

湘南鎌倉生涯現役の会
平成30年度10月定例会

くすりの安全性を確かめる
発がん性分析法の意義と現状

神奈川県衛生研究所 理化学部
大森 清美

2018.10.14

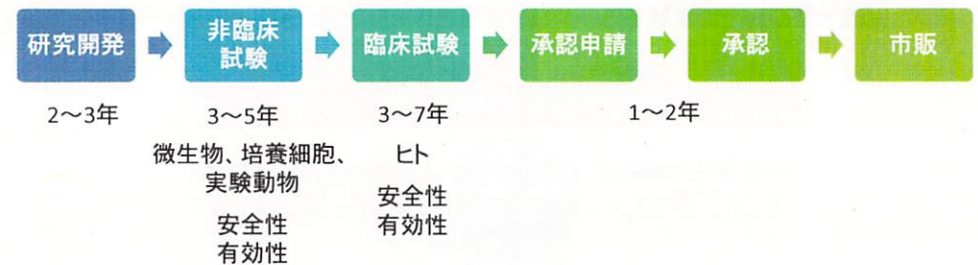
本日の内容

1. 医薬品の開発
2. 新薬の承認
がん原性試験
遺伝毒性試験
3. 最新の発がん性予測試験法
4. 神奈川県の手組み

本日の内容

1. 医薬品の開発
2. 新薬の承認
がん原性試験
遺伝毒性試験
3. 最新の発がん性予測試験法
4. 神奈川県の手組み

医薬品の開発

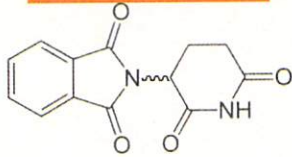


期間: 10~20年
費用: 数百億円
確率: 2~3万分の一

薬害の歴史

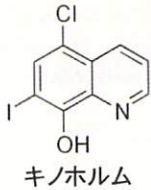
妊婦や小児が安心して
飲む安全無害な薬

サリドマイド



- 1957 • 西ドイツの製薬会社が催眠鎮静薬として開発・発売
- 1961.11 • サリドマイド胎芽症(胎児先天性異常)を世界規模で引き起こしたとされ、各国で販売の中止と回収
- 1962.9 • 日本で販売停止と回収

スモン



- 1900頃 • スイスの製薬会社が外用殺菌薬として開発・販売
- 1953 • 日本国内での製造許可 安全な整腸薬
- 1960代 • スモン患者発生(亜急性性脊髄・視神経・末梢神経障害)
- 1970.8 • 新潟大教授、スモン病発病率との相関関係を発表
- 1970.9 • 日本で販売中止・一部使用見合わせを通告

IARC(国際がん研究機関) 発がん性リスク グループ1 : ヒトに対する発がん性が認められる

名称	用途
アザチオプリン (Azathioprine)	免疫抑制薬
シクロスポリン (Cyclosporin)	免疫抑制薬
ジエチルステルベストール (Diethylstilboestrol)	切迫流産防止薬

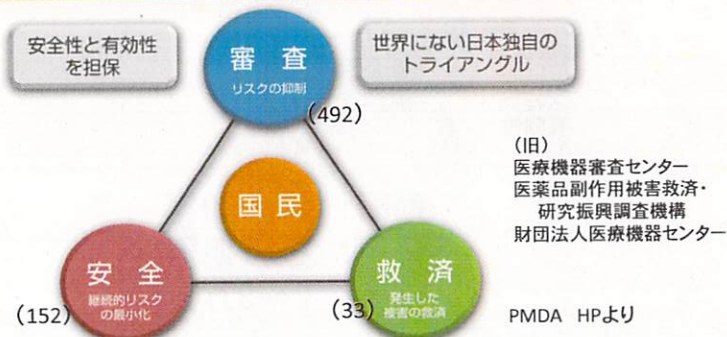
国の対策

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

- ◆ 医薬品などの健康被害救済、承認審査、安全対策の3つの役割を一体として行う世界で唯一の公的機関(H16~)
- ◆ レギュラトリーサイエンスに基づき、より安全でより品質のよい製品をより早く医療現場に届け、医療水準の向上に貢献

セイフティ・トライアングル
~3つの業務による総合的なリスクマネジメント~



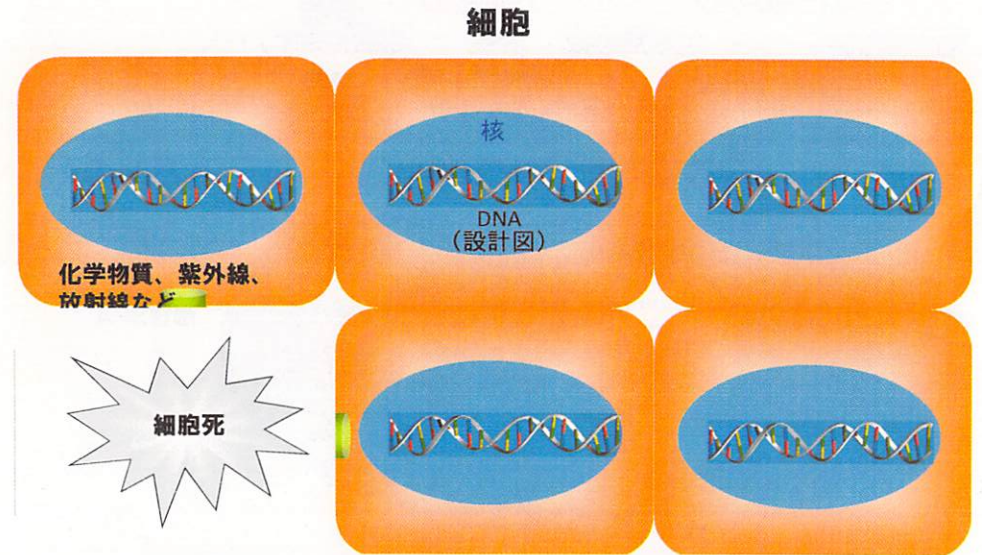
本日の内容

1. 医薬品の開発
2. 新薬の承認
がん原性試験
遺伝毒性試験
3. 最新の発がん性予測試験法
4. 神奈川県での取り組み

新薬の承認審査 安全性 (非臨床に関するガイドライン)

- ICH-S1 **がん原性試験**
- ICH-S2 **遺伝毒性試験**
- ICH-S3 トキシコキネティクスと薬物動態
- ICH-S4 毒性試験
- ICH-S5 生殖発生毒性試験
- ICH-S6 バイオテクノロジー応用医薬品
- ICH-S7 薬理試験
- ICH-S8 免疫毒性試験
- ICH-S9 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価
- ICH-S10 光安全性評価
- ICH-S11 小児用医薬品開発の非臨床試験

正常な細胞とは



『がん』化した細胞とは

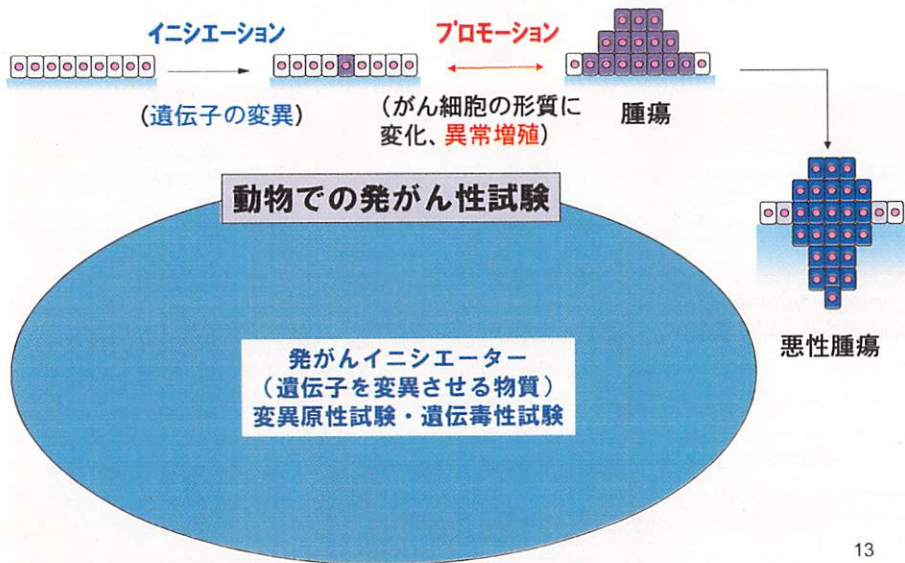
無秩序（異常）な増殖を続ける



化学物質による細胞のがん化



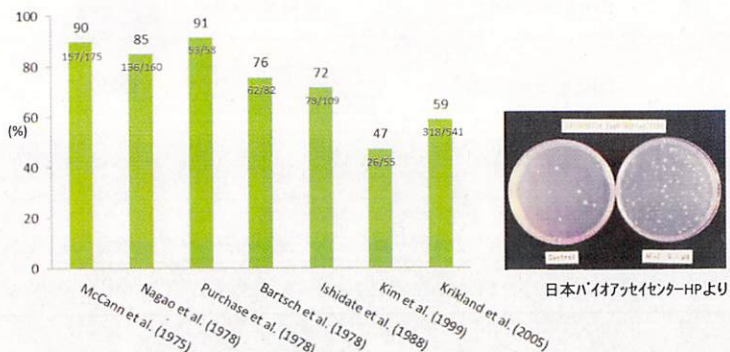
化学物質の発がん性をしらべる方法



OECD/TG 遺伝毒性試験

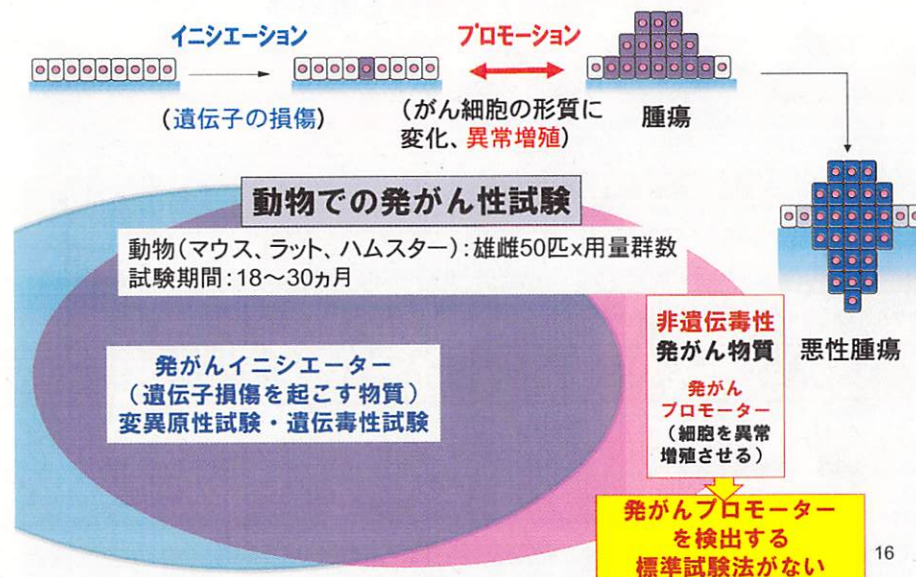
- Ames (エームズ) 試験
- TG471: 細菌復帰突然変異試験 (1997.7.21採択)
 - TG473: 哺乳類のin vitro染色体異常試験 (1997.7.21、2014.9.26採択)
 - TG474: 哺乳類赤血球小核試験 (1997.7.21、2014.9.26採択)
 - TG475: 哺乳類骨髄染色体異常試験 (1997.7.21、2014.9.26採択)
 - TG476: 哺乳類細胞のin vitro遺伝子突然変異試験 (1997.7.21採択)
 - TG477: 遺伝毒性: ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験 (1984.4.4採択)
 - TG478: 遺伝毒性: げっ歯類を用いる優性致死試験 (1984.4.4採択)
 - TG479: 遺伝毒性: 哺乳動物細胞を用いるin vitro姉妹染色分体交換試験 (1986.10.23採択)
 - TG480: 遺伝毒性: 酵母を用いる遺伝子突然変異試験 (1986.10.23採択)
 - TG481: 遺伝毒性: 酵母を用いる体細胞組み換え試験 (1986.10.23採択)
 - TG482: 遺伝毒性: DNA傷害及び修復/哺乳動物細胞を用いるin vitro不定期DNA合成試験 (1986.10.23採択)
 - TG483: 哺乳類の精原細胞を用いる染色体異常試験 (1997.7.21採択)
 - TG484: 遺伝毒性: マウススポットテスト (1986.10.23採択)
 - TG485: 遺伝毒性: マウス転座試験 (1986.10.23採択)
 - TG486: 哺乳類肝細胞を用いるin vivo不定期DNA合成(UDS)試験 (1997.7.21採択)
 - TG487: 哺乳類細胞を用いたin vitro小核試験 ((2010.7.22、2014.9.26採択)
 - TG488: トランスジェニックげっ歯類の体細胞および生殖細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (2011.7.28、2013.7.26採択)
 - TG489: in vivo哺乳類アルカリコメットアッセイ (2014.9.26採択)

遺伝毒性試験 Ames試験による発がん性予測



複数の試験法を組み合わせると検出率を上げる

がん原性試験と予測試験



なぜ発がんプロモーション試験法が必要なのか？

非遺伝毒性発がん物質

1. 従来の遺伝毒性試験では発がん性を予測できない「**非遺伝毒性発がん物質**」がある。
2. 「**非遺伝毒性発がん物質**」の多くは、**発がんプロモーター**である可能性が高い。

多段階発がん

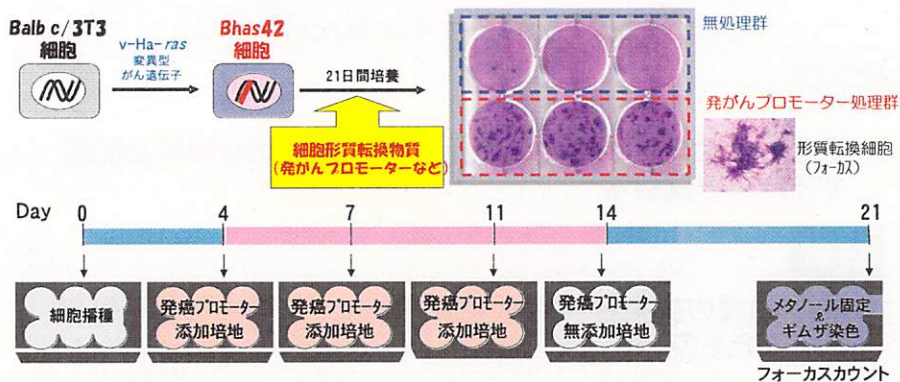
1. 私たちの生活は、多くの**発がんイニシエーター**で囲まれている。
ディーゼル排ガス、たばこ煙、食品加熱生成物など
2. 発がんイニシエーションにおける遺伝子損傷に対して修復機構はあるが、**間違った修復が発がんリスク**を上げる可能性もある。
3. 遺伝子損傷は一度固定すると不可逆である。
4. すなわち、我々の遺伝子は**発がんのイニシエーション段階までを避けられない**実状がある。
5. ならば、**プロモーター**を見つけて**腫瘍形成を阻止**する必要がある。
がんの未病悪化を阻止

本日の内容

1. 医薬品の開発
2. 新薬の承認
がん原性試験
遺伝毒性試験
3. 最新の発がん性予測試験法
4. 神奈川県での取り組み

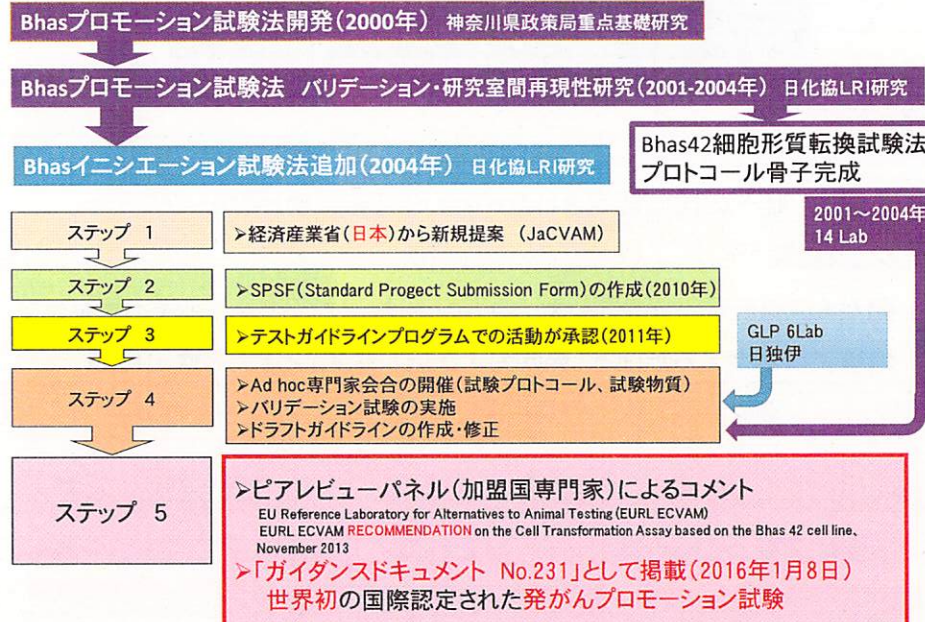
Bhas42細胞形質転換試験 (神奈川県開発 発がんプロモーション試験)

Ohmori et al., Mutation. Research, 557, 191-202 (2004)



- 動物実験等による発がんプロモーション活性および発がん性と相関高い
- 6ウェルプレート1枚で1濃度: **低コスト** (培地、プレート等)、操作が**簡便**
- 特殊な技術・機器は不要: 細胞の継代培養のみ
- 比較的短期間: フォーカス形成試験のなかで**最短**

Bhas42細胞形質転換試験法のOECD国際認定



Unclassified

ENV/JM/MONO(2016)1

Organisation de Coopération et de Développement Économiques
Organisation for Economic Co-operation and Development

08-Jan-2016

English - Or. English

ENVIRONMENT DIRECTORATE
JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND
THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY

GUIDANCE DOCUMENT ON THE IN VITRO **BHAS 42 CELL TRANSFORMATION ASSAY**

Series on Testing & Assessment
No. 231

がん原性試験と予測試験



Bhas 42 cell transformation assay (Bhas 42 CTA) Bhas 42 細胞形質転換試験

特徴

- 世界初、唯一の国際認定されたインビトロ(非動物)発がんプロモーション試験
- 発がんプロモーション試験は、「非遺伝毒性発がん物質」を検出可能
- 培養条件を変えるだけで、発がんイニシエーション活性も検出可能



発がんイニシエーション活性およびプロモーション活性を区別して
検出できる、唯一の国際認定された細胞形質転換試験法

「ガイダンスドキュメント No.231」

化学物質の安全性評価 — 国際標準試験法 —

OECDテストガイドライン(OECD/TG)

目的

- 各国における試験方法の違いをなくし国際的な調和を促進するための試験法

特徴

- 化学物質の安全性評価試験法を国際的に共通なものとして集成的なもの
- 国を越えて異なる試験所でも同等の試験結果が得られる「研究室間再現性」が確認済み
- 化学物質分類の安全性評価において制限なく利用できる試験法(加盟国間でデータの相互受け入れ)

化学物質の安全性評価試験

OECD* テストガイドライン

*OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development (経済協力開発機構)

薬事法
医薬品規制調和
国際会議(ICH)

医薬品

食品衛生法
EFSA
FDA

食品

化学物質の審査及び製造等の
規制に関する法律(化審法)
労働安全衛生法
REACH
EPA

環境・新規化学物質

家庭用品

本日の内容

1. 医薬品の開発
2. 新薬の承認
がん原性試験
遺伝毒性試験
3. 最新の発がん性予測試験法
4. 神奈川県取り組み

神奈川県 政策局 ヘルスケア・ニューフロンティア推進本部事業

発がん性分析法実用化展開事業 (Bhas42細胞形質転換試験法)

- 目標:**
- 生活中的化学物質全般における発がん性の安全性を確保。
 - 創薬活動等における動物実験の低減や基礎シーズの提供。

京浜臨海部ライフイノベーション国際戦略総合特区

神奈川県
ヘルスケア・ニューフロンティア推進本部室
(全体コーディネート)

衛生研究所(研究チーム)
(20年超の活動で当該試験法の開発・確立。
京浜臨海部沿いの公的研究機関と連携
して共同研究を推進。)

【川崎市殿町】
国立医薬品食品衛生研究所
(食品関連、家庭用品関連化学物質の
安全性評価)
神奈川県科学技術アカデミー
(肝代謝を付加した試験法開発)

【横浜市末広】
理化学研究所
(遺伝子レベルでの網羅的解析)

【横浜市福浦】
横浜市立大学 (今後実施予定)
(タンパク質レベルの網羅的解析
腫瘍形成(細胞がん化)の実証)

県全域が国家戦略特区(東京圏)

2016年1月に、当該試験法がOECD国際認定(ガイダンス化:試験法の利用推奨)
⇒今後、メカニズム解析や精度向上等を進め、ガイドライン化(法に基づく規制試験法)を目指す。

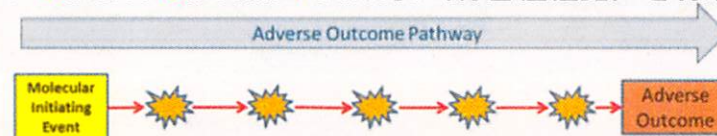
Bhas42細胞形質転換試験 OECDの取り組みへの貢献

非遺伝毒性発がん物質を検出するための試験法と評価法の
統合的アプローチ(メカニズムの解明と試験法の組合せ)

OECD国際会議

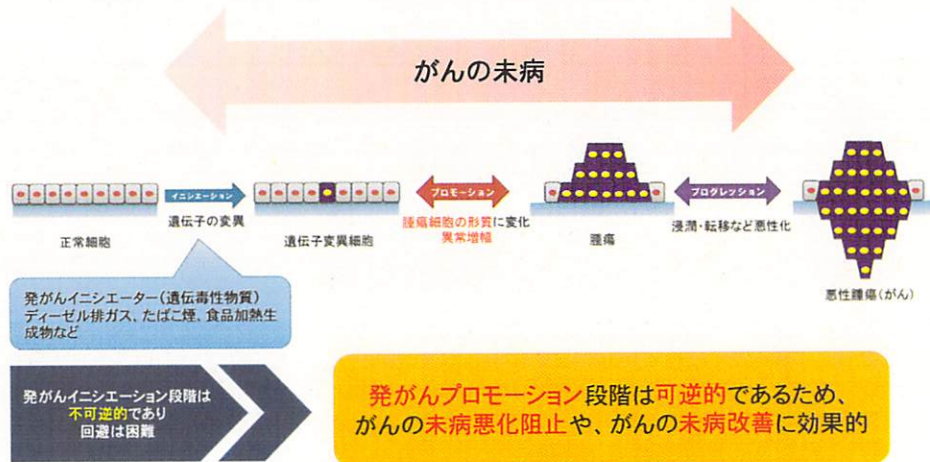
- 1st Meeting: 30-31 March 2016
- 2nd Meeting: 29-30 March 2017
- 3rd Meeting: 25-27 June 2018

AOP: Adverse Outcome Pathways (有害性経路) を明確にする

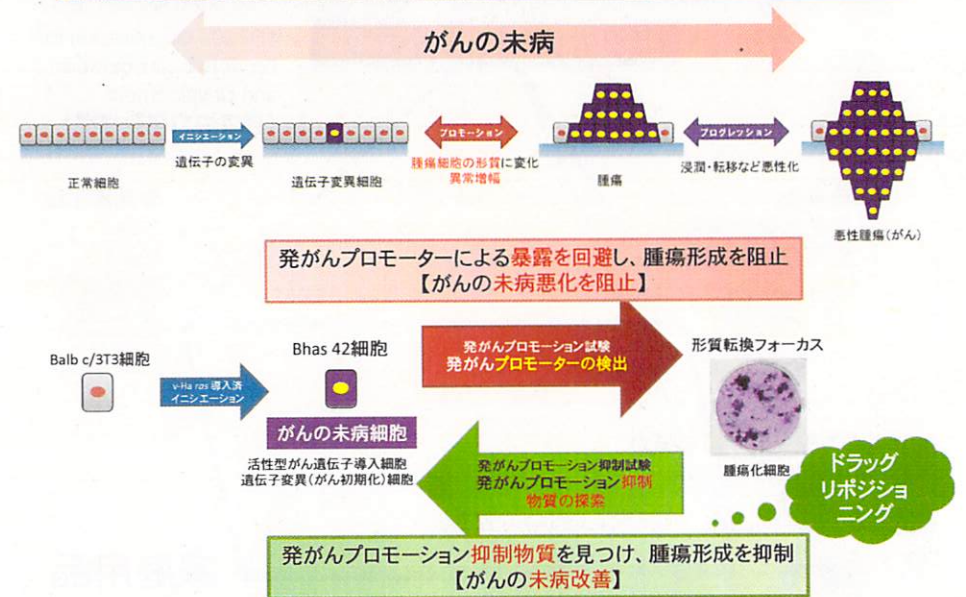


Bhas42細胞形質転換試験(発がんプロモーション試験)
非遺伝毒性発がん物質を特異的に検出できる唯一の国際認定試験法として重視
OECDへの貢献のためにもメカニズム解析は必須

がんの未病



Bhas42細胞形質転換試験法による「がんの未病」改善



Bhas42細胞形質転換試験法による「がんの未病」改善

ドラッグリポジショニングとは？

既存薬再開発とは、既存のある疾患に有効な治療薬から、別の疾患に有効な薬効(抗がん作用など)を見つけ出すこと。

ドラッグリポジショニングに使われる医薬品は、すでにヒトでの安全性や薬物動態の試験が済んでいるため、いくつかの試験をスキップでき、また薬剤の製造方法が確立しているため**開発期間の短縮・研究開発コストを低減**できる。

高騰し続ける**医薬品価格の抑制**が期待される。

OECDテストガイドライン化とがんの未病改善に向けた神奈川県取り組み

ヘルスケア・ニューフロンティア推進本部室 最先端医療産業グループ事業

