

# 化学物質のリスク評価検討会 第2回有害性評価小検討会

医薬品におけるがん原性試験

医薬品医療機器総合機構

上級スペシャリスト

小野寺博志

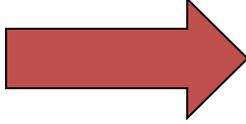
# 医薬品と他の化学物質のがん原性評価

■ 食品添加物  
■ 農薬・殺虫剤



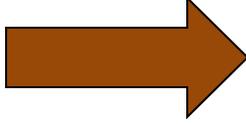
摂取するかもしれない  
(例: 残留基準値)

■ 化学工業物質  
■ 環境汚染物質  
■ 天然毒性物質



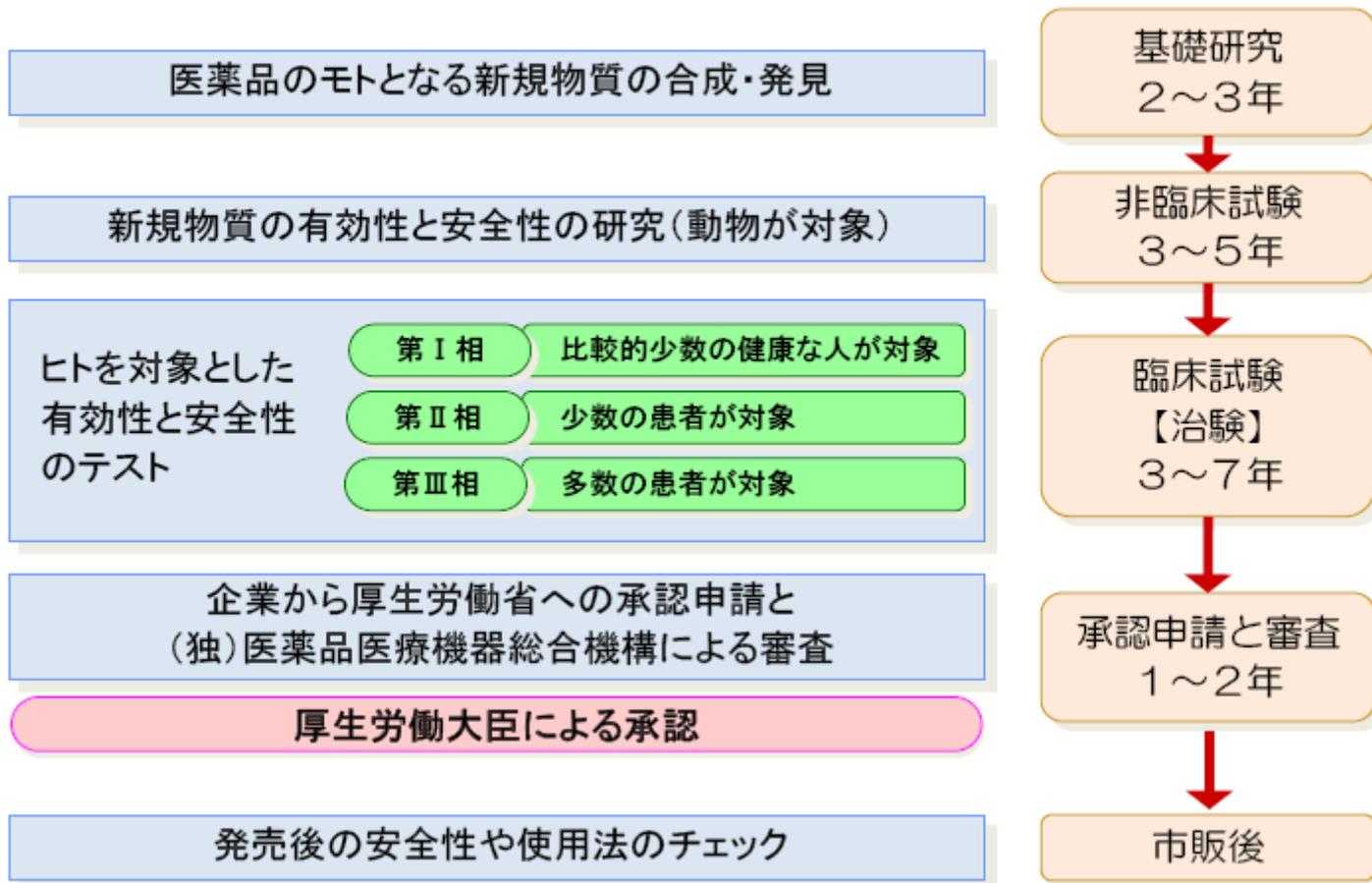
摂取することはまずない  
(例: 毒性シート)

■ 医薬品



摂取することが目的  
(用法用量)

## (参考) 一般的な医薬品の開発の基本的な流れ



基礎研究

非臨床試験

臨床試験

承認～販売

# がん原性試験の実施時期



- ① 通常は承認申請までに終了
- ② 大規模な臨床試験を実施する場合、特に懸念がなければ、終了している必要ない
- ③ 特殊な場合は承認後でも実施可
- ④ 特に懸念がある場合は治験開始前に実施

その理由 → 開発促進

高額な費用と長期間  
1億前後 : 約3年

# がん原性試験に関連するICHガイダンスと国内通知

平成元年 医審1号第24号	「医薬品毒性試験法ガイドライン」(新ガイドライン) 追加: 著しく低毒性の医薬品の <u>最高用量</u> は推定臨床用量の100倍で可
平成8年 薬審544号	「医薬品のがん原性試験のための <u>用量選択</u> のガイダンス」 提案: 1. 最大耐量 2. 薬物動態指標 3. 薬力学的作用 4. 吸収飽和 5. 投与可能最大量
平成9年 薬審315号	「医薬品のがん原性試験の <u>必要性</u> に関するガイダンス」 追加: 1. 遺伝毒性 2. 既知 3. 構造相関活性 4. 前腫瘍病変 5. 蓄積刺激 臨床使用が6ヶ月以上継続するもの
平成10年 医薬審548号	「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」 提案: 2種のげっ歯類を1種の長期発がん試験と <u>短期代替法</u> で評価可 代替法: 遺伝子改変動物、イニシエーション・プロモーション、新生児モデル
平成10年 医薬審551号	「医薬品のがん原性試験のための <u>用量選択</u> 」補遺について 追加: 1. 遺伝毒性陰性 2. 最大臨床用量500mg/日未満 3. げっ歯類での暴露がヒトの10倍、限界量: 1.500mg/kg/日で可 2. が以上の場合 最高用量は投与可能最大量
平成11年 医薬審1607号	「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインについて」
平成20年 薬食審査発第1127001号	「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」

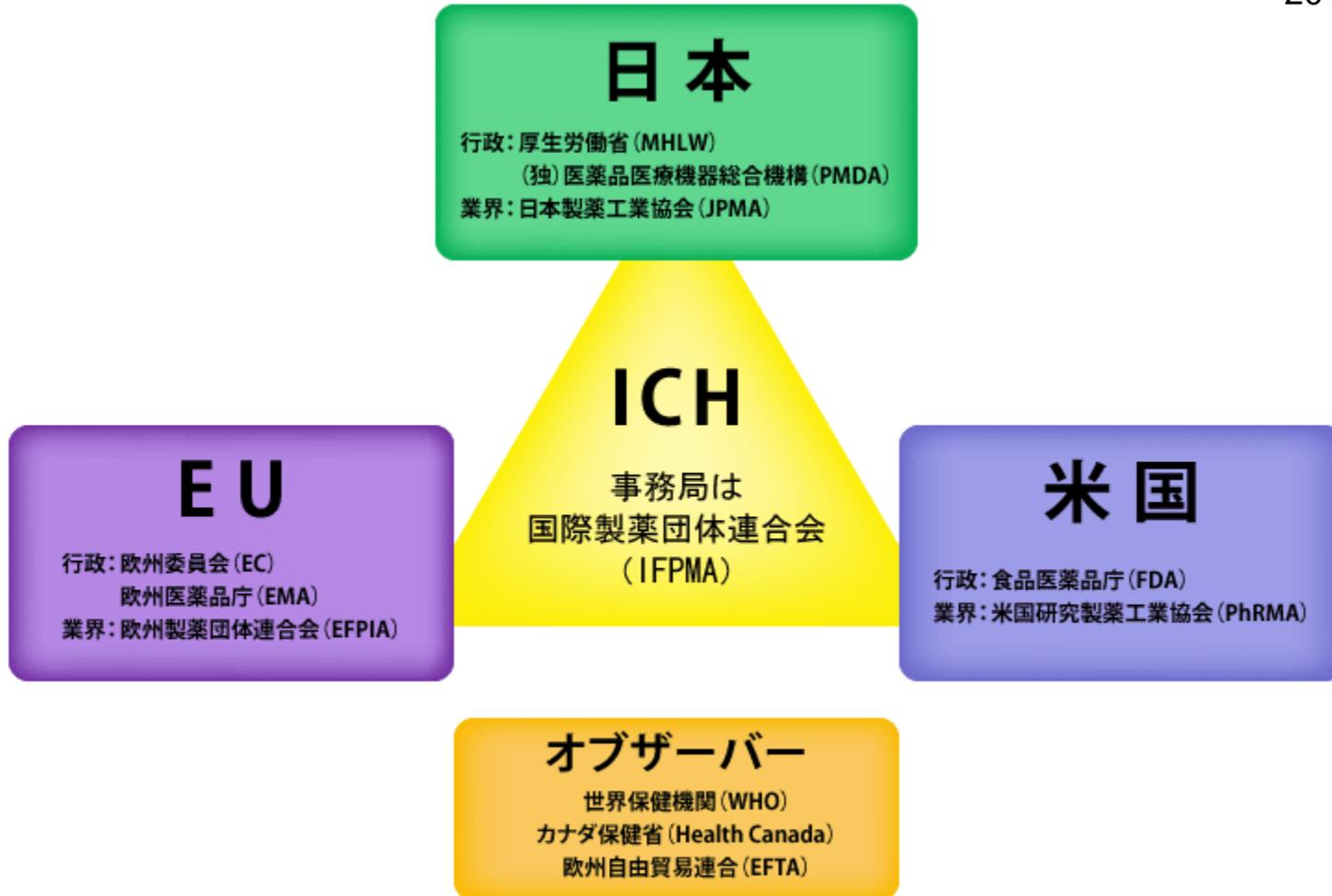
ICHガイダンス



S1A	H9	必要性に関するガイダンス
S1B	H10	検出するための試験に関するガイダンス
S1C	H8	用量選択のガイダンス
S1C(R)	H10	「用量選択のガイダンス」補遺
S1C(R2)	H20	医薬品のがん原性試験に関するガイダンス改訂

# ICH組織

OECD加盟国: 34ヶ国  
経産省HP  
WHO加盟国: 193ヶ国  
2011年現在



# ICHでトピックが合意されるまでのプロセス

<b>Step 1</b>	新しい調和ガイドラインを作成する提案がICH主催者またはオブザーバーから出され、運営委員会(SC)で新しいトピックとして承認を受け、専門家作業部会(EWG)が設置されます。専門家作業部会ではガイドライン案を作成し、合意に至るまで協議を重ねます。
<b>Step 2</b>	ガイドライン案が運営委員会で承認されます。この時点でガイドライン案はステップ2となります。
<b>Step 3</b>	ICHの各地域、つまり日本・米国・EUにおいて規制当局(日本では厚生労働省)からガイドライン案が公表され、公に意見が求められます。(パブリックコメント)寄せられた意見に基づいて専門家作業部会で協議が行われ、ガイドライン案が修正されます。
<b>Step 4</b>	ガイドライン案が運営委員会の規制当局代表者によって最終的に採択され、日本・米国・EUの3者により合意(調和)された新しいICHガイドラインが完成します。この時点で、ガイドラインはステップ4となります。
<b>Step 5</b>	日本・米国・EUにおいて、それぞれの手続きにしたがってガイドラインが実施されます。 日本では、厚生労働省医薬食品局から通知されます。

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について

(薬審第315号)

### ● 投与期間及び曝露形態

#### 6カ月以上継続投与されるような医薬品

(3カ月の治療に用いられるとされるほとんどの医薬品は、6カ月にわたって用いられると思われる。多くの医薬品研究や行政側グループの調査では、3カ月だけ用いられるような医薬品を見いだすことは出来なかった。)

慢性あるいは再発性の病態の治療において、間欠的な方法で頻繁に用いられる医薬品についてはがん原性試験が一般に必要（アレルギー性鼻炎、うつ病、不安神経症など）

### ● がん原性が懸念される場合

- 遺伝毒性試験成績よりがん原性が懸念される
- 臨床用量曝露でヒトにがん原性のリスクが示唆される
- 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
- 反復投与毒性試験において前がん病変などがみられる
- 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。

S1C :

## 医薬品のがん原性試験のための（高）用量選択のガイダンスについて

- **毒性学的指標 (MTD)**
  - 体重増加抑制が10%未満
  - 標的臓器毒性がみられること
  - 臨床病理学的パラメーターに有意の変動がみられること
- **薬物動態学的指標 (AUCx25)**
  - 親化合物ないしは代謝物がヒトでの血漿中AUCの25倍
- **吸収の飽和する量**
- **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ーシスの障害を惹起しない量
- **投与可能最大量 (混餌5%以内)**
- 実務的あるいは局所毒性などによる制約
- 薬物動態学的な指標 (AUC比) を用いることにより, 高用量選択に投与可能最大量の基準を用いる必要性は著しく減少する。
- その他

S1C(R) :

「医薬品のがん原性試験のための用量選択補遺」について  
医薬審第551号

- 遺伝毒性がない
- ヒトへの最大臨床用量が500mg/kg を超えない
- げっ歯類における曝露量がヒト曝露量の10 倍を満足する場合



この条件がそろえば

1500mg/kg/日を限界量としても可



ただし

- 臨床用量が、500mg/日を超える場合には、高用量は投与可能最大量まで増加する。

S1B :

## 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 医薬審第548号

- 1種のげっ歯類(ラット)を用いた長期発がん試験と1種の短期代替発がん試験(トランスジェニックマウス、新生児、二段階発がんモデル)により、発がん性の評価は可能である
- 「科学的根拠の重要度 (weight of evidence) 」の評価法
- メカニズム研究はがん原性試験において腫瘍発生を認めた場合、その説明として有用であり、ヒトへのリスクを予見する。  
(アポトーシス、細胞増殖活性、肝の細胞変異巣、細胞間連絡の変化、循環血液中のホルモン測定(例:T3/T4、TSH、プロラクチン)、成長因子、 $\alpha 2u$  -グロブリン等)
- 医薬品について調査したところ、げっ歯類では肝腫瘍が高い発生率を示す。マウスの肝腫瘍が非遺伝毒性物質に対し高い感受性を示す多くの報告がある。マウスでの肝腫瘍はヒトへの発がんリスクに対し、必ずしも関連しない場合が多い。

## ICHでのがん原性試験に関する論議

### マウス長期がん原性の評価

- **マウスの肝腫瘍が非遺伝毒性物質に対し高い感受性を示すことが多くの報告で実証。**
- **マウスでの腫瘍発生はヒトの発がリスクに対し、必ずしも関連するとは思われず、しばしば誤った結論を導く可能性のあることの指摘。**
- **医薬品に関しては、マウスに腫瘍が発生したことが理由で規制対象となった事例はほとんどない。**

??ラット長期がん原性の1試験でOK??

S1B :

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  
医薬審第548号

- 1 種のげっ歯類を用いた長期がん原性試験(通常ラット)

+

2試験必須

- 短期代替発がん試験
  - 遺伝子改変マウスがん原性試験
  - 新生児マウスがん原性試験
  - 二段階発がんモデル
- マウス長期がん原性試験

# 短期代替発がん試験

A. ゲツ歯類を用いたイニシエーション・プロモーションモデル  
(例) DEN-PH肝発癌モデル、多臓器発癌モデル

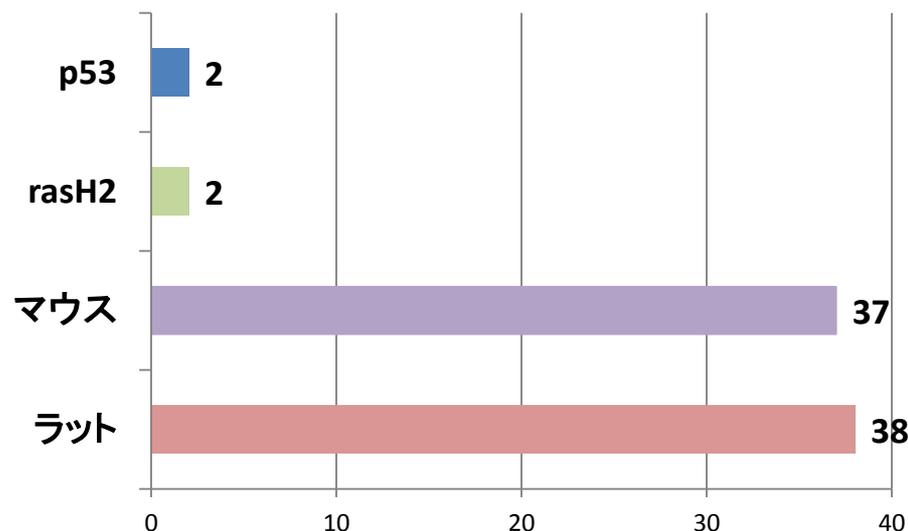
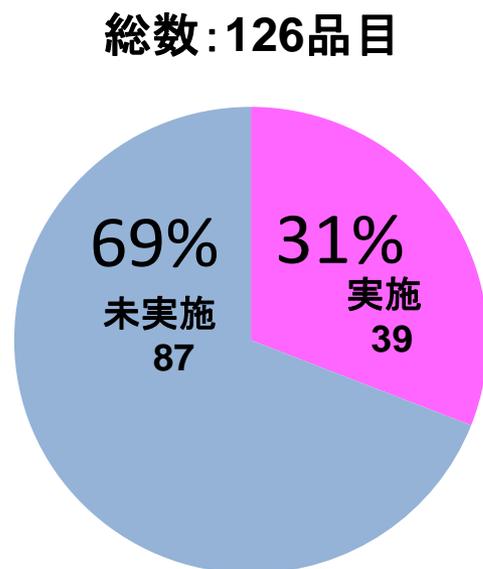
B. 遺伝子改変マウスモデル  
(例) *p53*欠失マウスモデル、*rasH2*マウスモデル  
TG.ACマウスモデル、XPA欠損マウスモデル

C. 新生児ゲツ歯類を用いた発がんモデル

## Tgマウスモデルの試験プロトコール

- 投与観察期間: 26週間(XPAは9ヶ月)
- 群構成: 1群15匹で3投与群+対照群
- 検査項目: 全身臓器の病理学的検査(TgACは肉眼観察)

# 2007年～2010年に承認された医薬品でのがん原性試験



2007年から2010年までの承認品目は126品目、がん原性試験が実施されていたのは39品目(31%)、そのうち、38品目はラットで行われ、マウスは37品目で行われた。トランスジェニック動物を用いた試験はp53とrasH2マウスでの各2品目であった。