

同文書に対する各パーティの内部議論が行われている。本研究グループは、光安全性試験研究グループの研究を支援し、基本的にICH S10 EWGにおける日本側メンバーの立場・意見・提案等を醸成し、各パーティから出される意見・提案や、それらに基づくEWGの議論の推移に対して、それらを吟味し、その結果を日本側メンバーを通じてEWGにフィードバックした。光がん原性試験については、昨年度に報告したとおり、医薬品の臨床試験およ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）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

FDAは、NEG CARC基準について、早い段階から、発がんに関係ないsignalを試験実施のトリガーとする場合があることと、遺伝毒性の判断基準に科学的な問題があることから、病理診断に重きを置いて修正すべきであると主張した。遺伝毒性については、本研究グループも、NEG CARC基準がコアバッテリー試験のうちいずれかの試験で陽性結果が得られた場合に陽性と判断しており、医薬品の遺伝毒性試験および解釈に関するガイダンス（S2（R1）ガイドライン）に基づく遺伝毒性の総合評価とは異なっていることに懸念を抱いていた。さらに、S2（R1）ガイドラインでは今般の改訂によりコアバッテリー試験の組合せを変更することも可能となっているので、NEG CARC基準に基づいたS1Aガイドライン等の改訂が現実化する際にはNEG CARC基準を適用する場合の遺伝毒性の評価方法と試験の組合せについて規定しておく必要がある。なお、S2（R1）ガイドラインでは、染色体異常試験の最高用量が下げられたため、染色体異常試験における偽陽性は減少すると考えられる。遺伝毒性に関しては、FDAが言及している遺伝毒性陽性代謝物に対する懸念についても、今後検討が必要になる可能性がある。

NEG CARC基準の根本的な問題点のひとつは、偽陰性例の存在であり、それを許容可能な程度に低減

する方策が必要である。これについては、FDAも同意見であり、偽陰性となった医薬品について将来問題とならない確証がないことと、NEG CARC基準が適応されるとそれ以降に偽陰性の発生が検出されなくなることに、懸念を表明している。この点に関して、本研究グループの日本製薬工業協会（JPMA）メンバーは、病理組織学的試験とホルモン作用の検討を詳細に行うことにより偽陰性率を低減できると主張している。

ホルモン作用は、事前に検出できない場合もあり得る。NEG CARC基準を適用してラットがん原性試験を省略するに当たり、確実に増殖性変化やホルモン作用を検出できるようにするためには、一般毒性試験や生殖発生毒性試験等に必要な検査項目を追加することを検討する必要がある。ひとつのアイデアとしては、スクリーニング検査として、ヒト試料を用いて各種成長因子やホルモン分泌への影響やトキシコゲノミクス等の検討を必須とすることも考慮してよかろう。ただし、がん原性試験の要否を検討する時期には、ほとんどの毒性試験が実施済みであるものと考えられる。したがって、NEG CARC基準を適用する場合には、ホルモン作用について一般毒性試験および生殖発生毒性試験等で検討することになると想定されるが、ホルモン作用の検討を行う試験および時期、並びに評価項目を定義しておく必要がある。とはいえ、本研究グループのJPMAメンバーからは、ホルモン作用について、病理組織学的所見および臓器重量に基づいて評価できるとの意見が出た。

本研究グループは、上記に加えて、いくつかの懸念を抱いている。たとえば、がん原性試験の省略により検出できなくなる晩発性の非腫瘍性病変がある可能性がある。さらに、NEG CARC基準をベースにした、本件においては、そもそもレトロスペクティブな解析しかなされておらず、プロスペクティブな解析も必要である。これらについては、今後詳細な検討が必要である。

ICH S1A (I)WGにおける議論の過程で、EMAから、NEG CARC基準だけでなく薬理作用を考慮し、発がん性陽性は主に薬理作用に、発がん性陰性は主に反復投与毒性試験病理組織学的所見に、それぞれ基づ

いて判断するという提案があった。EMAは、さらに、薬理作用から発がん性が予測される場合に、ラットがん原性試験を実施せずに注意喚起で対応してもいいとの立場を表明した。しかしながら、FDAは、EMAの提案を受けて、薬理作用を発がん性と関連してどのように分類し、また、具体的にどのように薬理作用を発がん性の予測に活用するのが不明であると述べた。本研究グループとしても、いわゆる「off-target作用」による発がんの懸念等が存在するため、簡単にEMAに同意できない。また、本研究グループのJPMAメンバーは、前述の通り病理組織学的試験とホルモン作用の検討を詳細に行うことにより偽陰性率を低減できるという考えなので、NEG CARC基準に薬理作用を追加する必要がないと主張した。一方、本研究グループのPMDAメンバーは、PhRMAおよびJPMAにより実施されたがん原性予測に関する検討が企業からのアンケート調査を基にしたデータベースを用いて実施されており、それゆえ、薬理作用等から予測ができず発がん機序が不明である化合物がデータベースに含まれていない可能性があるため、そこから導かれたNEG CARC基準に基づく発がん性予測の偽陰性率を低減するための判断基準に薬理作用を追加することについては慎重に検討する必要があると主張した。

薬理作用から発がん性が予測される場合にラット2年間がん原性試験を実施せずに注意喚起で対応しても良いとするEMAの提案とNEG CARC基準とを両立させる場合、たとえば以下のような様な決定樹が想定できる。

- ①各被験薬について、薬理作用から発がん性の懸念の有無を判断する。
 - ②薬理作用から発がん性の懸念がある被験薬の場合
 - 2年間がん原性試験を不要として、適切な注意喚起で対応する。
 - 2年間がん原性試験を実施する。
 - ③薬理作用から発がん性が予測されない被験薬の場合、NEG CARC基準を適用して2年間がん原性試験の要否を検討する。
- この決定樹における問題点は、薬理作用から発がん

んの可能性を表示してラットがん原性試験を省略した場合に、当該薬理作用以外の機序による発がん（off target薬理作用/毒性による発がん）が見落とされる可能性があることである。しかし、薬理作用による発がんリスクが想定される場合でも、慢性毒性試験等の所見から、それ以外の発がんの可能性が示された場合、すなわち、薬効標的以外の部位に増殖性病変が認められた場合等にはラットがん原性試験を必須とする規定を加えることにより、off target発がんを見逃す危険性が回避できると考えられる。この修正により、薬理作用による発がん予測とNEG CARC基準による発がん陰性の予測が矛盾なく統合できると思われる。しかしながら、本修正スキームにおいても、NEG CARC基準の本質的な課題は解消されておらず、偽陰性例に発生する腫瘍の毒性学的意義の評価・検討およびがん原性試験を省略する場合の追加試験の必要性等については引き続き検討する必要がある。

なお、本研究グループのPMDAメンバーは、これまでのPMDAにおける審査においてラット2年間がん原性試験で腫瘍性病変が認められた場合、発がん機序・用量反応性・安全域も検討した上で承認可能と判断する場合もあったが、ラット2年間がん原性試験を実施しないとすると、上記のようなリスク評価ができなくなるため、発がんリスクとのトレードオフが成り立つような疾患領域の治療薬に限定されるという前提を立てる場合のみ、薬理作用から発がん性の懸念がある医薬品についてラット2年間がん原性試験を実施せずとも承認できる可能性もあるので、そうした疾患領域を限定するための条件を検討するという選択肢もあると述べた。また、同メンバーは、がん原性試験の要否の判断基準に、その薬剤のclass effectを考慮すべきか否かについても慎重に検討する必要があるとあり、first-in-classの薬剤についてがん原性試験を必須とし、second以降については不要と判断することに、公平性の観点から問題があるとも指摘した。

修正concept paperおよびbusiness plan提出に至るICH S1A (I)WGの最終的な議論の場において、日本側メンバーは、本研究グループにおける以上の研究

成果に基づいて主張を行った。その結果、上記成果の多くは、修正concept paperおよびbusiness planに反映され、今後の議論においても重要視されるものと予想される。たとえば、がん原性試験の省略により検出できなくなる晩発性の非腫瘍性病変があるという懸念について、修正concept paperおよびbusiness planは、S1Aガイドライン等の改訂において、場合によってM3 (R2) ガイドラインや医薬品毒性試験法ガイドライン (S4/S4Aガイドライン) に影響する可能性を指摘している。

2. 周辺情報の収集・解析について

医薬品添付文書を用いた検討により、NEG CARC基準に基づいてラット2年間がん原性を省略することへの懸念が示唆される事例を見出した。したがって、ラット2年間がん原性を省略するか否かは、より厳重に判断されるべきであり、NEG CARC基準にどのような条件を加えるべきかさらに検討することが必要である。今後は、たとえば開発中止事例なども含めた総合的な解析など、様々な観点から検討を続ける方針である。

ただし、今回の事例において、エンテカビル水和物の場合は、遺伝毒性試験でヒトリンパ球染色体異常試験のみ陽性で総合的に陰性と判定したので、厳密に言うとNEG CARC基準を満たさないかもしれない。また、ピレスパの場合は、6ヵ月間反復投与毒性試験で肝細胞肥大が観察されたので、やはり厳密に言うとNEG CARC基準を満たさないかもしれない。

なお、ピレスパに関しては、生殖発生毒性試験で性周期の延長、妊娠期間延長や分娩への影響等があったが、一般毒性試験と薬理作用からホルモンへの影響が明らかに示唆されなかったため、ホルモン作用があると判断されなかった。ホルモン作用は、がん原性試験で子宮癌発生を検出した後、機序解明試験を行うことにより、明らかになったのである。この例からも、NEG CARC基準を採用したS1A改訂が行われる場合は、一般毒性試験の中でホルモン作用を詳細に検討することが必要であることが明白である。

3. 光がん原性試験について

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

ICHにおいては、ICH S1A (I)WGにより、S1Aガイドライン等の改訂に関する検討の正式なトピック化と専門家ワーキンググループの設置が提言された。前述の通り、本件は、状況によって、S1Aガイドラインのみに留まらず、複数のガイドラインに影響する可能性がある。ICH S1A (I)WGが提出した修正版のビジネスプランとコンセプトペーパーが受け入れられ、本件が正式にトピック化されるか否かは、まもなく開催されるICH調整者会議とICH運営委員会の判断にかかっている。

医薬品添付文書を用いた検討によっては、NEG CARC基準に基づいてラット2年間がん原性試験を省略することへの懸念が示唆される事例を見出され、ラット2年間がん原性試験を省略するか否かは、より厳重に判断されるべきであり、NEG CARC基準にどのような条件を加えるべきかさらに検討することが必要である。

S10ガイドラインは、ICHの専門家ワーキンググループによりstep 1文書が起草された。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専門家ワーキンググループの作業に貢献するものである。

本研究グループとしては、今後も新たな状況の下で粛々と研究を進めつつ、ICHの動きを注視し、必要に応じて臨機応変の対応を取る予定である。ただし、来年度以後の新たな状況下ではICHのワーキンググループ構成に準じる形で、研究分担者間で担当分野の変更を伴う再編が実施される予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

中江 大. 安全性に関するトピックの動向. ICH S10. 光安全性の評価. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス42, 705-708, 2011.

2. 学会発表

野中瑞穂, 三枝由紀恵, 甘粕晃平, 笛木 修, 小野寺博志, 小川久美子, 西川秋佳, 中江 大. ラットがん原性試験を実施せずにごん原性の評価は可能か. 医薬品の添付文書におけるがん原性試験成績の

記載からの検討. 第28回日本毒性病理学会年次学術集会 (2012年2月, 東京都千代田区).

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 23 年 8 月 24 日

平成 23 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 23 年 8 月 8 日(月)13:30～17:15

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), 小川久美子(国立医薬品食品衛生研究所),

久田茂(あすか製薬), 青木豊彦(エーザイ), 三枝由紀恵(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(国立医薬品食品衛生研究所)

傍聴者:山崎恵里子, 東野正明(PMDA, 国際部, ICH 担当(山崎)/ICH テクニカルコーディネーター(東野))

議事内容

1. 開会の辞

2. 自己紹介(傍聴者 2 名)

3. 議題

① ICH S1A ガイドライン改訂について

4. 本年度の調査研究結果

4.1. 進捗状況

1) MHLW

7 月 14 日(木)の電話会議後, 次回の電話会議の開催日程調整に向けて PhRMA 側と数回交渉を行った. 8 月 25 日(木)に参加予定の電話会議では, 本日の分班会議におけるディスカッションの概要を報告する予定である(西川).

2) JPMA

事前配布資料:110808_ICH がん原性分班会議_久田, 110803_Carco data, 110723_ICH S1A IWG Meeting

事前配布資料をもとに, S1A ガイドライン改訂提案について解説(久田).

✓ ラット 2 年間がん原性試験が省略できる条件について(参照:110808_ICH がん原性分班会議_久田, スライド No. 5)

① 慢性毒性試験において, 発がん関連病変(肥大, 過形成, 前癌病変)がみられな

い.

- ② 遺伝毒性が陰性
- ③ ホルモン作用がない

上記①～③の3要因を NEG CARC 基準(Negative for Endocrine, Genotoxicity, and Chronic study Associated histopathologic Risk factors for Carcinogenicity in the Rat criteria)とし、この基準に加えて、さらに以下の2要因が陰性であれば省略可能であると考える。

- ④ Tg マウスがん原性試験が陰性
- ⑤ 薬理学的に発がんの懸念がない

- ✓ 偽陰性(FN)化合物の存在について(参照:110808_ICH がん原性分班会議_久田, スライド No. 9)
 - 慢性毒性試験等の結果から判断した場合、FN 事例の存在は 15%程度と少ないが、その毒性学的意義(が低いこと)に関するより科学的な根拠を示す必要性がある(前回までの課題)。
 - PhRMA:基本的にFNの14化合物については、毒性学的意義が低く、ヒトへ外挿できないと判断している。また、過剰な薬理作用や慢性炎症等を考慮すればFNの数を減らすことは可能であると考えられる。
 - JPMA:調査では3化合物がFNであったが、これらはラット特異的な発生機序に基づくものであり、いずれもヒトには外挿できないと考える。また、薬理作用等を考慮すれば、FN化合物(NEG CARC 基準陰性の発がん物質)のヒトに外挿すべき発がん性の予測は可能と考える。

- ✓ S1A 改訂に関する EWG の結成について(7月14日電話会議にて)
 - 6 パーティー:合意

- ✓ 11月のセヴィリア会議からEWGを結成して活動することについて
 - 産側3パーティー:賛成
 - 規制側3パーティー:保留

4.2. 検討課題①:主な検討内容として、以下の1)~6)を示す。

1) NEG CARC について(参照:110808_ICH がん原性分班会議_久田, スライド No. 5)

- NEG CARC に Tg マウスがん原性試験の結果や薬理作用についての情報を加えるのであればこれまでと変わりはないので、科学的根拠となるデータベースの整備をする必要がある。現時点のコンセプト・ペーパー(CP)ではNEG CARC について記載されているが、これに関して公式には一歩も進展がない。IWGの目的の一つとして、ビジネス・プラン(BP)とCPの変更が

あげられるため、薬理作用のデータを集計した結果をもとに記載を修正する必要があると考える(中江).

2) FN 化合物について(参照:110803_Carco data)

- 3 例の FN 化合物では、胃のカルチノイドと褐色細胞腫が認められているが、高ガストリン血症を薬効とする医薬品については発がん性試験の実施は不要か？また、高ガストリン血症が認められる場合は、ラットで必ず胃にカルチノイドが発生すると考えてよいか？(西川)

⇒高ガストリン血症が認められる場合も、必要ならば基本的ながん原性試験は実施する。また、高ガストリン血症が認められる場合は、ラットでは必ず胃のカルチノイドが発生すると考えて良い(JPMA)。

- 褐色細胞腫について、げっ歯類では自然発生頻度が高く、非機能性であること、また、ヒトでは家族性(特異的な遺伝背景)による発生がみられることから、げっ歯類で認められた褐色細胞腫をヒトへ外挿するのは適当ではないと考える(久田)。実際に、臨床用量で褐色細胞腫が発生するという報告はなく、ゼロリスクとまでは言わないが、発生するリスクは非常に低いと考えられる(小野寺)。

3) ラット 2 年間がん原性試験が省略できた場合の慢性毒性試験の実施期間について(MHLW の疑問点①)

- 現時点の PhRMA の提案では、最終的にラット 2 年間投与による発がん性試験が省略された場合は、最長の慢性毒性試験期間は 6 ヶ月となり、長期に投与して初めて毒性所見が認められる。例えば、網膜萎縮などは検出できない(安全性を担保できない)可能性があり、臨床で長期に使用される場合などについては、12 ヶ月反復投与毒性試験等でフォローする必要がある。これらを踏まえると、ラット 2 年間がん原性試験を省略する場合の慢性毒性試験は、12 ヶ月間の実施が望ましいと考えられる(中江, MHLW)。
- 慢性毒性試験の試験期間を 12 ヶ月間に変更する場合は、M3(R2)や S4 の改訂を考慮する必要がある。
- ラット 2 年間がん性試験と 6 ヶ月反復投与毒性試験の結果について、病理組織学的検査結果を基準(Histo. Path. ベース)として比較検討し、12 ヶ月反復投与毒性試験の必要性について検討する必要がある。

4) 薬理作用から発がん性を予測することについて(参照:110803_Carco data) (MHLW の疑問点②)

- Mode of action(MOA)については unknown と記載されているものが多く、また、MOA は unknown であるがホルモンに影響がある化合物、あるいはヒトへ外挿できない臓器に発生している腫瘍もあり、薬理作用だけでどこまで発がん性が予測できるのかについては疑問が残る。すでにある条件に、薬理作用を追加条件として加えることで発がん性の予測性が高くなること、また予測できない腫瘍が減ることは理解可能であるが、それにどれだけの意味があり、どれだ

けの予測性があるのかを考慮した場合、薬理作用だけでは発がん性の予測性は高くないことも想定される(西川).

- PhRMA 及び JPMA のデータは、いずれもレトロスペクティブな評価結果である。PhRMA の提案では、新規医薬品(new agent)についても同様に、NEG CARC 基準及び薬理作用等の条件を満たしている場合は 2 年間の発がん性試験を実施しなくても問題ないと判断されるわけだが、それらを今回提示されたレトロスペクティブな評価結果のみで説明可能とする根拠が不明であり、かつ、new agent についての詳細な議論もなされていない(中江)。
- New agent の一例として、活性酸素種(ROS)を生成する化合物は非遺伝毒性発がん物質の一つとして知られているが、「ROS の生成=発がん誘発メカニズム」に繋がると考えられることから、たとえ非遺伝毒性物質であるとしても、現状では 2 年間がん性試験を実施することになる(中江)。
- ROS が関与する物質については、遺伝毒性試験が陰性(コアバッテリー3 試験)でも発がん性の予測はつかないと考えられるので、2 年間がん性試験は実施した方が良いと考えられる(西川)。
- NEG CARC 基準に該当しない場合は、最終的に Tg マウスがん原性試験の結果や薬理作用についての情報を加えることになるが、薬理作用についての明確な定義付けがなされていないことが、今後、産業側と規制当局側との間でトラブルを招くことに繋がる可能性がある(中江, MHLW)。
- 現時点の PhRMA の提案には、最終的に「薬理的に発がんの懸念がない」という条件が付されているが、どのような薬理的作用が発がんの誘発に関連しているのか不明確であるので、発がんの懸念がある薬理的作用をピックアップした上で、当該薬理的作用について定義付けする必要がある(中江, MHLW)。

5) 増殖の遅い組織の腫瘍について(Slow-growing tumor)

- 環境発がん物質である PhIP (2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine, ヘテロサイクリックアミンの 1 種、遺伝毒性発がん物質)をラットに投与した際に前立腺がん等の発生が認められているが、医薬品についても PhIP のような物質について考慮しなくてもよいか、議論する必要があると考える(MHLW)。

6) 11 月のセヴィリア会議でトピック化(EWG 設立)することについて

- トピック化してしまうと、様々な検討課題に対する議論で持ち時間の 3 年間の期間を使い果たしてしまう可能性がある(注:ICH の手順書では特に年数は明文化されていないが、経験等により step2 まで 3 年が期限と思われる)。検討課題について、ある程度の目途がつくまでは IWG で議論する方が、EWG 設立のあとで順調な進行が期待できるほか、実質的な議論の時間を確保できると考えられる。EWG 設立の際の戦略として、時間配分について十分に考慮した方がよいと考えられる(国際部)。

- 新規の話題であればコアを確定すればよいが、既にガイドライン化されている S1A の改訂については、明確な改訂骨子を示さない限り各パーティーが SC で新規トピックとして合意には至ることは難しいと考えられる。
- EWGを設立して3年間検討した後、最終的な結論として、「変更はしない」あるいは「修正するに値しない」という選択肢はあり得るか？
⇒それはあり得ると考えられるが、基本的に EWG は CP の趣旨に沿った作業(今回であればガイドラインの変更)を目的に設立されることになるため、EWG を設立するとその段階で改訂する意思があるとみなされることになる(国際部)。
- セヴィリア会議で EWG 設立するためには、9月20日(火)の SC 電話会議で CP 及び BP につき承認される必要があるが、そのためには、原則として9月20日の2週間前(9月6日)までに CP・BP を事務局経由で6パーティーに送っておく必要がある(国際部)。
- MHLW の方向性:S1A の改訂について決してネガティブな見解を示すわけではないが、EWG 設立の際には「時間制限」(上記、注を参照)があること、次回(8月25日)の電話会議までに MHLW が提示する2つの疑問点[検討課題3)及び4)]を解決するためには検討時間が必要であることを考慮すると、11月のセヴィリア会議で EWG 設立することは時期尚早であると考え(①)。ただし、電話会議の場で2つの疑問点が解決されれば、セヴィリア会議で EWG 設立することも可能と考える(②)。また、別案として、IWG のポジションを維持したまま、疑問点の解決のために、セヴィリアで F2F 会議の開催を提案することも可能である(③)。①～③の方向性のうちどれを選択するかについては、次回の電話会議の内容次第で決定することになる。
- JPMA の方向性:11月のセヴィリア会議において EWG 設立を了承する。

4.3. 今後の対応(次回の電話会議に向けての対応)

- 本日の会議で明らかになった2つの疑問点(以下、①及び②)について、次回の電話会議前に MHLW から各パーティーに意見として提起する(西川担当)。
- ① ラット2年間がん性試験を省略する場合は、最長の慢性毒性試験は6ヵ月反復投与毒性試験となるが、この試験期間では、6ヵ月以上投与してはじめて認められる毒性所見を検出できない可能性が考えられることから、慢性毒性試験は12ヵ月間の実施が望ましいと考える。また、慢性毒性試験の試験期間を12ヵ月間に変更する場合は、M3(R2)や S4 の改訂を考慮する必要がある。
- ② 現時点の PhRMA の提案では、最終的に「薬理的に発がんの懸念がない」となっているが、どのような薬理的な作用が発がんの誘発に関連しているのか不明確であるので、発がんの懸念がある薬理的な作用をピックアップした上で、当該薬理的な作用について定義付けする必要がある。
- 増殖の遅い組織の腫瘍(Slow-growing tumor)について、環境発がん物質である PhIP(遺伝毒性発がん物質)のような物質をラットに投与した際に前立腺がん等の発生が認められているが、医薬品についても PhIP のような物質について考慮する必要性はないか、事前に

(上記2つの疑問点とは別メールで),あるいは次回の電話会議において提起する.

5. その他

5.1. 分班会議の報告書について

本日の議論内容については, 報告書として公表する.

5.2. 今後の検討

ラット2年間がん性試験と6ヵ月反復投与毒性試験の結果について, 病理組織学的検査結果を基準(Histo. Path. ベース)として比較検討し, 12ヵ月反復投与毒性試験の必要性について検討する(JPMA, PMDA).

5.3. 次回分班会議の予定について

平成23年度第2回分班会議は, 平成23年10月19日(水)13:30~開催予定.

以上

[平成 23 年度分担研究報告書添付資料 2]

平成 23 年 10 月 31 日

平成 23 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(案)

日時・場所

平成 23 年 10 月 19 日(水)13:30～17:15

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), 小川久美子(国立医薬品食品衛生研究所), 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), 三枝由紀恵(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(国立医薬品食品衛生研究所)

議事内容

1. 開会の辞

2. 議題

3. 本年度の調査研究結果

3.1 進捗状況

- ✓ FDAよりICH事務局に対し、「NEG CARC 基準は更に検討を要する必要性があり、コンセプト・ペーパー(CP)とビジネス・プランをセヴァリア会議で最終化することは支持できない」という見解が提示された(10月18日付)。当該分班会議でもNEG CARC 基準については同様の見解が出ていたことから、今後もこの考えを前提としてS1A改訂の必要性について検討していく予定である。

1) PMDAからの報告(「添付文書におけるがん原性試験成績の記載」を参照)

- ✓ 薬理作用から類推できないホルモン作用について(例:ピレスパ錠)
 - ホルモン作用を有する化合物であれば、毒性試験でホルモンへの影響を示唆する何らかの所見が認められると考えられる。生殖発生毒性試験における性周期や妊娠期間等への影響がみられたり、反復投与毒性試験の結果からホルモンへの影響が疑われた場合、現在の開発企業のアプローチとしてはホルモン作用の検討を行うのが通例であろう。そのため、薬理作用からホルモン作用が類推できない未知のNew agentについても、その作用の有無について見逃す可能性は低いと考えられ、作用が確認された場合はNEG CARC 基

準に則り2年間がん原性試験を実施することになる。なお、NEG CARC 基準によれば、生殖発生毒性試験でホルモンへの影響が疑われた場合もがん原性試験を実施することになる(JPMA)。

- ホルモン作用のある／なしを正確に判断することは難しいと考える(PMDA)。
- ✓ 網膜変性／萎縮について(例:プレガバリンカプセル等)
 - プレガバリンカプセル(ファイザー(株), 販売名:リリカカプセル)で認められた両側性の網膜萎縮は52週間混餌投与試験では検出されていないことから、当該医薬品の網膜萎縮は2年間投与試験により初めて認められる非腫瘍性病変の代表例になり得ると考えられる(中江)。 ← [追記]ラットの網膜変性／萎縮は自然発生性あるいは光刺激による発生も知られていることからJPMAより反論があったが、対照群に比べて差があったという事実は無視できないと結論された(三枝)。
 - ラットの網膜変性／萎縮は、一般的に自然発生性あるいは光刺激といった飼育環境に起因して発生することも知られている。プレガバリンカプセルの例では、対照群に比べて投与群で発生が多く認められたという事実は否めないが、臨床データ等を踏まえた上で十分な議論も必要と考えられる。また、ラットがん原性試験において初めて観察される病変の傾向とそれらの臨床的意義について調査することも有効かも知れない(JPMA)。
 - MHLW は電話会議において、最長の慢性毒性試験期間が6ヵ月となった場合、長期に投与して初めて毒性所見が認められる網膜萎縮等は検出できないことを提言してきたが、今回の調査で52週間投与試験でも検出できないことが確認されたことから、非腫瘍性病変の検出に2年間投与の必要性が出てきたと考えられる(アドヴァイザ:西川)。
 - プレガバリンカプセルの例から、S1A を改訂する場合は非臨床試験の構成(反復投与毒性試験の期間の変更など)を考慮する必要があるが、他のICHガイドラインに影響する可能性が考えられる(中江)。 ← [追記]該当するICHガイドラインとして想定されるものは、M3(R2)とS4である(三枝)。

2) JPMA からの報告

- 経過報告, S1A 改訂提案, IWG 開催までの経緯, NEG CARC Rat 基準の問題点, IWG での課題及び検討事項, 並びに JPMA データベースに関する調査結果等について報告された。
- NEG CARC Rat 基準に薬理作用を追加することで, FN 化合物を減らすことができると考える(JPMA)。
- 慢性毒性試験において増殖性／肥大病変が認められた TP 化合物では, 多くの場合に薬理作用等により腫瘍発生機序が説明可能であったが, 膀胱腫瘍及び前胃粘膜腫瘍には, 発がん機序が不明の事例が認められた(JPMA)。
- NEG CARC 基準では, ラットがん原性試験を実施する要件としての遺伝毒性をコアバッテリー試験のひとつ以上が陽性である場合としているが, 遺伝毒性のみ陽性の TP 化合

物が2化合物存在し、それぞれ悪性リンパ腫(SDラット)及び単核細胞白血病(F344ラット)の発生が誘発された。これらの化合物では、他に発がん関連リスク因子が認められないことから、遺伝毒性が発がん機序に関与する可能性を指摘した(JPMA)。しかし、これらはいずれも *in vivo* 小核試験が陰性で、総合的に遺伝毒性陰性と判断されるケースであり、遺伝毒性を発がん機序とすることには問題がある(中江, 小野寺)。 ← [追記]本項については、FDA も問題点としてあげており、解決すべき重要な問題のひとつである(久田)。

- 胃カルチノイドの発生があれば前胃粘膜腫瘍も発生しやすいという JPMA が指摘した傾向は、経験論的には同意できる部分もあるが、科学的には納得しにくい。一般に、前胃は反応しやすい部位であり、境界縁の部分も増殖が起こりやすいが、その機序を解明した報告例はない(小川)。

3) その他の主な議論

- ✓ ポストマーケティング(市販後/承認後)段階でのがん原性試験実施について
 - 特殊な場合(ある種の難治性疾患治療、生命をおびやかすような疾患、緊急に承認が必要なケース等)を除き、がん原性試験は承認申請前に実施するのが原則であり、これについては現行の ICH S1A で明記されている(PMDA)。
 - 承認後の段階でがん原性試験を実施するケースが多く出た場合は規制側の責任となるため、市販後調査に関する記載をシステム(ガイドラインの修正等)に組み込むことは危険であり、入れるべきではない(中江)。
 - 確かに JPMA 内部でも同様の意見が多い。JPMA が承認後の段階でのがん原性試験実施に同意するのであれば、JPMA 検討チーム内のコンセンサスを得てからにすべきである(アドバイザー:中村)。
- ✓ Whole-body approach の概念について
 - 何らかの腫瘍が発生した経験があるヒトでは、cancer-prone (癌になりやすいこと)の可能性が高くなることがある。これは、形態学的に顕著化されていないものの体内のどこかに増殖を促進する因子が存在あるいは増加している状態のことであり、まだ科学的な証明はなされていないが、概念的には理解可能である(中江)。
 - Whole-body approach の考えが正しいか否かについては検証する必要があるが、この概念が成り立つとすれば、発がん性を有する物質は特定の局所のみならず体内のどこかに影響を与える可能性があると考えられる(中江)。
- ✓ NEG CARC 基準に pharmacological action を追加する提案について
 - NEG CARC 基準に追加することが検討されている pharmacological action とは一体何を指しているのか明確ではなく、また、どのような作用があれば基準を満たすことになるのか等について定義付けがなされていない。これが FDA の同意を得られない原因であり、pharmacological action の理解を難しくしていると考えられる。

以下、解決策として①及び②が考えられる(中江).

① 基準から pharmacological action を除外する.

② 発がんと関連する既知の薬理作用について定義付けする(第 1 回の分班会議でも同様の議論がなされた.). 薬理作用に起因する発がんが報告されている既知の化合物については JPMA が精査する.

- 当該レトロスペクティブな解析に問題はないが, pharmacological action をプロスペクティブにトリガーとして加えるには, FDA からの最近の意見を考えるとまだ課題が多いと考えられる(アドバイザー: 中村).
- ✓ NEG CARC 基準における遺伝毒性の定義について
 - コアバッテリー試験のひとつ以上が陽性になった場合は, (6 ヶ月以上投与される医薬品に関して)ラットがん原性試験を実施するトリガーになり得ると考える(JPMA).
- 4. 今後の対応(セヴィリア会議での方向性について)
- ✓ 11 月 7 日(月)に予定されている規制側だけの会議
 - PMDA の調査結果について, EU 及び FDA に情報提供する.
 - この会議の結果次第で, その後の 6 パーティーでの会議の流れが変わる可能性が考えられる. まずは, 規制側の会議で問題点を抽出し, 今後の方向性について大まかなスケジュール(解散/継続, 継続の場合は問題点を各パーティーで持ち帰り, 次の福岡会議までにメールあるいは TC 等で検討する等)を決定することになる(MHLW/JPMA).
 - EU は 3R の観点から EWG 設立を進めてくる可能性がある.
- ✓ Pharmacological action について, 「発がんと関連する既知の薬理作用について定義付けする」ことを提案するのは可能である(中江).
- ✓ Pharmacological action について, 文献調査の結果を提示したい(久田). Pharmacological action をプロスペクティブにトリガーとして加えられる可能性もあり, 重要なことと同意される. [追記]「薬理作用に起因する発がんが報告されている既知の化合物については JPMA が精査する」との前述内容と重複(青木)するが, 重要事項のため維持する(中江).
- ✓ MHLW と同様に, FDA は NEG CARC 基準に追加することが検討されている pharmacological action について疑念を持っていること, また FN 化合物については更なる検討の必要性を考えていることから, 規制側だけの会議(11 月 7 日)の内容次第ではあるが, EWG 設立は難しい可能性も考えられる. なお, IWG を一旦解散した場合でも, いずれ議論を再開する可能性もあり得る(アドバイザー: 西川).
- ✓ セヴィリア会議で EWG 設立の目途が立たなければ IWG を解散する, あるいは遅くとも次回の福岡会議まで検討を継続した上で最終結論を出すべきであると考えている(アドバイザー: 中村).
- ✓ 福岡会議まで検討を継続し, 問題点が解決できなければ CP を提出しないという結論もあり得る. 一方で, CP を提出したにも拘らず, 問題点を解決できなかったという結論を出すことは難

しいと考える(中江, 小野寺).

5. その他

5.1. 分班会議の報告書について

本日の議論内容については, 報告書として公表する.

5.2. 次回分班会議の予定について

平成 23 年度第 3 回分班会議は, 平成 23 年 12 月 9 日(金)14:00~, 東京都健康安全研究センター 3 号館 2 階会議室にて開催予定.

以上

平成 23 年 12 月 15 日

平成 23 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 3 回分班会議 議事録(案)

日時・場所

平成 23 年 12 月 9 日(金)14:00~16:30

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), 甘粕晃平(PMDA), 小川久美子(国立医薬品食品衛生研究所), 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), 野中瑞穂(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(国立医薬品食品衛生研究所)

議事内容

1. 開会の辞

2. 議題

3. 本年度の調査研究結果

3.1 ICH S1A Informal Working Group のセベリア会合(2011 年 11 月開催)の報告

1) MHLW からの報告(西川先生のスライド“ICH S1A Nov 2011”を参照)

✓ S1A Informal Working Group 結成の背景について

- PhRMA から 182 医薬品及び 86 の IARC 発がん物質のデータ解析結果及び JPMA の解析結果に基づき, ラット 6 カ月慢性毒性試験における前がん病変, 遺伝毒性及びホルモン作用がすべて陰性の場合(NEG CARC 基準), 2 年間ラットがん原性試験における陰性結果を予測できる確率は約 80%と結論された.
- 上記の結果を受けて, FDA も独自のデータベースを基に解析を行った結果, PhRMA 及び JPMA と同様の結論が得られた.
- NEG CARC 基準を満たす場合, 2 年間ラットがん原性試験を省略することが提案され, ICH S1A ガイドライン改訂を検討するための Informal WG が発足.
- EMA は PhRMA の提案した NEG CARC 基準に, 薬理作用を加えることで, がん原性の予測がより正確なることを, PhRMA のデータベースを用いて, 薬理作用とがん原性試験成績の相関性を解析したデータに基づいて主張.

✓ 11月7日(月)規制当局側の会合

- FDAは懸念点として、NEG CARC基準は経験的に得られたものであり、遺伝毒性試験の規定(例えば染色体異常試験のように擬陽性の多い試験であっても1試験のみが陽性の場合に、がん原性を疑うという規定)は科学的に疑問であること、NEG CARC基準で偽陰性となった医薬品が将来も問題となることがないのか疑問であること及びNEG CARC基準が適応された場合には、それ以降の偽陰性の割合は不明であることの3点を主に挙げた。
- PMDAは懸念点として、NEG CARC基準で偽陰性となった医薬品の事例、ホルモン作用の有無を検出する困難さ並びに2年間がん原性試験のみで認められた非腫瘍性病変の事例を挙げてがん原性試験の生涯投与試験としての重要性及び2年間がん原性試験を省略する場合の反復投与毒性試験期間の検討の必要性を提案した。
- EMAは、PhRMAのデータベースを薬理作用とがん原性試験成績の相関性を解析したデータに基づいて、ラット2年間がん原性試験における陽性結果が明らかに予測できる薬理作用が存在することを例示し、またがん原性試験において陰性となる薬理作用についても例示した。その上で、NEG CARC基準は経験的に得られたものであることも踏まえ、NEG CARC基準だけでなく薬理作用を考慮すべきと主張し、ラット2年間がん原性試験成績の予測をするために、発がん性陽性の判断は主に薬理作用に基づき、発がん性陰性の判断は主に反復投与毒性試験における病理組織学的検討に基づいて、各々判断することを提案した。
- FDAは、EMAの提案に対して、薬理作用を発がん性との関連性でどのように分類するのが適切であるのか、また具体的にどのように薬理作用を発がん性の予測に活用するのか、更なるデータ解析なども行った上で、議論すべきであると主張し、持ち帰って検討することになった。また、今まで提示された解析結果は全てレトロスペクティブな解析であることから、プロスペクティブな解析も必要であることを提案した。
- First class pharmacology(新規薬理作用)を有する医薬品については、必ずラット2年間がん原性試験を実施することについては、規制当局の全極が合意した。

✓ 11月8日(火)全体会合(1日目)

- 今後の論点が下記のように明確化された。
 - 発がん性の予測に薬理学的標的と作用経路をどのように活用すべきか?
 - 薬理学的標的と作用経路をどのように分類すべきか?
 - 2年間ラットがん原性試験のみで認められる重要な非腫瘍性病変が見逃されないか?
 - 個々の医薬品のがん原性試験について、各局の国際調和をどのようにタイミング良く確保していくのか?
 - プロスペクティブな評価が推奨される(並行して実施)

- ✓ 11月9日(水) Draft Concept Paper の作成(詳細は Draft Concept Paper 参照)
 - 全ての IWG メンバーは、Concept paper 案に記載された各々の要素について調和を模索する
 - Concept Paperを受け入れてEWG設立の決定に至るためには、いくつかの極によるデータマイニングが必要であろう
 - Concept Paper が全ての極に承認される時期は、2012年3月のSteering Committeeの電話会議までを目標とする
 - S1A改定のための草案作成は2012年6月に開始して、2014年6月にStep2到達を経て、2015年6月にStep4の最終化を目標とする

2) JPMAからの報告

- ✓ 11月7日(月)産側のみのお会合
 - EMA提案(薬理作用に基づく発がん性予測)の問題点
 - First class pharmacology(新規薬理作用)の医薬品については、薬理作用に基づく発がん性の予測が困難(PhRMA)
 - 医薬品開発の初期の段階で、探索的な薬理試験を実施して詳細に検討するので、薬理作用に基づく発がん性の予測は可能(EFPIA)
 - First class pharmacology(新規薬理作用)の医薬品についても、NEG CARC基準による発がん性の予測が可能(JPMA)
 - 新たなデータベース解析の可能性について
- ✓ 11月8日(火)、9日(水)の会合内容はMHLWからの報告と重複するため割愛

4. 今後の対応(2011年12月13日電話会議での方向性について)

- 12月13日に開催される電話会議においては、FDA及びMHLWがConcept Paper案に合意するために必要な条件について、及びEMAがセブリア会合の後に追記した薬理作用を発がん性予測に活用する旨の記載の是非について議論される予定。
- MELW/PMDAがConcept Paperに合意するための条件について
 - 2年間ラットがん原性試験のみで認められた非腫瘍性病変について、臨床で問題となった有害事象との関連性の有無をPMDA内で調査中であるが、その結果についてはEWG設立後に議論できれば良いと考えている。(西川)
 - Tgマウスがん原性試験とラット2年間がん原性試験の結果の相関性、つまりラット2年間がん原性試験で陽性となるものがTgマウスがん原性試験でも陽性となる割合についてのデータが必要。理由としては、ラット2年間がん原性試験を省略する場合、現在の提案ではTgマウスがん原性試験が実施されることになるが、NEG CARC基準で偽陰性となった

場合に、Tg マウスがん原性試験とラット 2 年間がん原性試験の結果に相関性があれば、がん原性リスクを見逃す懸念が軽減するので、規制上は大きな問題はないと考えるため。(PMDA)

- 現在の NEG CARC 基準又はそれに薬理作用も考慮した基準について、偽陰性が許容できる範囲内に減少するように、つまりラット 2 年間がん原性試験を省略した場合でも安全性の担保が十分になされるように、さらなる改善が必要であると考え。例えば、ラット 2 年間がん原性試験を実施しない場合には、反復投与毒性試験の病理組織を再度精査するなどの条件も必要であると考え。(中江)
 - EMA が Concept Paper に追記した“Proposal”の内容(薬理作用から明らかにラットにおける発がん性が予測される場合には、ラット 2 年間がん原性試験は実施せず、ヒトへの外挿性を考慮した上で、添付文書等で情報提供すれば許容されるという主旨の内容)については、以下の理由から MHLW/PMDA としては受け入れられないことを表明する。(中江、西川)
 - 明らかに発がん性が予測される薬理作用に基づく腫瘍以外の腫瘍性病変が検出されることがラット 2 年間がん原性試験で生じる場合もあると考えられる。製薬企業側は、薬理試験で全ての薬理作用を網羅するのでがん原性と関連する薬理作用を見逃すことはないとの考えであるが、規制側としては全ての(off-target を含めた)薬理作用を検出することは困難であると考えられ、また仮に全ての薬理作用を検出できた場合においても、生体内における発がんに関連する未知の影響の存在は否定できないと考えるため、明らかに発がん性が予測される薬理作用を有する医薬品についても、予測されない未知の薬理作用に基づくがん原性を検出するためにラット 2 年間がん原性試験は必要であると考え。
 - がん原性陰性を予測するための NEG CARC 基準と、がん原性陽性を予測するための薬理作用の基準とを、整合性をとってガイドラインに反映させていくことは困難であると考え。また、がん原性が陰性と断言できる薬理作用を有する医薬品であっても、off-target など未知の薬理作用は検出困難と考えられることから、ラット 2 年間がん原性試験は省略可能と判断できないと考える。(西川)
 - 薬理作用をがん原性の予測に活用する場合には、がん原性試験実施の要件とするのか、がん原性試験を省略可能と判断する要件として活用するのか、どちらかを事前に明確にしておくべきではないかと考える。(中江)
- JPMA の意見
- MHLW/PMDA が提案する Tg マウスがん原性試験とラット 2 年間がん原性試験の結果の相関性については、Tg マウスがん原性試験が遺伝毒性に基づく発がん性を検出する試験系であり、遺伝毒性試験を補完する位置づけの試験であるのに対し、ラット 2 年間がん原性試験が非遺伝毒性による発がんを検出する試験系であること、及びラット 2 年間がん原性試験ではラット特異的な発がんを検出することから、科学的には両試験結果は相

関しないと考える。(務台)

- 現在の NEG CARC 基準又はそれに薬理作用を考慮した基準において、偽陰性を減少させる手段として、反復投与毒性試験における増殖活性の測定、バイオマーカーの活用、病理組織学的検査のピアレビューなどの手段が考えられる。(務台, 久田)
- 薬理作用を考慮しなくても、NEG CARC 基準のみで適切にラット 2 年間がん原性試験成績を予測できるとの仮説を立てて、薬理作用とラット 2 年間がん原性試験成績との相関性については、現在データベースを基に解析中である。(久田)

- 2012 年 6 月の福岡会議で EWG を設立した場合に、決められた期間内に課題が解決できるのかを十分に考慮した上で、EWG 設立の可否を決定すべきである。(中江, 小野寺)

5. その他

5.1. 分班会議の報告書について

本日の議論内容については、報告書として公表する。

5.2. 次回分班会議の予定について

平成 23 年度第 4 回分班会議は、平成 24 年 1 月 17 日(火)14:00～、東京都健康安全研究センター 3 号館 3 階ゼミナール室にて開催予定。

以上