

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

(平成11年11月1日付け厚生省医薬安全局審査管理課長通知：医薬審第1607号)

【抜粋】

1.本ガイドラインの目的

本ガイドラインの目的は、がん原性試験に必要以上の動物が使用されないよう、試験が必要とされる条件を規定すること、およびがん原性に関する行政評価を世界的に統一させることにある。これらの試験は、その時点の科学的水準を反映する方法で実施されることが望ましい。

従来、三極（日本、欧州、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ることや、使用される動物数が多いことから、ICHにおいて、ヒトへの安全性を損なうことなくがん原性試験に用いるげっ歯類を2種から1種にすることが検討された（注1）。

化学物質（医薬品を含む）のヒトにおけるがん原性を評価するために実施されるげっ歯類を用いる長期がん原性試験は、現在、批判され、改善を求められている。1970年代の初めから、多くの研究によって、多種多様な実験的手法でげっ歯類に腫瘍を発生させることが可能であることが示されてきた。現在、それらの腫瘍発生のおよ半数は、ヒトへのリスクアセスメントにおいて、ほとんど（あるいは全く）関係のないことが示されている。本ガイドラインでは、がん原性評価に必要な医薬品において従来実施されてきた2種のげっ歯類を用いる長期がん原性試験を実施せずに、がん原性を評価する実験的方法を概説した。

医薬品の用法・用途を考慮すると、長期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、規制当局、製薬企業および社会全般のいずれもが苦慮しているところである。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検索することができる新たな試験を実施する機会を与えることになろう。1つの長期がん原性試験と他の適切な実験的研究から得られたデータを総合的に評価した上で科学的に判断する「科学的根拠の重要度（weight of evidence）」に基づく評価法は、ヒトに対するがん原性評価を向上させるものである。

2. がん原性試験の実施が必要な医薬品（略）

3. がん原性を検索・評価する方法

医薬品のがん原性の検索方法は、遺伝毒性^{5,6}、患者集団、臨床用量¹、動物とヒトにおける薬力学（選択性、用量反応性）³および反復投与毒性試験から得られる知見を考慮し検討される（注4）。さらに、動物（非げっ歯類を含む）を用

いた反復投与毒性試験において、被験物質に、ヒトへのリスク因子として考えられる免疫抑制作用、ホルモン活性などが示唆された場合、このような情報はがん原性評価のための試験を計画する際に考慮すべきである。

これらの情報を基に試験方法を選択する際には、柔軟性と判断力が必要である。発がん過程は複雑であることから、全ての医薬品について、ヒトに対するがん原性を検出できる単一の試験方法はない。

基本的な考え方は1種のげっ歯類を用いる長期がん原性試験に加えて、新たに短・中期in vivo げっ歯類試験系の一つを実施することが骨子となる。この新たな試験系は長期がん原性試験を補足し、長期がん原性試験からは得ることが困難な新たな情報をもたらすものである。

3.1 げっ歯類を用いた長期がん原性試験

3.1.1 動物種の選択

種および系統の選択にあたっては、感染性疾患に対する抵抗性、寿命、自然発生腫瘍の発生頻度、既知がん原性物質に対する感受性等を考慮する。特に動物種については、次に示すような情報を考慮した上で、適切なものとするべきである。

- (1) 薬理作用
- (2) 反復投与毒性
- (3) 代謝^{3,7}
- (4) トキシコキネティクス^{3,7,8}
- (5) 投与経路（例えば通常あまり用いられない経路、すなわち経皮、吸入など）
もしも1種を選ぶのに明らかな根拠がなければ、長期がん原性試験においてはラットを選択することが推奨される（注5）。

なお、同一週齢で、順調に発育した6週齢までの動物を用いることが望ましい。

3.1.2 動物種～3.1.6 用量設定（略）

3.2 がん原性検出のためのin vivo 追加試験

3.2.1 in vivo 追加試験の種類

追加試験としては、以下の(1)ないし(2)が挙げられる（注28参照）。

- (1) 短期・中期in vivo げっ歯類試験系
腫瘍発生を指標にしたin vivo 試験系に注目すべきである。例として、げっ歯類の2段階発がんモデル（イニシエーション・プロモーションモデル）やトランスジェニックげっ歯類 ないし新生児げっ歯類を用いた発がんモデルが挙げられる（注29）。
- (2) もう1種のげっ歯類を用いる長期がん原性試験を実施することも引き続き容認される。

3.2.2 短期・中期in vivo げっ歯類試験系の選択上考慮すべき点

選択した試験系は、科学的根拠の重要度 (weight of evidence) を考慮したがん原性に関する総合評価の有用な情報となるため、その選択には十分な配慮が必要である。試験法の選択理由は記録として残す必要がある。また、その選択は、その時点で利用できる被験物質についての薬力学やヒトとの曝露の違い等の情報あるいはその他の関連する情報に基づくべきである。この根拠には、選択された試験法の長所および短所についての科学的な考察も含む必要がある (注30)。

3.3 メカニズム研究 (略)

4. がん原性の評価 (略)

注1

ラットやマウスを用いるがん原性試験のそれぞれがどのように評価に寄与していたか、またラットあるいはマウス1種のみを用いることがヒトのがん原性リスクアセスメントに必要な情報を欠くことにならないかが、6 団体・規制当局の調査結果に基づいて検討された。これらの調査はInternational Agency for Research on Cancer (IARC), the U.S. Food and Drug Administration (FDA), the U.S. Physicians' Desk Reference, 日本製薬工業協会, the EU European Medicines Evaluation Agency (Committee for Proprietary Medicinal Products; CPMP) およびUK Centre for Medicines Research により行われた。

注2、注3 (略)

注4

細胞形質転換試験 (Cell Transformation Assay) のようなin vitro 試験のデータは、化合物のスクリーニングにおいて有用となり得る。

注5

長期がん原性試験に最適な動物種を選択する際の一般的な考え方

何らかの明確な根拠がない限り、通常の場合、長期がん原性試験で使用する動物種はラットとするいくつかの一般的な考え方がある。

(1) 医薬品のデータベース調査からの情報

ICHにおける日米欧のがん原性試験に関する6種の調査では、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。各調査間では多くの重複例がみられたが、それは結論を導く障害にはならなかった。

解析による主な総合的結論は以下の通りである。

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

の対象になったと判断された事例はほとんどないが、マウスのデータは科学的根拠の重要度 (weight of evidence) を考慮する際、およびげっ歯類2種にがん原性を有する化合物の同定に役立っていた。

- ② 1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、単純な意味で、ラットはマウスよりも発がん感受性が高いといえる。
- ③ 文献引用可能な他の調査と同様に、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った。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、多くのシンポジウムやワークショップで取り上げられている。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ず、しばしば誤まった結論を導く可能性のあることが示されている。

(2) メカニズム研究の可能性

げっ歯類における非遺伝毒性物質の発がんには、種、系統および標的臓器についての高度な特異性が明らかで、用量反応関係において閾値が存在することが特徴である。近年のメカニズム研究により、げっ歯類モデルに特異的な反応とヒトにも生じる可能性のある変化を区別できるようになっている。種や組織特異性についての知見が増えることにより、これらの研究がしばしば進展する。例えば、レセプターの関与する発がんが重要であるとの認識が高くなってきている。これらの研究は、ほとんどの場合ラットでなされており、マウスを用いることは稀である。

(3) 代謝動態

代謝的観点からは、ラットおよびマウスのいずれも、がん原性試験に最適な動物種であるとは思われない。しかし、現在、薬物動態と薬力学の関係が注目されてきており、更に薬物代謝に関わるP-450 アイソザイムに関する知識も急速に進歩している。これらの研究のほとんどすべてがラットとヒトに限られて実施されている。したがって、少なくとも近い将来、代謝に関与するP-450 アイソザイムについての特定の情報が評価において重要である限り、メカニズム研究においてマウスが代謝に関する有用な情報をもたらすことはないであろう。

(4) 実用面

上述の二つの項目に関して、マウスを用いるメカニズム研究が実際的かという問題がある。大きさのみを考えても、同一個体からの一連の採血や顕微的手術 (microsurgery)、カテーテルの挿入、あるいは器官重量測定の際にマウスは極めて不利である。採血のためには動物を屠殺しなければならない場合が多く、マウスをメカニズム研究に用いる場合にはより多くの動物が必要になる。

(5) 一種以上の動物による試験

現在使用可能な多くの短期・中期in vivo げっ歯類試験系はマウスを使用する。がん原性を一種以上の動物により検索する場合、そしてこのことが重要かつ適切と考えるならば、長期がん原性試験には、多くの場合、ラットが用いられるであろう。

(6) 例外

例外的に、メカニズム、代謝あるいはその他の背景から、ラットよりもマウスあるいはその他のげっ歯類の方がヒトにおけるリスク評価のためのがん原性試験に適切な場合もあり得る。そのような場合にも、短期・中期in vivo げっ歯類試験系としてマウスを用いることは容認される。

注6 ～注27 (略)

注28

1 種の短期・中期in vivo げっ歯類試験、長期がん原性試験あるいは遺伝毒性試験の所見やその他の試験成績から、その医薬品が明らかにヒトに対してがん原性を有することが示された場合には、第二のがん原性試験は必ずしも必要ないと思われる。

注29

現在、いくつかの試験法について、がん原性評価における有用性に関する研究が進められている。一般的には、これらの試験法は、ヒトに外挿でき、ヒトに対するリスク評価に応用できると考えられている発がんメカニズムに基づくべきである。さらに、これらは長期がん原性試験を補完し、かつ、がん原性試験から得られることができない新しい情報をもたらすものでなければならない。また、動物数、動物愛護やがん原性評価における全体的な経済性についても考慮されなければならない。これらの基準を満たす代表的な試験法を以下に示す。これらの試験法も今後の情報に基づき見直される可能性がある。

- (1) げっ歯類を用いたイニシエーション・プロモーションモデル：肝がん原物質（および肝発がん修飾物質）を検索するためのラットのイニシエーション・プロモーションモデルは、イニシエーターを用い、その後、被験物質を数週間投与する。もう一つが多臓器発がんモデルは、最大5種類のイニシエーターを投与し、次いで被験物質を数ヵ月間投与する。
- (2) p53+/-欠損モデル、Tg.ACモデル、TgrasH2モデル、XPA欠損モデル等を含むいくつかのトランスジェニックマウスの試験。
- (3) 新生児げっ歯類試験。

注30

追加in vivo 試験を採用する場合、一般的に注29の基準に当てはまるin vivo 試験法が複数あったとしても、それぞれの医薬品に対して全ての試験法が必ずしも同じように適しているとは限らない。以下の項目は、その選択理由として考慮され、示されるべき事項の例である。

- (1) がん原性試験からは得られない有益な新しい知見（有害性の確認やリスク評価）が得られること。
- (2) その医薬品や類薬（構造、作用メカニズム）についての従来知見から導かれる発がん過程に関する疑問に答えられること。これには、例えば、遺伝毒性、細胞増殖性、プロモーター作用、あるいは受容体を介する作用などが含まれる。

- (3) 採用される動物モデルにおける被験物質の代謝が、ヒトに対する発がんリスクの評価に影響を与えるか否かを検討すること。
- (4) ヒトでの曝露に見合う適切な全身ないし局所曝露が可能であること。
- (5) 採用される動物モデルが使用目的に対して広範に検証されていること。ヒトに対するがん原性を検索するための新しいin vivo 試験法の採用にあたっては、その試験法により科学的根拠の重要度 (weight of evidence) を考慮した総合評価が可能かどうかを検討することが重要である。多くの実験的研究が、これらの新しい短期・中期in vivo 試験法の検証のため進行中である(1999年の時点)。これらの研究には、げっ歯類においてがん原性が知られており、その発がんメカニズムが解明されているいくつかの医薬品やヒトに対してはがん原性がないと考えられている物質が用いられている。これらの検証研究の結果が利用出来るようになれば、どの試験系がヒトでのがん原性評価に最も適切かについてのより明確なガイドラインを示すことが可能であろう。