

【研究発表】

安全性に関するトピックの動向

S10:光安全性の評価^{*2}

中江 大^{*1}

1. EWG メンバー (Table 1)

日本は、厚生労働省 (MHLW) から筆者と小野寺氏、笛木氏、関澤氏が参加し、日本製薬工業協会 (JPMA) から細井氏と中村氏が参加しました。

2. ICH S10 の目的

S10 の目的は、光安全性評価のための国際協調ガイドラインを作成することです。また、光安全性試験の必要性に関して信頼性のある直接的な判断基準を設定し、光毒性物質を正確に同定する適切な試験法を見出すことです。その一方で、不要な試験を省き、医薬品開発においてコストと動物リソースを削減することです。

以上のような ICH プロセスに則った目的を掲げています。

3. ICH 福岡会議までの経緯

2012年1月までに、EWG メンバーの中で、Step 1 文書の内容について合意されました。そして、3月までにはその文書に関して各パーティの内部協議を行い、結果として、当初の予想よりははるかに多い 250 件あまりのコメントが寄せられました。福岡会議の直前には、2012年5月までに電話会議等で S10 ガイドラインの原則を再設定し、その 250 件あまりのコメントを 5 項目の大きな問題及びその他の小問題に整理・統合・分類しました。その後、福岡会議に至るまでに担当のパーティを決め、それぞれ解決策や議論の方向性を定める準備をしました。

4. ICH S10 ガイドラインの原則

再設定した S10 ガイドラインの原則として、本ガイドラインにおいては、試験法のオプションについて、それらの利点と限界を共に提示します。一方で、必要がない限り、提示したオプションの特定のものを推奨するものではありません。

それではどうするかといいますと、医薬品開発製造者、いわゆるスポンサーは、この試験法のオプションを、ガイドラインを参考にして自ら選択できることを原則にします。すなわち、ケースバイケースで対応することを福岡会議直前に EWG で認識しました。

5. 5 項目の大問題

前述したように、各パーティの内部協議を行い、出されたコメントを整理・統合した結果、5 つの問題が出てきました。なお、「大問題」としましたが、深刻な問題という意味での大問題ではなく、big issue という意味の大問題です。

その 5 項目とは、ROS アッセイに関すること、3T3-NRU-PT に関すること、更に臨床的評価、光アレルギー、組織分布・薬物動態に関することの 5 つが挙げられました。

5.1 ROS アッセイ

福岡会議では、JPMA が VAM (Validation of Alternative Methods) グループを中心に行われているヴァリエーションの進捗状況を報告しました。これに対して EWG は、この ROS アッセイを化学的光反応性を試験するオプション

^{*1} 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部 (S10 ラポーター) 東京都新宿区百人町 3-24-1 (〒169-0073)

^{*2} 当財団主催の ICH 日本シンポジウム 2012 (第 26 回 ICH 即時報告会) (平成 24 年 7 月 25 日: 東京) における講演による。

Table 1 EWG メンバー

| |
|---|
| EU: Ulla Wändel Liminga |
| EFPIA: Phil Wilcox, Daniel M. Bauer |
| MHLW: 中江 大, 小野寺 博志, 笛木 修, 関澤 信一 |
| JPMA: 細井 一弘, 中村 和希 |
| FDA: Abigail (Abby) Jacobs, Paul C. Brown |
| PhRMA: Lewis Kinter, Roderick Todd Bunch |
| EFTA (Observer): Claudine Faller |
| WSMI (Interested Party): Olaf Kelber |

ンとしてガイドラインに記載することで、完全合意に至っていませんが、現時点で暫定的に合意しています。その理由は、EUが2012年夏から初秋の間に内部協議を行うので、それが終わるまでは最終的な態度を表明できないということです。このことにより、福岡会議では、暫定的な合意となりました。

5.2 3T3-NRU-PT

EWGは、3T3-NRU-PTを、*in vitro*の光毒性を試験するオプションとしてガイドラインに記載することで、合意しました。これに関連することとして、EUにおいては、動物試験の実施を検討する前に、ヴァリデートされた*in vitro*試験の実施を試みなければならないと記載をして欲しいとの要望があり、EWGで合意しています。これは、ヨーロッパでのanimal welfareの問題が強く出てきたためです。

5.3 臨床的評価

臨床的評価については、様々な議論がありました。ICH M3 (R2) ガイドラインの記載を取り入れて、臨床的評価に関する記載を「When the existing data cannot dismiss a potential for phototoxicity in humans, there are various options for collecting human data, ranging from standard reporting of adverse events in clinical studies to a dedicated clinical photosafety study. The precise strategy is determined on a case-by-case basis.」とすることで、暫定的に合意しています。

これも暫定的と言わざるを得ないのは、FDAの内部事情によるものです。FDAとしては、本ガイドラインがSafetyのガイドラインですので、臨床試験あるいはその方法に関して極めて限定された最小限の記載しか行うべきでないとのclinical sideからの強い内部意見があり、福岡会議でのガイドライン案でも彼らが納得するかどうか分からないので、一度持ち帰らせて欲しいということです。現在の記載は、もともとFDAが極めて単純な文案を用意してきたのに対し、ヨーロッパサイドから反対意見が出され、変更されたものです。

5.4 光アレルギー

EWGとしては、全身投与医薬品に関して、光アレルギー試験を推奨しないこととしました。

また、皮膚投与医薬品に関しては、急性光毒性、いわゆる光刺激性と光アレルギーが、光感作性ととも*in vivo*の非臨床試験でしばしば評価されますが、残念ながら公式にヴァリデートされたモデルがありません。従って、当該試験のヒト光アレルギーを予測する性能に関しては、未だ不明確であると言わざるを得ないと判断し、そのように記載することとしました。

本ガイドラインにおいて、皮膚投与医薬品に関しては、上市されるべき処方を用いた臨床的評価がphase III臨床試験において行われることを推奨すると記載することとなりました。

5.5 組織分布・薬物動態

組織分布と薬物動態に関しても難しい状況です。光安全性に関わるリスクを無視できる閾値を明確に定めるにあたっては、現在のところ十分なデータを科学的に示せないということで合意しました。従って、ガイドラインにおいては、組織分布・薬物動態のデータを基に、更なる光安全性評価を必要とするか否かの判断を、ケースバイケースで行うとの記載となっています。

6. ICH S10 ガイドライン策定日程の変更

本ガイドラインは、当初Step 2到達の日程を2012年6月の福岡会議、Step 4は2013年6月と予定していましたが、Step 1文書に対する内部議論のコメントが極めて膨大であり、かつfundamentalな問題があったため、Step 2到達が6月までに間に合いませんでした。新たな日程では、半年後の2012年11月のサンディエゴ会議でのStep 2到達を目指しています。Step 4到達もやはり半年遅らせ、2013年11月の大阪会議としました。

7. サンディエゴ会議に向けたアクションアイテム (Table 2)

福岡会議においては、S10ガイドラインの原則の再確認、5つの大きな問題及びタイムラインの変更についてSteering Committeeに報告あるいは提案し、approveされました。これを受け、サンディエゴ会議に向けたアクションアイテムをEWG内で設定しました。

ROSアッセイのヴァリデーションに関する情報提供は、JPMAが行います。前述したように、内部評価に基づくROSアッセイに関する記載内容については、ヨーロッパ

Table 2 サンディエゴ会議に向けたアクションアイテム

- ROS アッセイヴァリデーションに関する情報提供 (JPMA)
- ROS アッセイについての記載修正案提示(EU)
- 段階的評価フロー図の見直し(EFPIA)
「tier」の文言に関する提案(PhRMA)
- 眼投与医薬品に関する記載修正案提示(JPMA/PhRMA)
- 臨床的評価に関する記載の確認/修正案提示(FDA)
- 略語表・引用・注の確認/修正案提示(PhRMA)
- 電話会議の設定(MHLW)

として容認できる案を EU 側から提示することとなりました。

現在、S10 ガイドラインは 2 段階の段階的評価、つまり化学的な光反応性を見て、その次に光毒性を見るという 2 ステップを取っていて、これを「tier」という用語を使い、フローチャートで示す案を考えていますが、これに関する見直しを EFPIA が行います。

一方、FDA は、この「tier」という表現に若干抵抗を示しています。その理由は、まず第 1 段階を行い、その次に第 2 段階を行うというのが非常に rigid な印象を受けるとの意見のためです。その対応策として、PhRMA (米国研究製薬工業協会) から、「tier」という表現をやめて光反応性と光毒性を見るといった考え方にしてはどうかとの提案がなされているところです。

光安全性に関しては、全身投与と皮膚投与の他に眼に対して投与する医薬品があります。ただし、これに関しては、いろいろな問題があり、現在、JPMA と PhRMA で小グループを作り、記載の修正案を考えているところです。

臨床的評価については、FDA clinician が了解する案を作るよう、FDA をお願いしているところです。

略語表、引用、注に関しては、PhRMA で整合性を見ます。

MHLW は、筆者がラポーターをしている関係上、今回のサンディエゴ会議に向けて、数回の電話会議を設定する段取りをすることとなり、既に 7 月に 1 度電話会議を行いました。

8. 質疑応答

質問 1 弊社では、3T3-NRU-PT 試験が偽陽性率が高いということで、*in vivo* の光毒性試験しか実施していません。今回の EU の申し出によって、*in vitro* の試験を *in vivo* の前にすることを 3 極で合意したとのことですが、*in vivo* の試験の前に必ず *in vitro* を実施しなければならないということでしょうか。それとも *in vivo* さえ行っておけば、*in vitro* は不要であると

いう従来の考え方に合致するのでしょうか。

回答 現段階では前者です。つまり、EU としては、先ほども申し上げたように animal welfare との関係で、chemical reaction を含む *in vitro* の試験を行う、あるいは考慮したけれども、リーズナブルな理由で実施しなかったことが説明できなければならないといった強い意見で、他のパーティもそれを容認しました。現段階ではまだ Step 2 文書の草案ですから、文言は多少変化する可能性はありますが、少なくともそのフィロソフィーはガイドラインに載ると考えてよいと思います。

原則的には、何らかの *in vitro* 試験を行っていただきたい。行わないのであれば、それを行わないでよいとする非常にリーズナブルな説明をしないと、少なくとも EMA は納得しないとお考えいただければと思います。

質問 2 光毒性の試験オプションのケースバイケースの使い方ですが、ROS アッセイと 3T3-NRU-PT の *in vitro* 試験があるかと思います。この場合の試験の優越性は、同列なのか、それとも、ROS アッセイで ROS の生成が negative であれば、3T3 は実施しなくてもよいという考え方もあるのか、又は両方とも並列で行うべきなのか、考え方をご教示下さい。

回答 現状では、ROS アッセイは光化学反応性のアッセイと位置付けており、3T3-NRU-PT は *in vitro* の光毒性の試験であると位置付けています。ですから、先ほど「tier」について説明しましたが、当初の考え方としては、まず光反応性の評価を行った上で、リスクがない、つまり反応性がないと判断すればそこで終わります。光反応性があれば、次に光毒性を見るとの考え方を示しています。

先ほど、福岡会議以後に「tier」という言葉をやめる可能性が出てきたとか、現状のガイドラインの rigid 性とかについて触れたのは、まず光反応性を必ず行い、それから光毒性を行うという考え方が rigid に過ぎるということで、特に FDA が容認しないといった方向になったので、現状でその点が議論の対象となっているからです。つまり、第 1 段階、第 2 段階という考え方はやめようということです。しかし、光反応性は光反応性で見ましよう、光毒性は光毒性で見ましようという概念そのものはまだ残っていますので、そこは順番があるではないかという話で、非常にあやふやな回答になってしまっていますが、そこが今まさに議論されているところです。

したがって、ROS アッセイと 3T3-NRU-PT はその意味でもカテゴリーの違うものですので、同列に示すとか示さないということも、また議論の対象になるところです。更に、例えば ROS アッセイそのものが光反応性の試験の

1 オプションとして認められる方向ですが、例えば negative であれば、それだけで全てよいと考えるかについて、EWGメンバーの2/3程度はそれでよいと言っていますが、そうではないと言う人もいます。

しかし、もし ROS を認めることになった場合、それが negative であれば、それは光反応性がないという判断をすることになるので、光反応性がないものに関して光毒性を行う必要はないといった説明ができます。この段階では成案ではないので、3 極の規制当局がそれでよいと言うか

どうかは分かりませんが、現段階ではそういった論調となっていますので、このまま進めばそういうこととなります。

ただし、いずれにしましても、光反応性を見るときには、組織分布が出てきますが、先ほど申し上げたように、これに関しても一律に言えないこととなっていますので、その辺の判断については、結果的にこのガイドラインがどの方向にいても、ケースバイケースで判断し、規制当局との間でご相談いただいて対応することになると思います。

シリーズ (医薬品評価をめぐる最近の話題)

医薬品のがん原性試験の歴史と課題

History and Current Issue on Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals

西川 秋佳^{1,*}, 小川久美子², 中江 大³, 三森 国敏⁴

Akiyoshi NISHIKAWA, Kumiko OGAWA,
Dai NAKAE and Kunitoshi MITSUMORI

Abstract

In the ICH S1 guidelines for carcinogenicity studies of pharmaceuticals, huge revision has been discussed. In 1997, ICH concluded that mouse long-term carcinogenicity study was not mandatory if medium-term carcinogenicity assays using transgenic mouse or 2-stage rat models were carried out. The fundamental paradigm on this revision is based on the retrospective analyses of several data sets, suggesting that the weight of evidence on pharmacological action and/or toxicological data can predict either positive or negative outcome of carcinogenicity in human or rats. Only in the case that the weight of evidence cannot predict the outcome clearly, long-term carcinogenicity study in rodents must be performed. In order to evaluate the paradigm prospectively, the regulatory notice document will be finalized after public input. It is largely dependent on active participation of pharmaceutical companies in submitting the carcinogenicity assessment document as to whether this prospective evaluation can succeed or not.

抄 録

医薬品のがん原性試験に関する ICH S1 ガイドラインにおいて、大きな見直しが議論されている。1997 年に ICH は、遺伝子改変マウスやラット二段階モデルを用いた中期発がん性試験が実施されれば、マウスの長期がん原性試験は必須でないことを結論した。今回の見直しに係る基本理念は、薬理作用や毒性データに対する科学的根拠の重要度がヒトあるいはラットにおけるがん原性陽性・陰性の結果を予測しうることを示唆するいくつかのデータセットの retrospective な解析に基づいている。科学的根拠の重要度がん原性の結果を明確に予測できない場合にのみ、げっ歯類を用いた長期がん原性試験を実施しなければならない。その基本理念の妥当性を prospective に評価するために、「規制通知文書」がパブリックコメントを経て最終化されることになっている。この prospective な評価が成功するか否かは、「がん原性評価文書」を提出する製薬メーカーの積極的な参加にかかっている。

Key words: pharmaceuticals, carcinogenicity study, ICH S1, guideline, history

¹ 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
〒158-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1

² 国立医薬品食品衛生研究所 病理部

³ 東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部

⁴ 東京農工大学大学院 農学研究院 動物生命科学部門

* 連絡先著者

はじめに

環境化学物質による発がんリスクは、その重篤性において最も懸念すべき有害影響の一つといえる。そのため、実験動物による発がん性評価は、ラットおよびマウスの長期がん原性試験に基づいて実施されてきており、医薬品を除く農薬、食品添加物等の発がん性評価では現在までその方針が踏襲されている。医薬品についても、従来の日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）3極における発がん性評価のための行政上の要求は、通常ラットとマウスの2種のげっ歯類を用いる長期のがん原性試験を実施することと規定されていた。しかし、これらの試験には費用がかかりすぎることやきわめて多くの動物が用いられることが懸案事項として指摘され、1990年代当初のICHにおいて、ヒトへの安全性を損なうことなく2種のがん原性試験を1種にすることができると検討された。その結果、原則として1種の長期げっ歯類がん原性試験に加えて、短期あるいは中期の *in vivo* げっ歯類試験系が他の1種のげっ歯類のがん原性試験の代替として容認されることになった。それが現行の医薬品のがん原性試験に関するICHガイダンスである。その後、低分子医薬品の毒性データや薬理学的知見を評価することによって、2年間げっ歯類がん原性試験の結果を予測し、ヒトにおける発がんリスクを推測するために十分な情報が得られる場合があるとの解析結果が論文掲載された¹⁻³⁾。つまり、特定の条件を満たす医薬品については、2年間げっ歯類がん原性試験を省略できるとする仮説が立てられている。現在、ICHにおいてその仮説の妥当性を Prospective に検証する作業が続いている。本稿では、現行のガイダンスが成立する際の経緯、成立後に浮上してきたいくつかの課題、そしてそれらの課題に対する将来的な取り組みについて概説する。

現行のガイダンス成立の経緯

ICHは1991年に設置され、反復投与毒性、遺

伝毒性、がん原性試験などの従来のガイドラインを見直し、より効率的なものに改定するための作業が開始された。医薬品のがん原性については、1993年から作業が開始された。従来、日本、EU、米国の規制当局は、医薬品のがん原性を評価するために2種のげっ歯類（通常、ラットとマウス）を用いるがん原性試験を実施することを要求してきた。しかし、がん原性試験は費用がかかりすぎ、使用される動物数が多く、またマウスのがん原性試験ではがん原性が陽性になる可能性が非常に高いことから、ICHでは、ヒトへの安全性を損なうことなく、がん原性を適切に評価するための新しいガイドラインを策定することとなった。

そのがん原性についての主なトピックは、がん原性試験実施の必要性（S1A）、がん原性を検出するための試験法（S1B）、がん原性試験における最高用量の選択基準（S1C）であった。これらのトピックについては、日本、EU、米国の規制側の3極と企業体側の3極の合計6極から専門家が集まり、専門家作業部会（EWG）が設置され、3極の政府に承認された医薬品のデータベース等を調査し、新しいガイドライン作成に向けての作業が進められた。

がん原性試験における最高用量の選択については、従来は最大耐量（MTD）まで用量を上昇させて試験を行うことが要求されていたため、MTDを超える高用量曝露により、生理的範囲を超える生体反応の結果として種々の腫瘍が誘発され、適切なヒトへのがん原性評価ができない事態が多く発生した。そのような経緯から、S1Cトピックとして、がん原性試験における最高用量の選択基準についてEWGで議論がなされ、薬物動態学や薬力学的成績などの新しい知見を考慮して、以下のような選択基準が提案された。① MTDで規定されている体重増加抑制が10%未満で標的臓器毒性がみられること、②臨床病理学的パラメーターに有意な変動がみられること、③薬物動態学的指標として親化合物ないしは代謝物がヒトでの血漿中AUCの25倍であること、④薬力

学的指標試験の妥当性を損なうような生理的あるいはホメオスタシスの障害を惹起しない量、⑤投与可能最大量（混餌5%以内）、この新しい提案については、ICH 運営委員会で審議され、1994年に「医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンス」がICHガイドラインとして策定され、2008年に改訂された⁴⁾。

がん原性試験実施の必要性については、従来は長期間連用される医薬品についてがん原性試験の実施が全て要求されていたが、全ての医薬品に対してがん原性試験を実施する必要性はないことが企業体側から指摘されていた。そのような経緯から、SIA トピックとして、がん原性試験実施の必要性についてEWGで議論がなされ、下記のような場合はがん原性試験が必要との提案がなされた。①がん原性が懸念される、②遺伝毒性試験成績よりがん原性が懸念される、③臨床用量曝露でヒトにがん原性のリスクが示唆される、④構造活性相関から遺伝毒性またはがん原性が示唆される、⑤反復投与毒性試験において前がん病変などがみられる、⑥未変化体あるいは代謝物が長期間組織に停滞し局所的な組織の反応やその他の病態生理学的反応を引き起こしている場合。この新しい提案については、ICH 運営委員会で審議され、1995年に「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」がICHガイドラインとして策定された⁵⁾。

S1B トピックのがん原性を検出するための試験法については、EWGで最も論議されたトピックであった。特に、今までのがん原性試験成績からヒトの発がんリスクをどの程度予測できるかについては、日米欧のがん原性試験に関する6種のデータベースについて調査が行なわれ、遺伝毒性、腫瘍発生率、動物の系統、投与経路および投与量、薬理活性または薬効、開発ないしは規制の状況、がん原性試験結果に関連した開発中止の理由等が収集された。その解析の結果は、以下の通りであった。①医薬品に関しては、マウスに腫瘍が発生したことを唯一の理由として規制の対象に

なつたと判断された事例はほとんどなかったが、マウスのデータは科学的根拠の重要度（weight of evidence; WOE）を考慮する際、そしてげっ歯類2種にがん原性を有する化合物の同定には役立っていた。②1種の動物のみに発がんがみられた医薬品のうち、「ラットのみ」の化合物の数は「マウスのみ」の化合物の数の約2倍であり、ラットはマウスよりも発がん感受性が高かった。③文献として公表されている調査と同様に、医薬品についての調査においてもげっ歯類の肝腫瘍が高い発生率を示すことが特徴的であり、マウスの肝臓が非遺伝毒性物質に対して高い感受性を示すことは多く報告されており、マウスの肝腫瘍は必ずしもヒトの発がんリスクに関連するとは限らないことが示された。以上の調査結果から、EWGは、医薬品の用法・用途を考慮すると、マウスのがん原性試験におけるヒトへの外挿性のない陽性結果は、医薬品のがん原性評価上有用ではないとみなされ、長期がん原性試験に用いる動物種を2種から1種にすることは、ヒトに対するがん原性を評価する上で支障とはならないとの結論を出した。

しかし、ラット1種のがん原性試験結果のみから医薬品のがん原性を評価することには、なお不安があるとの意見が米国と日本の規制当局から出され、もう一つのがん原性短期代替動物試験を新たに追加すべきとの方向で、EWGはどのような動物モデルが適切かについての検討を開始した。その結果、EWGは、遺伝毒性発がん物質の検出力が高い動物モデルとして、トランスジェニックやノックアウトマウスなどの遺伝子改変マウスを用いた短期（6ヵ月間）発癌性試験モデル、イニシエーション・プロモーションモデルおよび新生児動物モデルを取り上げた。その癌原性短期代替試験法の中で、使用可能な遺伝子改変マウスモデルとしては、当時、ヒト型 *c-Ha-ras* 遺伝子導入 Tg マウス (*rasH2* マウス)、癌抑制遺伝子 *p53* の片側アレル (*exon5*) を欠損させた *p53^{+/-}* マウス、活性型 *v-Ha-ras* 遺伝子を胎児型 ζ globin プロモーターと SV40 と共に導入した Tg.AC マウス、お

よび色素性乾皮症修復遺伝子を欠損させた XPA (-/-) マウスがあげられた。中でも $p53^{+/+}$ マウスや rasH2 マウスは、遺伝毒性発癌物質の melphalan, cyclophosphamide, *p*-cresidine, *N*-methyl-*N*-nitrosourea (MNU), urethane などに対して発がん性陽性を示し、遺伝毒性発がん物質に感受性が高いモデルとして注目を浴びていた。以上の検討結果から、EWG は、従来の 2 種類のげっ歯類を用いた長期がん原性試験を実施する代わりに、1 種のげっ歯類を用いた長期がん原性試験の実施に加えて、遺伝子改変マウスを用いた短期がん原性試験モデル、イニシエーション・プロモーションモデルや新生児動物モデルの中から一つの試験を実施してがん原性を評価するという新しいがん原性試験ガイドラインを提案した。ただし、この提案については、短期がん原性試験モデルの中で、遺伝子改変マウスを用いた短期がん原性試験モデルや新生児動物モデルについては、検証作業が進んでいなかったことから、このガイドラインが策定された後もこれらの動物モデルの有用性については検証作業を進めていくという前提条件が EWG で提案された。また、短期がん原性試験モデルの使用ががん原性評価に不適切な場合もあり、試験モデルとして科学的妥当性がない場合は、従来の 2 種類のげっ歯類を用いた長期がん原性試験での評価も許容される旨の但し書きも追記される形で、新しいガイドライン案が提案された。この EWG からの提案については ICH 運営委員会で審議され、1997 年 7 月の ICH ブリュッセル会議において、この S1B は新しいがん原性試験ガイドライン「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」として策定された⁶⁾。

現行ガイダンス見直しに関する提案と その問題点

その後の数年間には、多くの資源を費やしてトランスジェニックマウスを用いた試験法の評価が行われ⁷⁾、その他のモデルや試験法、特に 3 ヶ月

試験または 6 ヶ月試験の結果に基づいてがん原性試験の結果を予測することが可能かについての議論が注目を集めた⁸⁾。この枠組みの中で、米国を拠点とする企業の研究者らは、60社が所有する市販化合物を対象とした調査を開始し⁹⁾、ラットの病理組織学検査で陰性（いずれの臓器にも過形成の証拠がみられない）の結果から 2 年間がん原性試験で腫瘍が発生しないことを予測し得る可能性を示した。これは 13社が参加するより広範な調査の実施につながり、PhRMA による 2011 年の報告¹⁾ は当該 13社の 182 化合物に関するアンケート調査結果から成るデータセットを用いて、ラットがん原性試験結果と、①ラット慢性毒性試験の病理組織学的検査における「増殖性病変」観察の有無、②遺伝毒性の有無、③ホルモン作用の有無の 3 種類から成る「がん原性予測項目」の関連性について解析した。「がん原性予測項目」側については、①について器官・組織を問わず (whole body approach) 「増殖性病変」(肥大・過形成・前がん病変など) の所見が認められること、②について標準的組合せによる試験のいずれかが明らかに陽性であること、③について内分泌系の器官・臓器の肥大または萎縮があるかホルモン濃度の変化があること、をそれぞれ「真」と定義し、3 者のいずれかが真である場合を陽性、そうでない場合を陰性と定義した。その上で、それらが陽性の場合にはラットがん原性試験が陽性であれば真陽性、陰性であれば偽陽性と定義し、それらが陰性の場合にはラットがん原性試験が陽性であれば偽陰性、陰性であれば真陰性と定義した。以上の前提で行った解析の結果は、182 化合物中真陽性 52・偽陽性 52・偽陰性 14・真陰性 64 であり、陰性予測性 82%・試験感受性 79%・偽陰性率 8% というものであった。この結果を以て、PhRMA は、ラットがん原性試験結果と「がん原性予測項目」結果の間に十分な相関性があると結論し、これを根拠として、その後 ICH に対してがん原性ガイダンスの変更に関するトピックの設置を提案することになる。この提案においては、上記の「がん原性

予測項目」3者のいずれも偽であることを NEG CARC Rat (Negative for Endocrine, Genotoxicity and Chronic study Associated in histopathologic Risk factors for Carcinogenicity in the Rat) 基準と呼び、それにそぐう化合物 (NEG CARC 化合物) について原則的にラットがん原性試験を省略できるが、NEG CARC 化合物であっても、薬理作用からがん原性が懸念される場合や、トランスジェニックマウス短期がん原性試験が陽性である場合、ラットがん原性試験を実施するとしている。

こうした PhRMA の動きに呼応して、JPMA は、64化合物について同様の調査を行い、真陽性23・偽陽性17・偽陰性3・真陰性21、陰性予測性88%・試験感受性89%・偽陰性率5%という、類似した結果を報告した。さらに、後述する ICH における作業がはじまってからのことであるが、FDA も、51化合物について同様の調査を行い、同様に類似した結果を得た。なお、PhRMA および JPMA は、さらに、「がん原性予測項目」①の真偽を評価するためのラット慢性毒性試験の期間を6ヵ月間に限っても、結果に大差がないと主張した。

これらの結果については当然ながら様々な議論が為され、後述するように問題点も提示されたが、中でも注目すべきは EMA 等の EU 当局による「化合物の薬理学的特性を考慮すべきだ」との提案であった。EU 当局は、腫瘍が発生した化合物の多くがその薬力学的作用に関連して当該腫瘍を誘発すると主張した。EU²⁾および米国³⁾は、ラットおよびマウスを用いた生涯投与によるがん原性試験で得られた数百の化合物のデータセットを公表している。EU 当局の主張は、化合物の薬理作用およびラットがん原性試験結果について、これらのデータを用いて行った解析をベースにしたものであり、先述の PhRMA による結論を原則的に支持したものである。

NEG CARC Rat 基準を基にしたがん原性ガイドランス見直しの提案に対して、これまでに提示された問題点として主要なものは、①種々のデータ

解析の retrospective な性格、②「増殖性病変」定義と「whole body approach」の妥当性、③偽陰性の存在、④遺伝毒性の扱い、⑤晩発性病変見落としに関する懸念、などである。

①は、後述する ICH の作業方針を決定づける主たる要因となった。PhRMA のものを含めた種々のデータ解析結果は、すべて retrospective な性格のものであり、そうであるが故に、どこまで議論を尽くしても、今後現れるすべての化合物に適用できる保証が得られない可能性が残る。さらに、PhRMA と JPMA の検討は、企業へのアンケート調査によるもので、主に上市されたものを対象としているため、開発中止化合物を対象としても同様の結果が得られるかが不透明である。

②は、NEG CARC Rat 基準が「増殖性病変」に肥大を含めており、また、化学物質のがん原性における臓器特異性を無視する whole body approach を取るなど、この分野の生命科学の一般的ルールに準拠していないことを問題視するものである。化学物質による発がんの背景機構を考慮すれば、腫瘍と関連のない部位に発生する「増殖性病変」は、多くの場合、当該腫瘍の発生に参与する可能性が低いと考えられる。ところが、PhRMA による解析において、「増殖性病変」の発生器官・臓器をがん原性の標的器官・臓器に限定した場合は、良好な相関性が得られないのである。この点について、EU 当局は、前述の薬理作用に関する解析の中で、肝細胞肥大または肝酵素誘導を伴う一部の化合物が肝臓だけでなく甲状腺および精巣でも腫瘍を誘発する傾向を示す例^{10, 11)}を挙げて、whole body approach を支持する見解を示している。しかしながら、その現象自体は事実としてあるとしても、whole body approach を支持する根拠とするために当該現象を単純に一般化することはむやみな拡大解釈であるとの批判がある。ちなみに、EU 当局は、化合物の薬効標的以外の部位における、いわゆる「off-target」な腫瘍発生を偶発的所見である可能性があるとして主張しているが、そのように断定する根拠が薄いとの

批判がある。

③は、たとえ比較的少数であっても偽陰性が認められるのであれば、新規化合物について NEG CARC Rat 基準またはその拡大版に照らしてラットがん原性試験の省略を判断することに懸念が残るとするものである。実際、医薬品添付文書を用いて PMDA が行った検討では、現実に医薬品として上市されている化合物のいくつかについて、もし NEG CARC Rat 基準を基にしてラットがん原性試験を省略していれば、同試験で見出された腫瘍発生を見落としていたと判断される事例が見出された。この点については、NEG CARC Rat 基準に「腫瘍発生を亢進する薬理作用」や毒性作用による厳密な評価を加えれば偽陰性化合物を減少させることができるといえる主張もあるが、減少できても無くすことができないのなら意味がないとの批判がある。このことは、きわめて重大な懸念材料であり、いずれにしても後述する prospective な評価の推移と転帰をみなければ、結論が出せない。

④は、PhRMA および JPMA が行ったデータベース解析において採用された遺伝毒性判定基準（標準的組合せによる試験のいずれかが陽性なら陽性）が、ICH S2(R1)ガイドライン¹²⁾のそれ（標準的組合せによる試験のいずれかが陽性の結果から総合的に遺伝毒性の有無を判断）と必ずしも一致しないことを指摘するものである。

⑤は、がん原性試験が省略された場合、実施される最長の試験期間内に観察されない晩発性の腫瘍性・非腫瘍性病変を検出することができないことを危惧するものである。ICH M3(R2)ガイドライン¹³⁾は、げっ歯類の慢性毒性試験の最長期間を6ヵ月間と規定している。さらに、PhRMA は、NEG CARC Rat 基準による判定に用いる慢性毒性試験の期間が6ヵ月間で十分であると主張している。それ故、このままでは、がん原性試験の省略により、6ヵ月間を超える期間に（のみ）発生する毒性が評価されることなく、医薬品として上市される化合物が出現する可能性がある。実際、

医薬品添付文書を用いて PMDA が行った検討では、現実に医薬品として上市されている化合物のいくつかについて、もし NEG CARC Rat 基準を基にしてラットがん原性試験を省略していれば、6ヵ月間を超える期間で実施された慢性毒性試験ではじめて見出された毒性変化を見落としていたと判断される事例が見出された。中には、2年間の期間で実施されたがん原性試験のみで見出された変化もあった。

以上のように、NEG CARC Rat 基準またはその拡大版の採用を基盤とする現行ガイダンス見直しに関しては、いくつかの解決すべき問題点が指摘されている。次項に述べる ICH を中心とする現行ガイダンス見直しに関する作業においては、これらの問題点が解決できる否かが成否を握り、それらの転帰によって180度異なる決着をみることになるだろう。

現行ガイダンス見直しの動き

上述した Sistare¹¹⁾によるデータセットの解析結果を契機として、げっ歯類がん原性試験に関する現行の ICH S1 ガイダンスの見直しが検討され始め、2011年11月の ICH セヴィリア会議において S1 ガイダンス見直しに係る非公式な対面会合が開かれた。そこでは、これまでのデータ解析が全て retrospective に行われていることから、新規の医薬品の発がんリスクをより正確に評価するためには、prospective な評価による検証作業の必要性が主張された。2012年6月の ICH 福岡会議で第1回 EWG がもたれ、Step 1 に向けて、主としてラット2年間がん原性試験を省略できるか判断するための WOE についての討議がなされた。続いて、2012年11月の ICH サンディエゴ会議での第2回 EWG では、prospective な検証作業を実施するための「通知文書」を作成した。このような「通知文書」に対してパブリックコメントを求めることは、これまでの ICH では例のないことのようなものである。以後の予定は、2013年6月の ICH 会議で「通知文書」の改定作業を開始

し、遅くとも2014年6月の会議において通知文書を最終化することになる。その後、2～3年かけて prospective な検証作業を実施するとともに、step 2 文書の草案を作成する予定となっている。したがって、現時点においては2017年6月が step 4 文書の完成時期と見込まれている。

「通知文書」に記載されている内容は、以下のとおりである。見直しの目的は、低分子医薬品のヒトに対する発がんリスクを評価するためのより包括的で総合的な方法を導入すること、および2年間げっ歯類がん原性試験の実施により、発がん性評価に新たな意義が付加される条件を規定することである。将来的には、このような医薬品について、企業が2年間げっ歯類がん原性試験の省略を求める「免除申請」を行う場合に、その根拠を示す「がん原性評価文書」を医薬品規制当局に提出することを想定している。すなわち、「がん原性評価文書」には、本文書に示す評価項目によって予測される開発医薬品の総合的な発がんリスクとともに、2年間げっ歯類がん原性試験の実施が発がん性評価に意義があるか否かの根拠を示すことになる。prospective な評価期間を設け、その間に、2年間げっ歯類がん原性試験が進行中または計画されているすべての開発医薬品についての「がん原性評価文書」を医薬品規制当局に提出することを企業に求める。各極の医薬品規制当局は提出された「がん原性評価文書」を独自に審査し、企業との見解の一致および各極の医薬品規制当局間の見解の一致の程度を調査する。提出された「がん原性評価文書」は実施した2年間げっ歯類がん原性試験の結果と比較され、実際の試験結果に対する予測の正確性および適切性が評価されることになる。ICH S1ガイダンスに記載されている低分子医薬品のがん原性評価について現行の枠組みの見直しを検討している S1 EWG の活動にとって、この prospective な評価期間の経験は非常に重要であると考えられる。がん原性評価法の見直し案に関して、この新たな方法を検証するための prospective 評価の期間、および「がん原性

評価文書」への記載が提案されている WOE として考慮すべき要素に関して、パブリックコメントが求められる。

「がん原性評価文書」に記載すべき主な内容は、6ヵ月間あるいはそれより短期の毒性試験を含む様々な薬理学的および毒性学的データを統合することにより、WOEに基づいて、その医薬品が以下の3つのカテゴリーのいずれに分類されるかを十分な確実性をもって予測することである。カテゴリー1-ヒトにおいて発がん性がある可能性が高いため、製品の添付文書にその旨が明記されることから、2年間ラットがん原性試験の実施意義はない。カテゴリー2-入手可能な薬理学的および毒性学的データのセットからは、ヒトに対する発がん性を確実に予測することができず、2年間ラットがん原性試験によりヒトのリスク評価に意義が付加される可能性が高い。カテゴリー3a-ラットにおける発がん機序がすでに立証され広く認識されており、かつヒトへの外挿性がないこと、即ちラットにおいては発がん性があるがヒトにおいては発がん性がない可能性が高いことが知られているため、2年間ラットがん原性試験の実施意義はない。カテゴリー3b-ラットおよびヒトにおいて発がん性がない可能性が高いため、2年間ラットがん原性試験は不要である。ヒトにおいて発がん性の可能性が高いことを予測するカテゴリー1は主に薬理作用によって判定されることになる。一方、カテゴリー3bは主としてNEG CARC Rat 基準を含む毒性所見によって判定されることになるが、カテゴリー3aを含めて、ヒトにおける発がん性の可能性がないことを予測できる事例がどれほど集まるか興味深いところである。

「がん原性評価文書」では、がん原性に関連があると考えられる各要素について論じるものであって、当該医薬品の非臨床プロファイルの一般的な概要を示す必要はない。また、「通知文書」に記載されたすべての要素が必ずしもすべての場合に適用または利用できるわけではない。「がん原性評価文書」には WOE 以外に、次の重要な要素で

ある①計画中／進行中の2年間ラットがん原性試験について予測される試験結果（陽性／腫瘍発生に対する標的臓器，または陰性），②がん原性試験に関する総合評価およびヒトに対するリスク評価における2年間ラットがん原性試験結果の実施意義の予測，③2年間ラットがん原性試験を実施するか免除申請するかどちらを裏付けるのかについての明確な記述および説明とそれぞれの化合物のカテゴリー分類，を含めなければならない。各極の医薬品規制当局は，提出された「がん原性評価文書」の予測の妥当性について，「がん原性評価文書」受領時にそれぞれ独自に評価する。開発企業に対してのフィードバックは，がん原性の評価において上記の3つの重要な要素に関する記述が不十分であった場合のみ，その旨の通知を行う。医薬品規制当局と企業の予測との間，ならびに各規制当局の間での予測の一致率を評価するために，規制当局による会議が開催される予定である。2年ラットがん原性試験結果の受領後，①「がん原性評価文書」に記載された WOE に基づく2年間ラットがん原性試験での腫瘍発生予測と実際の結果を比較し，予測が正確であったかどうか，②実施されたがん原性試験の総合的な結果と比較し，企業及び各医薬品規制当局が行ったカテゴリー分類が正確であったかどうか，③腫瘍発生予測と実際の腫瘍発生に差異があった場合，規制にどのような影響を及ぼすかについて，「がん原性評価文書」の再評価が行われる。

ま と め

ICH S1において，長期がん原性試験についての見直し作業が開始された。この動きは，それまで臨床での使用が少なくとも6ヵ月以上継続されるような医薬品に対して原則としてラットおよびマウスの長期がん原性試験を要求してきた方向から，1997年の見直しにより，マウスの長期がん原性試験をオプションとした転換以来の大きな改革である。見直しの基本理念は，低分子医薬品の薬理作用と毒性所見から，ヒトに対するがん原性の

有無を予測し，予測が難しいまたはできない場合を除き，ラットがん原性試験を省略してもよいというものである。この基本理念は，いくつかのデータベースの詳細な解析に基づいているが，あくまでも retrospective なものであることから，prospective な調査を実施するための「通知文書」を最終化する作業が続いている。この調査が成功するか否かは，医薬品規制当局のレビューのために「がん原性評価文書」を提出する製薬企業の積極的な参加に依るところが大きい。「通知文書」では，患者の安全性を損なうことなく，医薬品のがん原性評価を改善し，3R（使用動物数の削減／苦痛の軽減／代替法の利用）の原則にしたがって動物の使用を抑え，他の医薬品開発資源の使用を減少させ，ときに市販承認までの時間を短縮することも期待されると提案されている。最も重視すべきは，患者の安全性を損なうことなくという大前提に立ってのことであるのは論を待たない。

文 献

- 1) Sistare FD, Morton D, Alden C, Christensen J, Keller D, De Jonghe S et al. An analysis of pharmaceutical experience with decades of rat carcinogenicity testing: support for a proposal to modify current regulatory guidelines. *Toxicol Pathol.* 2011; 39: 716-744.
- 2) Van Oosterhout JPJ, Van der Laan JW, De Waal EJ, Olejniczak K, Hilgenfeld M, Schmidt V et al. The utility of two rodent species in carcinogenic risk assessment of pharmaceuticals in Europe. *Reg Toxicol Pharmacol.* 1997; 25: 6-17.
- 3) Contrera JF, Jacobs AC, DeGeorge JJ. Carcinogenicity testing and the evaluation of regulatory requirements for pharmaceuticals. *Reg Toxicol Pharmacol.* 1997; 25: 130-145.
- 4) ICH Harmonised Tripartite Guideline S1C(R2), Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals, 2008.
- 5) ICH Harmonised Tripartite Guideline S1A, Guideline on the Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals, 1995.

- 6) ICH Harmonised Tripartite Guideline S1B, Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals, 1997.
- 7) Cohen SM, Robinson D, MacDonald J. Alternative models for carcinogenicity testing. *Toxicol Sci.* 2001; 64: 14-19.
- 8) Cohen SM. Human carcinogenic risk evaluation: an alternative approach to the two-year rodent bioassay. *Toxicol Sci.* 2004; 80: 225-229.
- 9) Reddy MV, Sistare FD, Christensen JS, DeLuca JG, Wollenberg GK, DeGeorge JJ. An evaluation of chronic 6- and 12-month rat toxicology studies as predictors of 2-year tumor outcome. *Vet Pathol.* 2010; 47: 614-629.
- 10) Cook JC, Klienefelter GR, Hardisty JF, Sharpe RM, Foster PMD. Rodent Leydig cell tumorigenesis: a review of the physiology, pathology, mechanisms and relevance to humans. *Crit. Rev. Toxicol.* 1999; 29: 169-261.
- 11) McClain RM. The significance of hepatic microsomal enzyme induction and altered thyroid function in rats: implications for thyroid gland neoplasia. *Toxicol Pathol.* 1989; 17: 294-306.
- 12) ICH Harmonised Tripartite Guideline S2(R1), Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use, 2011.
- 13) ICH Harmonised Tripartite Guideline M3(R2), Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals, 2009.

安全性等に関するトピックの動向 ICH S1A Informal Working Group Meeting の進捗状況

西川 秋佳^{*1}

1. 進捗状況

現在、6 カ月以上の使用期間のある医薬品については、2 年間のげっ歯類のがん原性試験が必須となっていますが、それを大幅に省略できるのではないかとの考えが米国の PhRMA から提案され、今回のセビア会合ではそれについて討議しました。

セビア会合で face to face の Informal Meeting を開催する前に、2011 年 7 月、8 月、9 月に 3 回の電話会議を行い、11 月の会合で EWG として立ち上げが可能かどうかを議論してきましたが、まだ時期尚早との考えがあり、何が課題であるかを明確にするために、今回 Informal 会合が開催されました。

今回招待された各極のメンバーを Table 1 に示します。一部のメンバーは都合がつかずに欠席しましたが、その他の大部分が出席しました。

2. 概要

今回の Informal Working Group で議論した概要を説明します。

Informal Working Group 会合を結成した背景としては、最初は前述したように製薬企業側から提案があり、それに対して規制当局側の解析が行われ、その解析結果とそれに基づく見解を 6 極で共有してきました。

セビア会合初日の 11 月 7 日には、規制当局のみでの会議が行われ、11 月 8 日、9 日は 6 極で議論しました。8 日には今後議論すべき論点が明確化され、9 日にはそれを受けて Concept Paper 案が作成されました。

3. ICH S1A (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 は、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で、1997 年に合意されています¹⁾。

現行のがん原性試験が必要となる場合とは、発がん性が懸念される場合です。つまり、一つ目は遺伝毒性試験の所見、二つ目は製品レベルの暴露においてヒトにがん原性を引き起こす恐れが事前に示されている場合、三つ目は構造活性相関から遺伝毒性あるいはがん原性が示唆される場合、四つ目は反復投与毒性試験において前腫瘍性変化等が見られる場合、五つ目は親化合物又は代謝物が長期間組織に停滞し局所の組織変化あるいは病的变化を引き起こす場合です。

六つ目は、発がん性が懸念される場合ではありませんが、前述したように、間欠的な方法でも 6 カ月以上継続して用いられる医薬品は、原則としてがん原性試験が必要とされています。

4. 歴史的背景 (Table 2)

4.1 製薬企業側からの提案

米国の PhRMA から NEG CARC Rat のデータベースが論文として公表されました²⁾。一方、日本の JPMA (日本製薬工業協会) は独自のデータベースを解析し、その結果を報告しました。

この日米の製薬企業サイドからのデータベースの解析の結果、ラットによる 6 カ月の慢性毒性試験において、病理組織学的にいわゆる発がん関連病変と考えられる過形成等の変化が全身諸臓器のいずれにも認められない場

^{*1} 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 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)

^{*2} 当財団主催の第 25 回 ICH 即時報告会 (平成 23 年 12 月 5 日: 東京) における講演による。

Table 1 Invited S1A Informal WG メンバー

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Canada : Felix Omara • EFPIA : Ulrich Deschl/ Johannes Harleman • EFTA : Tania Cecilia Cavaliero • EU : Jan Willem van der Laan/ Beatriz Silva Lima • FDA : David Jacobson-Kram/ Todd Bourcier • JPMA : Shigeru Hisada/ Toyohiko Aoki • MHLW : Akiyoshi Nishikawa/ Kumiko Ogawa / Mizuho Nonaka • PhRMA : Franak Sistare/ Gregg Lundeen / Joseph DeGeorge |
|--|

Table 2 IWG 結成の歴史的背景

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 製薬企業側からの提案：将来の状況改善を希望 <ul style="list-style-type: none"> - PhRMA : NEG CARC Rat データベース提示 (182 の医薬品+86 の IARC ヒト発がん物質) - JPMA : 独自の NEG CARC Rat データベース提示 (64 の医薬品) - 双方ともに、ラット 6 箇月慢性毒性試験、遺伝毒性及びホルモン作用がすべて陰性の場合、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。 • 規制当局側各局で実施された解析 <ul style="list-style-type: none"> - FDA : 独自の 51 化合物のデータベース解析の結果、がん原性の予測性は PhRMA 及び JPMA と同感度 - MHLW : 懸念点として下記 3 点を提示 <ol style="list-style-type: none"> 1) 偽陰性, 2) ホルモン影響検出の困難さ, 3) ラット 2 年間がん原性試験のみで認められた非腫瘍性病変 - EMA : PhRMA データベースを用いて、主要及び副次的な薬理学的標的とがん原性との相関性を解析した結果を提示し、薬理学的作用を現在の基準に追加することを提案 • 2011 年 7 月~9 月実施の 3 回の電話会議の内容及び各局の見解を再確認 |
|---|

合、遺伝毒性試験が陰性の場合、あるいはホルモン作用がない場合、つまりそれら全てが陰性の場合には、2 年間の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%であるとの結論を出しています。したがって、多くの試験はこれらの条件を満たせば省略できるのではないかと提案です。

4.2 PhRMA の NEG CARC Rat データベース

その当該論文は、2011 年の『Toxicologic Pathology』に掲載されました²⁾。この論文以外にも類似の論文が 2, 3 ありますが、この論文がキーとなります。

要約すると、慢性毒性試験で腫瘍性変化を疑うような病理組織学的な変化がない場合、ホルモン作用がない場合、さらに遺伝毒性試験が陰性の場合には、その医薬品はラットのがん原性試験で 82%が陰性になることが予

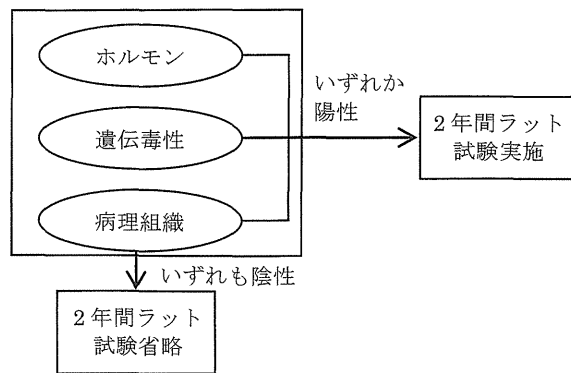


Fig.1 PhRMA の提案

測できるというものです。

NEG CARC Rat とは、「Negative for Endocrine, Genotoxicity, and Chronic study Associated histopathologic Risk factors for Carcinogenicity in the rat」の頭文字を取って、NEG CARC Rat と PhRMA が称しているもので、Fig.1 に示すように、ホルモン作用、遺伝毒性、発がん性を懸念する病理組織所見のいずれかが陽性の場合には、2 年間のラットのがん原性試験の実施が必要ですが、いずれも陰性の場合には試験を実施しなくてもよいのではないかと提案です。

4.3 規制当局側の解析実施

本提案を受け、各規制当局で様々な解析を行いました。FDA は PhRMA のデータと異なる独自の 51 化合物のデータベースを解析し、その結果、がん原性の予測性は、PhRMA 及び JPMA とほぼ同じ感度であると結論しました。ただし、いくつかの懸念を表明しています(後述)。

MHLW は主に PMDA で解析した結果に基づき、三つの懸念点を提示しました。一つ目は偽陰性 (false negative) があることです。二つ目は事前にホルモンの影響が不明であったが、結果としてホルモンに基づく腫瘍が現れた事例があることです。三つ目はがん原性試験とは直接関連しませんが、2 年間のがん原性試験のみで認められた非腫瘍性病変がありますので、試験を省略した場合、当該病変を検出できない可能性があるとの懸念です。

EMA は、PhRMA のデータベースを用いて主要な薬理学的標的、あるいは副次的な薬理学的標的とがん原性試験成績との相関性を解析した結果を示し、薬理学的作用を NEG CARC Rat の基準に追加することによって、その予測性の精度を向上させることができるとの見解を表明し、PhRMA の提案に対して前向きな姿勢を示しています。

Table 3 結果の比較：FDA, PhRMA, JPMA のデータセット

| | Positive Predictivity | Negative Predictivity | Error Rate for Negative Predictivity | Sensitivity |
|-------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------------|-------------|
| | TP/TP+FP | TN/TN+FN | FN/TN+FN | TP/TP+FN |
| FDA | 65% | 88% | 12% | 92% |
| PhRMA | 50% | 82% | 18% | 79% |
| JPMA | 58% | 87% | 13% | 88% |

| | TN | FN | TP | FP |
|-------------|-----|----|-----|-----|
| FDA n=51 | 29% | 4% | 45% | 22% |
| PhRMA n=182 | 35% | 8% | 28% | 28% |
| JPMA n=64 | 32% | 5% | 37% | 26% |

(FDA Comments on NEG CARC, 10/21/2011)

Table 4 NEG CARC Rat に対する FDA の見解

- (1) Model is considered empirical. 'Waiver' decisions will be made using criteria with low specificity (histo & hormones); Genetox criteria does not reflect 'true' genotoxic potential.
- (2) Uncertain of contention that absence of 'meaningful' False Negatives in databases predicts that all cases in the future would be similarly benign.
- (3) Concern that False Negative rate will increase if NEG CARC adopted as currently proposed.

(FDA Comments on NEG CARC, 10/21/2011)

今回の会合では、7～9月に行った電話会議の内容及び各極の見解について再確認しました。その際に FDA が提示した解析結果の一部を Table 3 に示します。FDA, PhRMA 及び JPMA のデータベースの解析結果について、発がん性がないものを予測する割合は、PhRMA で 82%, FDA で 88%, JPMA では 87%と、がん原性がないことの予測が非常に高精度にできることをデータで示しています。

一方、それが予測できない割合は十数%であることがそれぞれのデータ解析において見られます。いわゆる false negative (偽陰性率) は 4～8%で、これは無視できないとの意見があります。ただし、PhRMA はこの 8%の中身を見ると、ほとんどがヒトには外挿できない腫瘍であることも述べています。

4.3.1 FDA のコメント (Table 4)

FDA は、NEG CARC Rat はレトロスペクティブなものであり、プロスペクティブな解析に活用できるかについては懸念があると述べています。病理組織学的所見やホルモンについては、単独で解析すると比較的特異性が低い。一方、遺伝毒性のクライテリアは、通常一つの試験ではなく、最低三つの試験を総合して、ヒトへの遺伝毒性を評価しますが、今回の NEG CARC Rat ではそのうちのどれか一つでも陽性であれば、ラットのがん原性

試験を実施する方向となってしまうので、それは真の遺伝毒性を反映するものではないと述べています。

偽陰性の問題については、意味のある偽陰性がないことから、将来的に同様のケースが同じように良性(ヒトへの外挿性なし)といった予測になってしまう可能性、更に NEG CARC Rat の基準が採用されれば、偽陰性が増えるのではないかとの懸念も示しています。

4.3.2 PMDA による調査の概要

一方、筆者らが報告した PMDA による調査は、既承認薬についての添付文書を解析したものです。「その他の注意」において、「ラット」と「がん原性」というキーワードに基づいて検索し、更に審査報告書、インタビューフォームから反復投与毒性試験成績、遺伝毒性試験成績等を収集し、懸念点を指摘しました (Table 5)。

NEG CARC Rat 基準に対する疑義の一つ目として、抗てんかん薬の「ガバペンチン」は、ラットによる 6カ月の反復投与毒性試験で肝臓、下垂体及び腎臓の重量増加が見られました。遺伝毒性試験では、コアバッテリー試験及びラットの UDS 試験はいずれも陰性でした。したがって、NEG CARC Rat では全て陰性となりますが、ラットの 2年間がん原性試験で、膵臓の腺房細胞腫瘍の発生増加が見られました。これについてはもちろん検証しなければなりません。これがいわゆる false negative に相当する例であると考えています。

二つ目は、特発性肺線維症治療薬の「ピレスパ錠」です。これについてはラットの 6カ月反復投与毒性試験で、小葉中心性肝細胞肥大が認められました。これはいわゆる NEG CARC Rat の基準の一つと合致します。ただし、遺伝毒性試験はいずれも陰性です。

ラットの 2年間のがん原性試験では、肝細胞癌と子宮癌が発生しました。肝細胞癌については小葉中心性肝細胞肥大が見られたので、予測できたとしても、子宮癌についての予測はできませんでした。

子宮癌発生の結果に基づき、詳細な機序解明試験が実

Table 5 NEG CARC Rat 基準に対する疑義

| |
|---|
| <p>1. 抗てんかん薬「ガバペンチン」</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 電位依存性カルシウムチャンネルの $\alpha 2 \delta$ サブユニットに結合 ● ラット 6 ヶ月間反復投与毒性試験：肝臓，下垂体及び腎臓の重量増加 ● 遺伝毒性：陰性（コアバッテリー試験及びラット UDS 試験） <p style="text-align: center;">↓</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ラット 2 年間がん原性試験：膵腺房細胞腫瘍の発生増加 |
| <p>2. 特発性肺線維症治療薬「ピレスパ錠」</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 炎症性サイトカインの産生抑制（直接的作用は未解明） ● ラット 6 ヶ月間反復投与毒性試験：小葉中心性肝細胞肥大 ● 遺伝毒性：陰性（コアバッテリー試験及びラット UDS 試験） <p style="text-align: center;">↓</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ラット 2 年間がん原性試験：肝細胞癌，子宮癌 <p style="text-align: center;">↓</p> <ul style="list-style-type: none"> ● がん原性試験における子宮癌の発生の結果から，詳細な機序解明試験を行うことにより，ホルモン作用（視床下部／線条体における細胞外ドパミン濃度に及ぼす影響）が明らかになった |
| <p>3-1. 末梢性神経障害性疼痛治療剤「プレガバリンカプセル」</p> <p>3-2. ドパミン作動性パーキンソン病治療「プラミキソール塩酸塩水和物製剤・徐放剤」</p> <p>3-3. 消化管薬「ランソプラゾール」</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <ul style="list-style-type: none"> ● いずれも反復投与毒性試験で眼に対する所見は認められておらず，2 年間がん原性試験で初めて網膜変性／萎縮が認められており，プレガバリンカプセルの例から，網膜変性／萎縮は 52 週間反復投与試験でも検出できない可能性 |

Table 6 EU EMA の解析結果

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Some pharmacological classes are really associated with tumours <ul style="list-style-type: none"> - Prolactin-enhancing compounds - Beta-2 agonists - Hormones <ul style="list-style-type: none"> estrogens anti-oestrogens aromatase inhibitors - PPAR-gamma agonists - others (?) <ul style="list-style-type: none"> ➢ immunomodulators, ➢ ion-channel inhibitors? ● Other categories are mainly negative <ul style="list-style-type: none"> - ACE inhibitors - AII antagonists - CNS remaining compounds - antibiotics - and several other classes <p>(EU EMA/SWP Evaluation of PhRMA Carcinogenicity database, 11/7/2011)</p> |
|--|

施されました。その結果，ホルモン作用（視床下部／線条体における細胞外ドパミン濃度に及ぼす影響）が明らかとなり，ホルモンに基づく発がんであることが示されました。

この追加試験がなければ，発生機序がホルモン作用であるかどうか解明できませんでしたので，事前にホルモン作用があるかどうかを判断するのは，比較的難しい場

合もあることを示す事例です。

三つ目は、「プレガバリンカプセル」，「プラミキソール塩酸塩水和物製剤・徐放剤」及び「ランソプラゾール」です。いずれも反復投与毒性試験で眼に対する所見は認められていませんが，2 年間のがん原性試験で初めて網膜変性／萎縮が認められました。特に「プレガバリンカプセル」の例では，網膜変性／萎縮は 52 週間の反復投与試験でも検出できない可能性が示唆されました。したがって，がん原性試験は発がん性があるかどうかを確認する重要な試験ですが，発がん性以外の非腫瘍性の病変の検出にも役立つ試験であり，試験を省略した場合に当該病変を見逃す可能性があります。

4.3.3 EU EMA の解析結果 (Table 6)

EMA は解析の結果，がん原性試験を省略できるという方向性に前向きな姿勢を示しています。具体的には，主に薬理学的なクラス分けをすれば，予測の精度が相当上がるのではないかと述べており，Table 6 に示す医薬品については，発がんに関連性が高いとしています。例えばプロラクチンを増強する医薬品やホルモンは，NEG CARC Rat にも含まれていますが，PPAR-gamma agonists などは薬理作用で発がん性があることを予測できると述べています。

一方，ACE inhibitor などの医薬品は，発がん性とは関連がなく，がん原性陰性を示す可能性が高いものであ

Table 7 EU EMA の考察

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Carcinogenicity studies are rarely repeated • Replication is mainly by other member of the same class • “off-target” tumours (seemingly) unrelated to pharmacodynamics might be rather chance findings |
|--|

(EU EMA/SWP Evaluation of PhRMA Carcinogenicity database, 11/7/2011)

Table 8 EU EMA のコメント

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • The concept of NEG CARC empirical based mainly on chronic and carc studies • When outcome is predictable, studies are not needed Positive: mainly on the basis of pharmacology Negative: mainly based on histopathology • Eu proposal in line with S6 Approach • No final scheme is being proposed to enable dialogue between the regulatory parties to optimize the approach |
|--|

(EU EMA/SWP Evaluation of PhRMA Carcinogenicity database, 11/7/2011)

るとの結果を示しています。

この結果に基づき、EMA は、1) がん原性試験は繰り返しがほとんどできない、2) 薬理学的に同様のクラスのメンバーによって同様の結果がもたらされることから、この薬理学的クラスは非常に重要である (Table 7)、三つ目の“オフターゲット”については、当初はマイナーと言っていましたが、マイナーというのは根拠がないのではないかと意見により、オフターゲットに変更されましたが、3) いわゆる薬理作用のオフターゲットとなる腫瘍は、偶発的なものである可能性が高いと考察しています。

EMA の見解 (Table 8) では、NEG CARC Rat は FDA の見解と同様に経験的なものであるとしているが、その予測性としては、病理組織に基づけばがん原性が陰性であることが予測でき、薬理作用に基づけばがん原性が陽性になることを予測できるので、この両面から省略する条件として良いのではないかと述べています。更に EU は通常の医薬品についても、S6 と同様のアプローチで良いのではないかと主張しましたが、これについてはあまり賛成する人はいませんでした。

まだ最終的なスキームは提案されていませんので、規制当局の対話がアプローチを最適化するのに必要と述べています。

5. セベリア会合

5.1 規制当局側の会合

11月7日に行われた規制当局のみの最初の会合では、一部反対がありましたが、改良法の提案が大筋で合意されました。

その内容は、毒性学的データ (病理組織、遺伝毒性及びホルモン作用など) に加えて、薬理学的標的の分類を考慮することにより、がん原性陰性・陽性双方のより確実な予測ができる可能性があります。

より確実な予測によって、2年間ラットがん原性試験実施の意義を明確にすることができるということについて、概ね合意に至りました。

5.2 論点の明確化

11月8日には、今回の会合の最大の目的である論点の明確化について議論されました。

一つ目の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については、主に FDA から提案された論点であり、薬理作用と発がん性をどのように結びつけばよいか課題です。

二つ目の薬理学的標的と作用経路をどのようにクラス分けすべきかについても、実は論点の大きなところとなっています。

三つ目は、筆者らが示した懸念の一つで、2年間のラットがん原性試験のみで認められる重篤な非腫瘍性病変が省略条件を組み込んだことで見逃されることはないかとの懸念です。

四つ目は、個々の医薬品のがん原性試験について、各極の国際協調をどのようにタイミングよく確保していくかです。

五つ目は最も重要で、NEG CARC Rat そのものが経験的な解析ですので、プロスペクティブな評価が推奨され、並行して実施していくべきかが論点としてまとめられました。

5.3 Concept Paper 案

最終日の11月9日に Concept Paper 案をまとめました。

全ての Informal WG 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し、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となります。

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

し、それまでにまとまらなければ、次回の福岡での EWG 設立はないということです。

S1A 改定のための草案作成のタイムラインは、2012 年 6 月に開始し、2014 年 6 月に Step 2 到達を経て、2015 年 6 月に Step 4 の最終化を目標とします。

6. 質疑応答

質問 1 今までのデータに基づいて考えた時に、ある程度のがん原性試験は省けるのではないかとこの発想のもとで、PhRMA が出している NEG CARC Rat 基準、病理、ホルモン作用、それとも一つの基準をクリアしたら、可能ではないかとのことです。また全てを予測できず、まだ十数%不明な点があります。

それに対し、見過ごす確率を減らすため、欧州が提案してきた薬理学的標的という考え方では、三つの基準の一つの基準を加えれば、ほぼクリアできるのではないかということです。それとは少しカテゴリーが異なりますが、例えば網膜変性症なども基本的には同じような枠組みで進むという理解でよろしいでしょうか。

回答 一応その方向で進みます。FDA が了承すればまとも、EWG 設立に至ると考えていますが、そのようにいくかはなかなか難しい面もあります。例えば、薬理作用はがん原性試験があることを予測するツールとなりますが、そもそも NEG CARC Rat とは発がん性がなことを予測するクライテリアですので、それをどうやって組み合わせるのかを筆者が会議で質問したところ、今後どうやって組み合わせたらよいかについて検討していくことも含めて EWG で議論するとの意見がありました。非腫瘍性病変の問題も同様に EWG の枠組みの中で議論されることとなります。

質問 2 本トピックは、医薬品開発にとって非常にインパクトが大きいと思います。ある程度臨床試験が進み、がん原性試験を行った場合、発がん性があると開発がストップするなど、大きな影響があります。その前に、事前に今までのデータ及びその解

析結果で、すべての人が納得できる「なるほど」というものが明確にできれば医薬品開発のスピードが変わってくると思います。しかし、現在の段階で必ず大きなポイントとなるのは、三つの基準プラスアルファにしても、なかなかすべてを説明しきれません。規制側も産業側も一つ一つすべてを説明できなければいけないという責任があると思います。そうした意味で、まとめるのは非常に難しいと理解したらいいのでしょうか。

といいますのは、三つの基準プラス 1、特に薬理学的ターゲットの筋道を明快にすれば、ほぼ説明できるかと思われます。それでしたら Concept Paper のスケジュールでいける可能性もあると考えてよいでしょうか。

回答 可能性はないわけではないと思います。2 年間のがん原性試験を省略できるというのは、開発期間の短縮はできますし、コストもその分必要なく、非常に大きなメリットがあります。EU が会議でも明言していたのは、いわゆる 3Rs という動物愛護の精神にも関わることです。基本理念そのものは筆者も大賛成ですが、それを例えば薬理学的作用ですべて説明できるかということ、薬理作用の分類から始めて非常に難しい面があると思います。したがって、その辺をクリアできれば、うまく EWG として動き出せるのかと思っていますが、解決すべき課題は少なくないと思います。

文 献

- 1) 厚生省薬務局審査課長：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について、薬審第 315 号，平成 9 年 4 月 14 日。
- 2) Sistare, F. D., Morton, D., Alden, C., Christensen, J., Keller, D., Jonghe, S. D., Storer, R. D., Reddy, M. V., Kraynak, A., Trela, B., Bienvenu, J. G., Bjurström, S., Bosmans, V., Brewster, D., Colman, K., Dominick, M., Evans, J., Hailey, J. R., Kinter, L., Liu, M., Mahrt, C., Marien, D., Myer, J., Perry, R., Potenta, D., Roth, A., Sherratt, P., Singer, T., Slim, R., Soper, K., Fransson-Steen, R., Stoltz, J., Turner, O., Turnquist, S., van Heerden, M., Woicke, J., De-George, J. J. : An analysis of pharmaceutical experience with decades of rat carcinogenicity testing: support for a proposal to modify current regulatory guidelines, *Toxicologic Pathology*, 39, 716-744 (2011).