

第 2 回小検討会における主な意見等

1 医薬品におけるがん原性試験

(医薬品医療機器総合機構 小野寺博志氏)

(1) 説明のポイント

- ・ 医薬品の承認申請に必要なデータについては、ICH により日本、EU、米国の共通のルールがつくられ、これを基に日本のルールが定められている。
- ・ このルールにおいて、どのような物質の場合に発がん性試験が必要か、どのような方法で試験を行うか等が決まっており、現在は長期試験と短期・中期試験の併用が認められている。
- ・ 2007 年～2010 年に日本で承認された医薬品 126 品目のうち、発がん性試験の実施は 39 品目、そのうちトランスジェニック動物を用いた試験は計 4 品目。

(2) 質疑応答

①短期・中期発がん性試験の件数が少ないのはなぜか？

→試験の実施時期と承認申請の時期が異なるためであり、直近まで含めれば徐々に増加傾向にあると思われる。また、開発段階で短期・中期試験で陽性の場合、承認申請に至らない場合もあり得る。

②医薬品では発がん性試験が陽性の場合、ヒトへの外挿のため、メカニズム試験をかなり行うのか？

→発がん性試験結果だけでなく、臨床での対象者、使用期間、用量によりリスクを評価するので、メカニズムを完全に解明するとは限らない。

③発がん性試験で 2 種の動物が必要とあるが、例えばラットで陽性の場合であってもマウスをやる必要があるのか？

→片方が陽性であれば、もう一方はやらなくてよい。遺伝毒性の場合も、いずれかの試験で強い陽性であれば、他の試験はやらなくてもよい。

④ラット、マウスで試験が行われた医薬品のうち、マウスのみ発がん性ありのものはどのくらいあるのか？

→現在、解析中。

- ⑤発がん性試験で最高用量のみでがんが出る場合、一定の用量以下であればヒトに使用してもよい、という結論になることが多いのか？
→そのとおり。医薬品の場合は、臨床用量、投与期間、対象者の年齢によっても発がん性の評価が変わってくる。
- ⑥構造活性相関の遺伝毒性や発がん性が強く示唆される場合、そこで医薬品の開発をストップするのか？
→ケースバイケースと思われる。
- ⑦長期試験のデータがなくて、トランスジェニックマウスで陽性の結果が得られたとき、安全用量をどのように見込むのか？
→今までにそのような事例はない。
トランスジェニックマウスで陽性であれば、長期試験を行い、その結果が陰性であればトランスジェニックマウスでなぜ陽性だったのかの解析を行うこととなる。
- ⑧一般環境であれば発がんリスクが10のマイナス5乗、労働環境であれば10のマイナス4乗という一応の目安はあるが、医薬品の場合はどう考えるのか？
→用法・用量と患者の疾患の重篤度で考える。陽性であってもベネフィットがあれば、積極的に評価している。
- ⑨遺伝毒性発がん物質で、トランスジェニックマウスの試験結果に関する情報があれば教えて欲しい。
→遺伝毒性が陽性の場合、発がん性の可能性が高いので、通常の長期試験を行うことが多いと考えられる。

2 「長期発がん性試験の効率化」についての方針（事務局案）

●主な意見

- ①医薬品と同様に、長期試験と短期・中期試験を組み合わせるべき。
- ②労働者の主たる曝露経路は吸入であることから、長期試験だけでなく短期・中期試験についても吸入で行うことが望ましい。
- ③ラットはマウスよりも発がん感受性が高いことから、初めにラットで長期試験を行い、陰性だった場合にマウスの短期・中期試験を行ってはど

うか。

- ④短期・中期試験を導入する場合、データの堅牢性を確保するため、バリデーション実施済みの手法であることが必要。
- ⑤長期試験においてラット、マウスの2種を行ってきたのはヒトへの外挿性を考える意味が込められており、短期・中期試験を組み合わせる場合、長期がラットなら短期・中期はマウス、逆に長期がマウスなら短期・中期はラットで行う。【合意事項】
- ⑥短期・中期試験により空いた期間にスクリーニング法の物質を入れてはどうか。スクリーニング法で陰性の場合に、長期試験をやらなくてよい、と判断するかは要検討。
- ⑦スクリーニング法で陽性の場合、長期試験に進むこととなるが、その結果を待たず、発がん性の疑いのある段階で中間的な行政対応を行う必要がある。
- ⑧短期・中期試験でどのような結果が出た場合に行政対応を行うのか検討が必要。
- ⑨遺伝毒性については、強い陽性、弱い陽性、陰性に分けて評価している。短期・中期試験が陽性の物質についても、その強さを考慮することが考えられる。
- ⑩（ア）短期・中期試験で陽性、長期試験で陰性の結果となった場合にどのように行政対応を行うか、（イ）短期・中期試験で陰性の結果となった場合には長期試験は不要とするか、等については、各物質について専門家の検討により決めざるを得ない。
- ⑪発がん等が見られる用量は、二段階発がんモデルと長期試験でほぼ同じ。場合によっては、二段階発がんモデルの方が低く出る場合もある。
- ⑫ラットの場合、長期試験で発がん性陽性の物質の場合、二段階発がんモデルでもほぼ100%陽性となる。ただし、このモデルでは下垂体、中皮、卵巣（女性性器）については、イニシエーションがかかっていないため検出できない。

- ⑬効率化を本格的に行うのであれば、長期試験は当面保留し、対象物質について一通り短期・中期試験を行ってはどうか。
- ⑭短期・中期試験だけ行うのは時期尚早ではいか。
- ⑮短期・中期試験でデータが得られた物質は、SDS（安全データシート）に掲載して情報として提供することは最小限行うべき。
- ⑯短期・中期試験で陽性、次に長期試験で陽性の場合、長期試験の結果により規制値を設けることとなる。
- ⑰短期・中期試験を導入する場合、テストガイドラインが整備されたものでないと試験の質が担保できず、SDSに記載することが難しくなる。
- ⑱事務局案のスキームで短期・中期試験を行った場合、相当数（多ければ8割程度）の物質が陽性となる推測される。陽性の物質を長期試験の対象とするのか、陰性の物質を長期試験の対象とするかによって、長期試験の立ち位置が変わってくる。

3 「発がん性スクリーニングの迅速化」の論点（事務局素案）

●主な意見

- ①今回の胆管がんの例を見ると、中間代謝物が非常に強い発がん性を有する場合があります。既存の遺伝毒性試験では、中間代謝物についてどの程度カバーできるのか？
- ②エームス試験では、肝臓のS9を加えて代謝活性化させているが、代謝物として何ができるかは確認していない。
- ③化学物質の代謝、体内での動態が、ラットやマウスでの結果をヒトに外挿する上で重要である。
- ④医薬品の場合には、ヒトでの外挿試験の際に代謝物を調べ、ヒト特異的な代謝物があった場合には、これを合成して動物に与えて検討している。工業化学物質の場合、そこまで細かくやることは難しい。
- ⑤非遺伝毒性物質についての見落としが懸念されるが、構造活性相関的にアプローチできるのではないか。

- ⑥食品安全委員会における農薬の審査では、非遺伝毒性の発がん物質は相当数（10 件に 1 件程度）あったと記憶している（→事務局で確認必要）。この場合、マウスの肝臓にがんが出ることが多いが、高用量で出る場合が多い。
- ⑦非遺伝毒性の発がん性物質については、モードオブアクションは推定しやすく、行政対応はしやすいのではないか。
- ⑧資料 3 の別紙で、構造活性相関により「遺伝毒性あり」、「遺伝毒性なし」に分かれる図となっているが、「判断不能」の場合もあるのではないか。
- ⑨構造活性相関はどのプログラムを使うかによって判定精度が異なる。エームス試験については、労働安全衛生法の新規化学物質のデータが 2 万以上あるので、これを活用すれば相当精度のよい検討ができる。また、日本では染色体異常試験のデータもかなりあるので活用すべき。
- ⑩遺伝毒性試験には主なものとしてエームス試験、染色体異常試験、小核試験があるが、どの試験が陽性だったかで違いが出てくる。エームス試験陽性の物質を重視すべき。