo False Negatives with Gene Tox/ Hormonal Disruption/ Mouse Carco/ and Marketing Data

#	Tissue/ Tumor	Tumor Rate						Comments
		C	C	L	M1	M2	H	
6 6m 12m	(F) Mammary Gl. carc.	2/60	3/60	3/60	9*/60	7*/60	Mouse Carc +; Prolactin Incr.; Decr. Uter./Ov. Wt.; Genetox Neg; Marketed	
200 6m	(M) Adr. Pheochromo. (F) Adr. Pheochromo.	12/70 0/70	40/70 3/70	38/70 20/70	20/70 17/70		Mouse Carc+; Genetox Neg; Marketed	
32 6m 12m	(M) T. Parafollic. C. Ad.	7/130	7/75			13/75	Mouse Carc. + Company call TN; PDR call Pos. Genetox neg; Marketed	
85 6m	(M) Hemangioma (F) Hemangioma	6/69 2/68	4/69 2/70	2/68 3/69	7/68 4/70	28/70 6/70	Mouse Carc + Genetox Neg; Still in Development	
195 6m	(M) Leiomyoma of Mesovarium	0/100	0/50	0/50	1/50		Mouse Carc.+ Genetox Neg; Marketed	

Note: 6 = CNS 200 = Not Provided 32 = Bone  
85 = Cardiovascular 195 = Not Provided

### Assessment of the Histo False Negatives with Gene Tox/ Hormonal Disruption/ Mouse Carco/ and Marketing Data

#	Tissue/ Tumor	Tumor Rate						Comments
		C	C	L	M1	M2	H	
115 6m	(M) Testic. Int. C. Aden.	4/120	1/60	3/60			12/60	LH Inc Genetox Neg; Mouse Carc Neg; Marketed
126 6 m	(F) Mam. Gl. FibrAd/Carc.	8/70	6/69	8/70	13/69	50/75		Elevated Prolactin; GeneTox Neg; Mouse Carc. Neg; Not Marketed for other reasons
188 6m 12m	(F) Ov. Gr/osa C. Tum. (M) Test. Int'l C Tumor	1/50 2/50	0/99 0/100	1/50 0/100	2/50 4/50	1/50 6/50	7/50 1/50	Uter. Cerv. Vag. Atrophy; Semin. Tub. Atrophy; Genetox Neg; Mouse Carc. Neg; Marketed

Note: 115 = Hormonal  
126 = CNS  
188 = Not Provided

### Assessment of the Histo False Negatives with Gene Tox/ Hormonal Disruption/ Mouse Carco/ and Marketing Data

#	Tissue/ Tumor	Tumor Rate						Comments
		C	C	L	M1	M2	H	
11 6 m	(F) LGL Leukemia (M) Testic. Int'l C. Tum.	23/60 47/60	22/60 53/60	27/60 53/60	41/60 57/60			Genetox Neg; Mouse Carc. Neg.; Not Marketed for other reasons
192 6 m	(F) Hepatoc. Adenoma (F) Uterine Adenocarc.	1/100 10/100	1/50 5/50	2/50 6/50	4/50 21/50			Genetox Neg; Mouse Carc. Neg.; Still in development
153 6 m	(M) Pancr. Acin. C. Ad. (F) Pancr. Acin. C. Ad.	0/120 0/120	0/60 0/60	8/60 0/60	4/60 1/60			Genetox Neg; Mouse Carc. Neg.; Still in development
189 6 m	(M) Pancr. Acin. Ad/Ca (F) Pancr. Acin. Ad/Ca	0/100 0/100	15/50 1/50	24/50 3/50	32/50 5/50	9/50 4/50		Genetox Neg Mouse Carc. Neg.; Not marketed for other reasons
191 6 m 12m	(M) Bladder Papilloma (F) Bladder Papilloma (M) Bladder Carcinoma (F) Bladder Carcinoma	1/100 1/100 0/100 0/100	0/50 0/50 0/50 0/50	0/50 0/50 0/50 0/50	8/50 8/50 1/50 1/50			Genetox Neg Mouse Carc. Neg.; Marketed

Note: 11 = CNS 192 = Not Provided 153 = CNS  
189 = Not Provided 191 = Not Provided

### Assessment of the Histo False Negatives with Gene Tox/ Hormonal Disruption/ Mouse Carco/ and Marketing Data

#	Tissue/ Tumor	Tumor Rate						Comments
		C	C	L	M1	M2	H	
179 12m	(M) Liver Adenoma (M) Liver Carcinoma (F) Liver Adenoma (F) Liver Carcinoma	3/120 0/120 0/120 2/120	3/60 0/60 0/60 0/60	0/60 0/60 0/60 0/60	5/60 3/60 3/60 0/60			Genetox Neg; Mouse Carc. Neg.; Marketed
102 6 m	(M) Hibernoma	0/130	0/65	1/65		2/65		Genetox Neg.; Mouse Carc. Neg.; Marketed
131 6 m	(M) Pancr. Islet Ad./Ca.	3/50	5/50			11/50		Genetox Neg; Mouse Carc. Neg.; Marketed
182 12m	(F) Liver Adenocarcinoma	(Data not available)				Incr.		GeneTox Neg; Mouse Carc Neg; Marketed
210 6m 12m	(M) Soft Tiss. Sarcoma	1/50	1/50	3/50	8/50			Genetox Neg; Mouse Carc.Neg.; Marketed (Believed 2+ to chronic inflam of conn. tissue - histiocytosis of mesenteric LN noted)

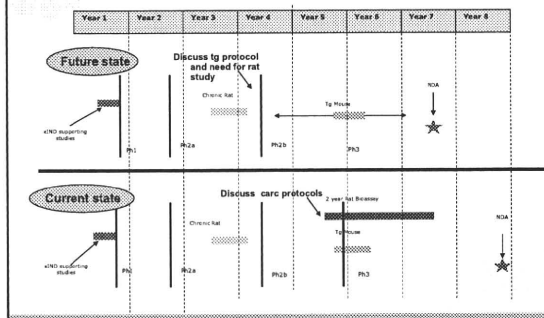
Note: 179 = Antifungal 182 = Anti-viral 102 = CNS 131 = Not Provided  
210 = Antifungal



## Overall Conclusions from Database Analysis

- The data collected across 182 compounds tested by 13 large pharmaceutical companies over the past 25 years indicate that a site based tumor prediction is not effective, but may also be irrelevant to the utility of the approach.
- However, a paradigm of integrating: 1) chronic rat study preneoplasia histo on a whole animal basis, 2) genetox results, and 3) evidence for chronic rat hormonal perturbation, demonstrates approximately 80% sensitivity and negative predictivity for RAT carcinogenicity outcome.
- There appears to be no substantial improvement in the false negative Rat Carco outcome prediction, from considering 12 m vs 6 m rat chronic study histo data.
- Refining to these criteria as triggers for 2-yr Rat Carco Testing would yield a significant reduction of 40% in Rat 2-yr Carco Study conduct and a significant reduction in development time.
- Of the remnant 14 Rat Carco false negatives among the 182 cmpds, 10/14 are single species, 7/14 are single sex, 12/14 are single organ rat tumorigens and marketing data further indicate they appear to be of questionable human relevance.

## Gantt Chart to Development



## Starting With the End in Mind

In the absence of evidence of pharmacological (e.g., hormonal), toxicological (e.g., genotoxicity and preneoplastic lesions), and any mouse tumor response, the 2 year rat bioassay provides little value in identifying potential carcinogenic risk.

In the presence of evidence of pharmacological, toxicological or mouse findings suggesting potential carcinogenic risk, the 2 year rat bioassay can provide information to clarify the level of risk.

## Issue to consider

Fundamental Question:

**What are we really trying to accomplish with carcinogenicity testing for pharmaceuticals?**

*We are not trying to produce a toxicology result/tumor count, but rather develop a prediction of potential risk for patients. When we think there is a real risk, it must be either counter balanced by the patient benefit or the product not approved.*

*The analysis indicates that we don't always need the 2 year assay to adequately understand the absence of relevant risk.*

## PhRMA PSLC Ad Hoc Carcinogenicity Working Group

- Abbott: Bruce Trela
- Astra-Zeneca: John Evans, Ronny Fransson-Steen
- BMS: Karyn Colman, Mark Dominick
- GSK: Rick Hailey, James Myer
- J&J: Sandre De Jonghe, Marjolein Van Heerden, Vanessa Bosmans, Dirk Marien
- Lilly: Gerald Long, Jamie Young
- Merck: Joseph DeGeorge, Frank Sistare\*, Vijay Reddy, Rick Storer, Joel Christensen, Keith Soper, John DeLuca
- MPI: Carl Alden
- Novartis: Oliver Turner, Daniel Potenta
- Pfizer: Daniel Morton, Arthur Roth, Susan Turnquist
- Roche: Rabih Slim, Sushmita Chanda
- Sanofi-Aventis: Douglas Keller
- Schering-Plough: Phillip Sherratt, Matt Liu
- Wyeth: Rick Perry, Jean-Guy Bienvenu
- PhRMA: Vail Miller, Michael Garvin

\*Chair



## Carcinogenicity data survey for negative predictability of rat two year carcinogenicity studies

Shigeru Hisada  
JPMA  
July 27, 2010

1

## Questionnaire and available answers

- Questionnaire items are the same as those of PhRMA
- Questionnaire was sent to 65 JPMA affiliate companies and data of 75 compounds were received from 22 companies
- According to the inclusion criteria of PhRMA, 64 compounds out of 75 compounds are judged to be adequate for further analysis

2

## Drug classes of adequate compounds

Drug class	No. of adequate compound
Cardiovascular	11 (17%)
CNS	10 (16%)
GI tract	8 (13%)
Metabolic disorder	5 (8%)
Hormonal drug	4 (6%)
Genitourinary	4 (6%)
Allergy	4 (6%)
PNS	2 (3%)
Ophthalmic / otologic	2 (3%)
Dermatologic	2 (3%)
Antibiotic	1 (2%)
Others	11 (17%)
Total No. accepted	64 (100%)
Inadequate	11
Total	75

3

## Marketing status of adequate compounds

Marketing status	No. of compounds (%)
Marketed	37 (58)
Not marketed not because of carco finding	20 (31)
Not marketed because of carco finding	2 (3)
Under development	5 (8)
Total	64 (100)

4

## Summary of JPMA carco survey

Judgment	No. of compounds	% to total No. of assessable compounds
True positive	23	35.9
False positive	17	26.6
True negative	21	32.8
False negative	3	4.7
No. of assessable compound	64	100
No. of inadequate compounds	11	
Total	75	

Test sensitivity : 88.5% (23/26)  
Negative predictability : 87.5% (21/24)

5

## Duration of chronic tox study and final judgment

		No. of compounds (%)	Test sensitivity
6 months	True positive	15 (41)	100%
	False positive	12 (32)	
	True negative	10 (27)	
	False negative	0 (0)	
	(Total)	37 (100)	
12 months	True positive	8 (31)	73%
	False positive	5 (19)	
	True negative	10 (38)	
	False negative	3 (12)	
	(Total)	26 (100)	
16 months	True negative	1 (100)	6

Relationship between tumor and preneoplastic lesions, genotox and hormonal action

	Carcinogenicity	Preneoplastic lesion	Genotoxicity	Hormonal action	No. of compounds
TP	+	+	-	+	9
	+	+	-	-	6
	+	+	+	-	2
	+	+	+	+	1
	+	-	-	+	2
	+	-	+	-	3
			Total	23	
FP	-	+	-	-	11
	-	+	-	+	1
	-	-	+	-	5
			Total	17	
TN	-	-	-	-	21
			Total	21	
FN	+	-	-	-	3
			Total	3	7

Relationship between neoplastic and preneoplastic changes

	Preneoplastic and neoplastic lesions	No. of compounds
TP	Both in the same organ	15
	No corresponding preneoplastic lesion	8
	Total	23

8

Tumors in false negative compounds

Compound	Tumor	Drug class	Marketing status
1	Glandular stomach, Pancreas	GI tract	Not marketed not because of carco finding
2	Glandular stomach	GI tract	Not marketed not because of carco finding
3	Adrenal medulla	Others	Marketed

9

Conclusions

- Number of available compounds in JPMA carco data survey is 64
- In the compounds with preneoplastic lesion, hormonal action or genotoxicity, 23 are TP and 17 are FP
- In the compounds with no preneoplastic lesion, hormonal action or genotoxicity, 21 are TN and 3 are FN
- 3 FN compounds are considered to have induced typical rodent-specific tumors with non-genotoxic mechanisms, which might be predictable from pharmacological actions or toxicological findings
- Organ-to-organ-based predictability of tumorigenesis is not good and whole-body-based negative predicting performance is superior

10

厚生労働科学研究費・大野ICH支援班  
「がん性試験についての調査研究」

## ICHガイドラインにおける がん原性試験に関する記載

(2016/12/01現在)

(独)医薬品医療機器総合機構

## がん原性試験関連ガイドライン

- ICH関連
  - S1C(R2): 医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について、薬食審査発第1127001号(2008/11/27)
  - S6: バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について、医薬審第326号(2000/2/22)
  - ICH S6(R1): バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価(案)に関するご意見・情報の募集について、医薬食品局審査管理課(2010/1/8)
  - S9: 抗癌性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて、薬食審査発0604第1号(2010/6/4)
  - S1(R2): 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について、薬食審査発0219第4号(2010/2/19)
- その他
  - 「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」について、薬食審査発0527第1号(2010/5/27)

## がん原性試験の要件

S1C(R2)

## がん原性試験の要件①

がん原性試験の必要性は、基本的には、臨床における最長の投薬期間ならびにがん原性に関する懸念の有無に基づいて考慮される。その他に、適用患者集団、がん原性に関する事前調査結果、患者における全身曝露の程度、内因性物質との類似(相異)点、試験計画の妥当性、臨床試験との関連における実施時期なども考慮する必要がある(注2)。

S1C(R2)

## がん原性試験の要件②

- 臨床使用期間が長期: 6ヶ月以上
- がん原性が懸念される場合
  - 同種同効の医薬品にがん原性
  - がん原性を示唆する構造活性相関
  - 反復投与毒性試験における前がん病変
  - 未変化体あるいは代謝物が長期間組織に停滞することによる組織における障害性(→病態生理学的?)反応

S1C(R2)

## がん原性試験の要件③

- 遺伝毒性がある場合
  - 種を越えたがん原性物質とみなし、がん原性試験は不要。
  - 長期使用が想定される場合には、初期の腫瘍性変化の検出のために、慢性毒性試験(1年まで)を実施。