

がん原性試験に関する研究

研究分担者：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)

研究協力者：中江 大(東京都健康安全研究センター)

小川久美子(国立医薬品食品衛生研究所 病理部)

野中 瑞穂(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)

小野寺博志(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)

甘粕 晃平(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)

三枝由紀恵(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)

久田 茂(あすか製薬株式会社、日本製薬工業会)

青木 豊彦(エーザイ株式会社、日本製薬工業会)

福田 良(武田薬品工業株式会社、日本製薬工業会)

務台 衛(田辺三菱製薬株式会社、日本製薬工業会)

アドバイザー：中村 和市(塩野義製薬株式会社、日本製薬工業会)

オブザーバ：笛木 修(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)

研究要旨

医薬品の長期がん原性試験に関する見直し作業が開始された。この動きは、それまで少なくとも6カ月を超えて使用される低分子医薬品に対して、原則としてラットおよびマウスの長期がん原性試験が必要とされてきた方向から、1997年にマウスの長期がん原性試験をオプションとした改定以来の大きな見直しとなる。今回の見直しは、医薬品の薬理作用と毒性所見から、実験動物およびヒトに対するがん原性の有無が予測できない場合にのみ、げっ歯類(特にラット)の長期がん原性試験を実施する意義があるという基本理念に基づいている。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な妥当性確認が必要である。現在、prospectiveな確認のための「規制通知文書(案)」を最終化する作業が進んでいる。「規制通知文書(案)」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。この医薬品規制当局によるprospectiveな確認作業が成功するか否かは、「がん原性評価文書」の提出を含めた製薬企業の積極的な参加に依るところが大きい。本研究では、長期がん原性試験を省略できるとする科学的重みづけの妥当性をprospectiveに検証した上で、長期がん原性試験の見直しについて検討する。

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

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か検討された。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報告された。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に確認する作業が開始されている。

B . 研究方法

2012年6月のICH福岡会議で第1回専門家会合がもたれ、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証拠の重み付け (weight-of-evidence : 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回専門家会合では、prospectiveな検証作業を実施するための「規制通知文書(案)」を作成した後、パブリックコメントを集約して、2013年

6月のICHブリュッセル会議で「規制通知文書(案)」の改定作業を開始し、同年8月に最終化した。同年10月にprospectiveな検証期間が開始された。prospectiveな検証作業を実施するとともに、並行してStep 2文書の草案を作成する。現時点においては、2017年11月にStep 2文書、2018年11月にStep 4文書を完成する見込みとなっている。

「規制通知文書」は、医薬品開発企業が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、WOEによって予測される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な検証期間を設け、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。

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。

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。

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定期的開催される予定である。2年間ラットがん原性試験結果の受領後、「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、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、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。

「がん原性評価文書」の評価は、医薬品医療機器総合機構内に審査事務局を置き、国立医薬品食品衛生研究所内に設置された特別の審査委員会において実施している。

C．研究結果

2014年2月までに、FDAに対して4通の「がん原性評価文書」が提出され、審査委員会での評価が終了した。一方、がん原性試験を省略できるかを規定するWOEの各要素について、早急に論文化することが検討されている。また、「がん原性評価文書」に記載すべきカテゴリー分類について、各カテゴリーの代表例の作成も進められており、論文化をめざすことが合意されている。

D．考 察

「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く、また「規制通知文書」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とされている。「がん原性評価文書」にはWOE以外に、次の重要な要素である

計画／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）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、2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が、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ことになる。

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。

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専門家会合の活動にとって、このprospectiveな確認作業の経験は非常に重要であると考えられる。

prospectiveな検証作業を開始してから、5カ月を経過したが、これまでに4通の「がん原性評価文書」が提出されたのみであり、年間25通程度のペースとして最低限必要な50通に2年間で達するとの見込みを大きく下回る提出状況は、今後の見直し作業が大幅な遅延を余儀なくされる懸念がある。

E. 結 論

ICH S1において、げっ歯類（特にラット）を用いる長期がん原性試験についての見直し作業が開始された。今回の見直しは、医薬品の薬理作用およびより短期の毒性試験情報からヒトおよび実験動物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にのみ、長期のがん原性試験を実施する意義があるという基本理念に立脚している。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な検証作業が求められている。「がん原性評価文書」の提出状況はこれまで低調であり、改定作業の遅れが心配される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究成果

1. 論文発表

西川秋佳 .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 . 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 43, 726-731, 2012 .

西川秋佳、小川久美子、中江大、三森国敏 . 医薬品のがん原性試験の歴史と課題 . レギュラトリーサイエンス学会誌 3, 165-173, 2013.

西川秋佳、野中瑞穂、小川久美子 . 安全性に関する

トピックの動向 S1 がん原性試験（見直し）. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 44, 939-945, 2013 .

2. 学会発表

西川秋佳, 野中瑞穂, 小川久美子 . ICH S1の最新動向 . シンポジウム 8 慢性毒性試験結果からの発がん性予測 . 第39回日本毒性学会学術年会（2012年7月, 仙台）

久田茂, 澤田繁樹, 工藤哲, 和藤英司, 熊澤俊彦, 森山賢二, 三島雅之, 笠原義典, 鬼頭耀子, 井上健司, 青木豊彦, 中村和市 . 医薬品のラットにおけるがん原性陰性の予測性に関するデータ調査 . 第39回日本毒性学会学術年会（2012年7月, 仙台）

野中瑞穂, 小川久美子, 小野寺博志, 中江大, 西川秋佳 . 医薬品のがん原性評価の方法について ICH S1 EWGにおける検討内容 . 第29回日本毒性病理学会学術集会（2013年1月, つくば）

野中瑞穂, 小川久美子, 小野寺博志, 中江大, 西川秋佳 . 医薬品のがん原性の評価方法変更の提案について - ICH S1 EWGにおける検討内容 . 第40回日本毒性学会学術年会（2013年6月, 千葉）

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし