

事務連絡
平成25年12月17日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

「抗がん剤の非臨床薬理試験に関する取りまとめ」の送付について

今般、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に設置されている科学委員会において、別添「抗がん剤の非臨床薬理試験に関する取りまとめ」が取りまとめられましたので、抗がん剤の承認申請資料の作成に際し、参考とするよう、貴管下関係業者に対し周知願います。

なお、本事務連絡の写しを日本製薬団体連合会等の関係団体宛てに送付しますこと、念のため申し添えます。

平成 25 年 11 月 15 日
科学委員会医薬品専門部会
科学委員会バイオ製品専門部会

抗がん剤の非臨床薬理試験に関する取りまとめ

医薬品開発における非臨床薬理試験(効力を裏付ける試験)は、当該医薬品の有効性や作用機序などについて、非臨床レベルで探索的に検討することを目的とする。一方、医薬品の承認審査では、臨床試験結果に基づく有効性評価を基本としつつ、作用機序などからその効力が裏付けられているかどうか(proof-of-concept)の観点から非臨床薬理試験の評価を行っている。このことから、抗がん剤の承認審査時に必要とされる非臨床薬理試験の範囲は、「作用機序」および「適応癌腫に対する有効性」と定められている。

抗がん剤の薬理試験に関する評価ワーキンググループでは、抗がん剤の非臨床薬理試験の現状と承認審査時における評価の考え方、個別化医療の進展を踏まえた抗がん剤開発における非臨床薬理試験の貢献・役割について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)の問題提起に基づき、以下の議論を行った。

1 抗がん剤の非臨床薬理試験の現状と承認審査時における評価の考え方

(1) 適応癌腫に対する有効性に関する非臨床薬理試験の必要性

抗がん剤の第Ⅰ相臨床試験は、通常、標準的な治療法がない各種がん患者を対象としている。このため、第Ⅰ相臨床試験の対象患者全ての癌腫に対する非臨床薬理試験が行われないうまま、臨床試験が行われている実態がある。また、その後の臨床試験においても、第Ⅰ相試験で奏効が認められた癌腫を対象として開発が進められ、当該癌腫に対する非臨床薬理試験が行われずに承認申請に至る場合がある。このような場合、承認申請だけのために適応癌腫に係る非臨床薬理試験を実施することは、合理性に乏しいのではないか、との指摘がある。

そもそも、抗がん剤の非臨床薬理試験では、ヒト腫瘍由来細胞株を用いた *in vitro* 試験、および xenograft 動物を用いた *in vivo* 試験が一般的に行われている。しかしながら、前者については、細胞株の樹立時に生じる選択バイアスに加え、樹立後もなお、継代培養によって細胞の性質が変化する可能性があり、適応癌腫の性質をどこまで反映し

ているか不明な点がある。また、癌腫が同じでも細胞株が異なれば薬剤反応性が異なるため、限られた種類の細胞株のみを用いた非臨床薬理試験の評価には自ずと限界がある。後者においても、腫瘍を皮下移植した免疫不全動物(ヌードマウスなど)を用いた検討結果が、その後の臨床試験結果と一致しない例が見られる。このような問題の改善策として、適応癌腫の病態をより正確に再現する遺伝子改変動物の利用が挙げられるが、薬理試験に利用可能な例は限られている。また、多数の遺伝子異常の蓄積によって悪性形質を獲得した癌腫など、Driver 変異が不在もしくは不明な癌腫においては、その分子病態を再現したモデル動物・細胞を作出することは事実上、困難である。

これらの技術的限界は、非臨床薬理試験が抗がん剤開発に際して不要であることを意味するものではない。しかしながら、すでに臨床試験が実施され、適応癌腫に対する有効性が示されている場合においては、種々の限界がある非臨床薬理試験よりも、ヒト臨床試験の方がより直接的で重要な情報となり得ることが考えられる。以上より、承認申請だけのために適応癌腫に対する有効性に関する非臨床薬理試験を実施する意義は必ずしも高くない場合があると考えられる。

(2)申請資料として公表論文を提出することの可否

我が国では非臨床薬理試験のうち、「作用機序」に関する試験結果については公表論文による提出を許容しているのに対し、「適応癌腫に対する有効性」に関する試験結果については、公表論文ではなく、生データが確保されている等の信頼性が保証された評価資料の提出を要求している。一方、米国および欧州では、非臨床薬理試験は必須の評価資料ではなく、公表論文の提出を認めている。我が国も、当該申請資料として公表論文の提出を許容すべきであろうか。

非臨床薬理試験については、薬事法上、信頼性基準は課せられているものの GLP 基準は課せられていないことを踏まえれば、(1)の適応癌腫に対する有効性に関する非臨床薬理試験実施の意義に照らして、信頼性が保証された評価資料があればその提出を求めることが適切である。一方、公表論文(査読ありに限る)による資料提出でも差し支えない場合もあると考えられるが、公表論文は、申請資料の目的で作成されたものではないため、審査の観点からみて、結果の質や記載情報が不十分なものがあり得ることに留意すべきである。そのような場合、必要に応じて、機構は生データや詳細な試験条件などを申請企業を通じて、研究者に照会できるよう、申請企業が論文の著者である医薬品開発者・医療関係者・研究者と信頼関係を構築する等といった

措置が必要であろう。

(3)非臨床薬理試験の提出すべき資料範囲の変更や申請資料として公表論文の提出を可とした場合の抗がん剤開発に対する影響について

臨床試験で有効性が検証されている状況であれば、承認申請だけのために「適応癌腫に対する有効性」に係る非臨床薬理試験を実施しなくても良いとした場合、抗がん剤開発にどのような影響を与えるか。また、申請資料として公表論文の提出を可とした場合はどうか。

前者については、臨床試験開始前に開発を企図する癌腫の非臨床薬理試験が必要かつ実施可能な状況にもかかわらず、その実施をしなくても良いとするものではないため、今後の抗がん剤開発に与える影響は限定的であると考えられる。

後者については、公表論文の信憑性やデータの信頼性を機構が直接確認することは困難であるため、当然のことながら、医薬品開発者・医療関係者などは、科学的良心に従って試験を実施するとともに、その公表論文の信頼性確保に努めること、当該領域の利益相反のない専門家も活用した科学的整合性を含む審査上の吟味を行うことも併せて一層強く求められる。機構においても、公表論文を活用した承認申請に際しては、自ら多角的に情報を収集・評価できるように努めることが求められる。これにより、国際共同治験を経て開発される抗がん剤において、我が国だけ公表論文での提出が許容されないために承認申請や審査が困難になり、ドラッグラグにつながるといった懸念は解消されるものと期待される。

2 今後の医薬品開発における非臨床薬理試験の役割と期待(個別化医療の進展を踏まえた抗がん剤開発における非臨床薬理試験の貢献・役割)

(1)「Driver 変異」を標的とする抗がん剤開発

近年、Driver 変異を標的とし、コンパニオン診断薬と組み合わせることにより高い有効性が期待できる抗がん剤の開発が進展している。ALK 融合遺伝子は Driver 変異であると認識される一方、一般にどのような遺伝子変異が Driver 変異に該当するかについては明確でない。さらに、Driver 変異を標的とする抗がん剤開発においては、従来型の臓器別の抗がん剤開発を踏襲する必要があるのか、また、どのような非臨床・臨床データを確認しておくべきか、現段階から議論しておくことが必要である。

議論に先立ち、佐谷委員より、次世代シーケンサー(以下、「NGS」)を用いたゲノム解析データに基づくがん治療戦略の変化について、下記を骨子としたレビューがなされ

た。

- NGSを用いたゲノム解析は腫瘍の病因を推定するうえで有用であるが、薬剤の標的となる変異が同定できる頻度は低い。
- ゲノム変異データに、mRNA 発現、遺伝子のコピー数、DNA メチル化などのデータを統合し、どの経路に異常があるかを見出し、それを標的とする戦略がとられるであろう。
- 腫瘍細胞の不均一性によって、異なった経路の活性化によって維持されている細胞が存在する可能性がある。

Driver 変異の候補基準としては、DNA 配列上、一定の頻発性を示す箇所にあること、塩基置換によるミスセンス変異であることなどが提唱されている(がん抑制遺伝子の場合、変異箇所が多様でいずれも失活変異である)。一方、佐谷委員のレビューで示されたような、症例ごとに変異が多種多様である癌腫や、変異の数が多いハイパー変異型の癌腫においては、Driver 変異の特定は困難か、特定できたとしても当該変異に対するがん細胞の依存性が低い可能性が考えられる。これは、*EML4-ALK* 融合遺伝子や *BCR-ABL* 融合遺伝子など、染色体転座によって生じたがん遺伝子が強力な Driver 性を示し、その阻害薬が顕著な制がん効果を発揮するのとは対照的である。そのような、突出した Driver 変異を持たない、もしくは特定できない癌腫にあっては、がん固有のシグナル経路や代謝経路、エピゲノムの変化などが新しい治療標的となるかも知れない。

一方、Driver 変異を標的とする抗がん剤の開発においては、NGS の普及に伴い、従来の臓器別の抗がん剤開発を踏襲する意義が縮小していくものと考えられる。「適応癌腫(臓器)」という考え方にとらわれず、Driver 変異の有無によって適切な患者選択を行うことで、より強固な科学的エビデンスを確保し、開発の効率と成功確率を向上させることができると期待される。そのためにはまず、非臨床薬理試験において、Driver 変異遺伝子を導入した細胞株(もしくは遺伝子改変マウス)を使用し、作用機序に基づいた薬剤の有効性を立証することが必須である。また、Driver 変異に基づく症例分類は、実質的に患者の希少フラクション化を導く傾向があるため、臨床レベルでは変異陽性率や既知 Driver 変異との相互排他性などを事前に把握しておく必要があると考えられる。さらには、コンパニオン診断薬の開発も必須である。

(2) 今後の抗がん剤開発の展望

新たに開発が期待される抗がん剤としては、まず、non-coding RNA のような核酸を

標的とした医薬品が挙げられる。中でも microRNA は近年、C 型肝炎などの治療標的として臨床開発が進んでいるが、そのような疾患標的 microRNA を抑制するアプローチのみならず、microRNA の補充薬や診断バイオマーカーとしての有用性も期待されている。

また、ペプチドワクチンのような細胞性免疫を抗原特異的に賦活化する医薬品や、免疫チェックポイントを解除して腫瘍免疫を賦活化する医薬品の開発が進むものと期待される。後者の例として、抗 CTLA-4 抗体イピリムマブが 2011 年に米国で承認されたのを筆頭に、抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体などの臨床開発が進んでいる。免疫チェックポイント標的薬は、Driver 変異が不明の癌腫にも適用できる可能性がある。

これらの核酸医薬および免疫系標的薬の非臨床薬理試験は、ヒトと被験動物で核酸配列や免疫系が異なるという点を考慮して計画する必要がある(イピリムマブの非臨床薬理試験では、ヒト CTLA-4 トランスジェニックマウスが用いられている)。

以上

<参考> ワーキンググループメンバー及び検討経過

1. ワーキンググループメンバー(敬称略)

- 入村 達郎 聖路加国際メディカルセンター 医療イノベーション部 部長
 - 大津 敦 独立行政法人国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター長
 - 落谷 孝広 独立行政法人国立がん研究センター 分野長
 - 済木 育夫 富山大学 和漢医薬学総合研究所 病態生化学分野 教授
 - 佐谷 秀行 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所遺伝子制御研究部門 教授
 - 清宮 啓之 公益財団法人がん研究会がん化学療法センター分子生物治療研究部 部長
 - 梶村 春彦 浜松医科大学 腫瘍病理学講座 教授
 - 直江 知樹 独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 病院長
- (○: 医薬品専門部会委員)

2. 検討経過

(1)開催日程等

○第一回WG

開催日時・場所:平成 25 年 4 月 23 日 PMDA 会議室 8/9

出席メンバー:入村委員、大津委員、落谷委員、済木委員、佐谷委員、清宮委員、
梶村委員、直江委員 以上 8 名

検討事項:提供された話題を踏まえ討議

話題提供:PMDA 新薬審査第五部「抗がん剤の薬理試験について」

○第二回WG

開催日時・場所:平成 25 年 7 月 9 日 PMDA 会議室 8/9

出席メンバー:入村委員、大津委員、落谷委員、済木委員、佐谷委員、清宮委員、
梶村委員、直江委員 以上 8 名

検討事項:提供された話題を踏まえ討議

話題提供:PMDA 新薬審査第五部「薬理試験の役割、業界へのアンケートについて」
佐谷委員「次世代シーケンサーを用いたゲノム解析」

○第三回WG

開催日時・場所:平成 25 年 10 月 29 日 PMDA 会議室 8/9

出席メンバー:入村委員、大津委員、済木委員、佐谷委員、清宮委員、梶村委員

以上 6 名

検討事項:抗がん剤の薬理試験に関する取りまとめ

委員から話題提供された話題について討議

話題提供:大津委員、済木委員、佐谷委員、清宮委員、梶村委員

「今後議論が期待される話題について」

○医薬品専門部会・バイオ製品専門部会への報告

開催日時・場所:平成 25 年 11 月 15 日 PMDA 会議室1~5

内容:抗がん剤の非臨床薬理試験に関する取りまとめについて審議の上、了承された。

(2)検討結果(WG議事まとめ)に対する反対意見

特になし。