



安全性に関するトピックの動向 S1: がん原性試験(見直し)

西川秋佳、小川久美子、野中瑞穂
MHLW/PMDA

Nov 2012 S1 EWG出席者

所属	出席者	立場
BIO	Shawn Heidel	Interested Party
DRA Singapore	Toh Tiong	Expert
EFPIA	Ulrich Deschl	Topic Leader
	Johannes Harleman	Deputy Topic Leader
EFTA	Claudine Faller	Observer
EU	Jan Willem van der Laan	Topic Leader
FDA	Todd Bourcier	Deputy Topic Leader
Health Canada	Celia Lourenco	Observer
JPMA	Shigeru Hisada	Topic Leader
	Toyohiko Aoki	Deputy Topic Leader
MHLW	Akiyoshi Nishikawa	Topic Leader
	Kumiko Ogawa	Deputy Topic Leader
	Mizuho Nonaka	Topic Expert
PhRMA	Frank Sistare	EWG Rapporteur, Topic Leader
	Michael Graziano	Deputy Topic Leader

これまでの大まかな流れ

Retrospectiveな解析 (Sistare *et al.*, 2011など)

↓
一定の要件を満たせばがん原性試験を省略可能

↓
Prospectiveな検証作業が必要

↓
Regulatory notice document (RND)

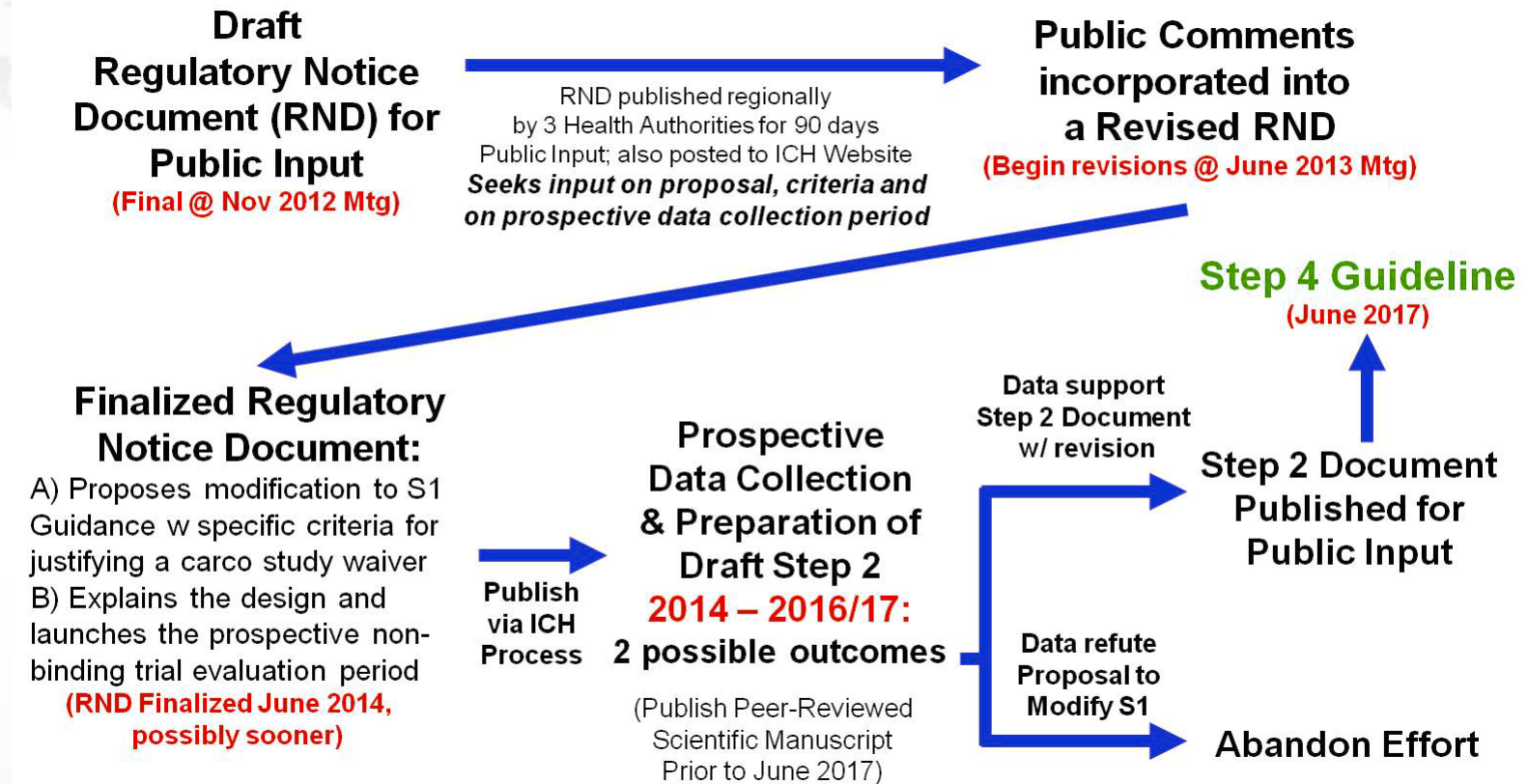
↓
Public input

↓
Carcinogenicity assessment document (CAD)

↓
Step 2

福岡とSan Diegoの間の達成目標 (ステップ 1, 2 & 4の道程)

1) Steering CommitteeからのStep 4へ至る手続きの確認



2) RND (案)及びWoE アプローチを含むAppendix (案) に関する概略の提携

3) 11月のface-to-face EWG 会合前に、RND、WoE及び4種類のCarcinogenicity Assessment Documents (CADs) の草案を完成

1) Public InputのためのAppendix 1 (WoEの要素)を含む RNDの最終化

RNDは、発がん性評価法の変更提案を検証するprospective evaluation periodおよびCADsに含まれるWoE各要素の妥当性について、public inputを求める通知文書。

2) 追加データのレビュー

- 腫瘍発生に及ぼす薬理作用に関するデータベース上の再解析
- 曝露マージンに関するデータベース上の解析
- 2年間ラット試験における新規の非腫瘍性病変の再解析
- ICH S6 ガイダンス (バイオ医薬品) CADsに関するFDAの経験
- 低分子医薬品CADs(案)の代表例のレビュー

RND 記載のカテゴリー分類

カテゴリー	条件	がん原性試験
1	ヒトに対する発がん性ありと予測される場合	ラベルすることにより省略可
2	ヒトに対する発がん性不明と予測される場合	実施する価値あり
3a	ラットに発がん性ありでも、ヒトに外挿できないと予測される場合	実施する価値なし
3b	ラット及びヒトに発がん性なしと予測される場合	省略可

- 当該医薬品の標的及び経路の薬理作用、二次的及び 標的外の薬理作用、標的分布に関するラット及びヒトにおける知見
- 遺伝毒性試験の成績
- ラット反復投与毒性試験の病理組織学的評価
- ラット慢性毒性試験における曝露マージン
- ホルモンかく乱作用の証拠
- 免疫抑制作用
- 特殊な試験及びエンドポイント
- 非げっ歯類毒性試験の成績
- 遺伝子改変マウス試験

腫瘍発生に及ぼす薬理作用に関する再解析 (EU EMA/SWP)

- **Van Oosterhout, Van der Laan, De Waal, Olejniczak, Hilgenfeld, Schmidt, Bass (1997). The utility of Two Rodent species in Carcinogenic Risk Assessment of Pharmaceuticals in Europa. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25, 6-17, 1997**
合計 221 化合物 (うち181はマウス・ラットの試験あり)
- **Contrera, Jacobs, DeGeorge (1997). Carcinogenicity Testing and the Evaluation of Regulatory Requirements for Pharmaceuticals. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25, 130-145, 1997**
合計 282化合物 (うち229 は既承認)

評価したデータベース

Class of compounds	number
CNS	74
Cardiovascular	103
Antiviral	8
Hormonal	11
Metabolic	19
Antimicrobiological	39
Respiratory	28
Immunological and NSAIDs	30
Remaining	58
Total (EU + FDA)	370

解析結果 (1)

Related to pharmacology	No. compounds	positive in rats
Dopamine agonists	4	4 (uterus)
D2-antagonist (PRL-enh)	8	6 (mammary)
Vasodilators	11	7 (kidney)
Ca-antagonists	11	6 (ging hyperpl)
Steroid hormones	11	8 (mam/testes)
Beta-2-agonists	10	6 (mesovarian)
Acid secretion inhibitors	3	2 (stomach)
Corticosteroids	5	5 (various)
Fibrates	4	4 (liver)
Statines	4	4 (forestomach)

解析結果 (2)

Associated with liver pathology	No. compounds	positive in rats
Antiepileptics	14	6
5HT3 agonists	2	1
Anxiolytics (incl. benzos)	21	9
Ca-antagonists	11	6
Antivirals	8	4
Antifungals	7	6

解析結果 (3)

Negative classes	No. compounds	positive in rats
Opiates	5	0
Antidepressants	10	3
Other 5HT related comp	2	0
Remain CNS comp	8	1
Alpha-2 agonists	6	0
ACE-inhibitors	11	2
Beta-blockers	22	2
Alpha-1 blockers	6	2
Antidiabetics (sulphonyl)	11	3
Remain Respiratory	13	3
Antiinflammatory	28	6
H1 antihistamines	17	2

2年間ラット試験における新規の 非腫瘍性病変の再解析(MHLW)

- 2007年～2010年に厚労省で承認された59の医薬品におけるラット2年間がん原性試験について調査した。
- ラット2年間がん原性試験のみで観察された非腫瘍性病変に関連しそうな臨床上的有害影響が認められたが、一例を除いてそれらの有害影響は薬理作用または慢性毒性試験成績から予測可能と考えられた。
- プレガバリンの事例では、ラット2年間がん原性試験における非腫瘍性病変と関連ありそうな臨床上的有害影響が認められた。

医薬品	薬理作用	2年間試験の投与経路	非腫瘍性病変	臨床上の副作用	備考
トルバプタン	バゾプレシン V2-受容体遮断	経口	腎盂拡張, 肝細胞肥大, 胃壊死	腎不全, 悪心, 下痢, 便秘, 肝機能異常	ラット6カ月試験で尿検査異常, 肝機能異常
テリパラチド	上皮小体ホルモン (適応症: 骨粗しょう症)	皮下	慢性進行性腎症 (ラットの加齢性病変)	腎結石, 頻尿, クレアチニン上昇	ラット6カ月試験で腎臓の変化
イルベサルタン	血圧降下	経口	腎臓の慢性炎症, 腎尿細管過形成	腎不全	ラット6カ月試験で傍糸球体装置過形成

6カ月試験の成績で予測可能

医薬品	薬理作用	2年間試験の投与経路	非腫瘍性病変	臨床上の副作用	備考
モメタゾンフランカルボン酸水和物	ステロイド	吸入	白内障, 眼内の炎症, 角膜炎	眼内圧亢進	緑内障 (ステロイドの効果として)
アンブリセンタン	エンドセリン受容体アンタゴニスト	経口	心筋肥大	心不全	ラット6カ月試験で心房肥大
デュタステライド	ジヒドロテストステロン合成阻害剤 (適応症前立腺肥大症)	経口	精巣萎縮・変性	性功能異常	イヌ6カ月試験で精巣と前立腺の萎縮, 精巣上体上皮の空胞変性

薬理作用及び6カ月試験の成績で予測可能

医薬品	薬理作用	2年間試験の投与経路	非腫瘍性病変	臨床上の副作用	備考
合成プロゲステロン; エチニルエストラジオール	ホルモン経口避妊薬	経口	肝臓における色素沈着マクロファージ	肝機能異常	
アログリプチン	適応症: 糖尿病	経口	肝細胞空胞変性	肝機能異常, 黄疸	
リファブチン	抗酸菌症治療薬	経口	皮膚褐色化, 胃粘膜線維化, 筋線維空胞変性	皮膚炎, 胃炎, 筋炎	
エベロリムス	mTOR阻害剤	経口	骨格筋委縮	筋肉痛 (<1%)	

関連性は不明

- **プレガバリンカプセル**
 - ✓ **適応症: 末梢性神経痛**
 - ✓ **4週間、13週間及び52週間のラット反復投与毒性試験において、網膜病変なし**
 - ✓ **ラット2年間がん原性試験においてのみ網膜変性または萎縮**
 - ✓ **本邦の臨床試験において眼に関する副作用(かすみ目等)**
 - ✓ **ただし、眼に対するこれらの影響は、ラット2年間がん原性試験終了前に、臨床試験で気づかれていた。**

2年間ラット試験における非腫瘍性病変のまとめ(FDA)

- 2年間のラットがん原性試験において、重要な新規の非腫瘍性病変が発生する。
- スポンサー及びFDAは、薬理作用、非げっ歯類毒性試験等において、所見を予測できなかった。
- このような事例の頻度は不明であるが、小さそうではある。
- このような事例を回避する明確な方法がない。
- いくつかの事例は見逃されることになる。

CAD記載すべき内容

- **WOEの要素の記載**
- **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）**
- **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**
- **CADが1)2年間ラットがん原性試験の実施、または2)2年間試験の免除申請の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**

2年間ラットがん原性試験結果の 受領後のCADの再評価

- **CADに記載されたWOEに基づく2年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DRA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**

次のステップとタイムライン

- **S1 EWG 規制側代表は、各極において来年2月前にpublic input のためのRNDを公表する。**
- **次回 face-to-face 会合前の2013年6月までに、public commentsを集約する。**
- **RNDの公表前には必要ないが、現在議論中のtopics (非腫瘍性病変やCADs の例示等)を科学雑誌に掲載する。**



RNDに対するコメント、製薬メーカーにとってはCAD提出にご協力をお願いします。