資料９－２

評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について②

平成 24 年 11 月 20 日

１．２年間慢性毒性/発がん性併合試験における毒性所見の表の作成方法について

（１）部会から依頼された事項

2 年間慢性毒性/発がん性併合試験においては、これまで、発がん群（104 週投与）と衛星群としての慢性毒性群（52 週投与）で見られた非腫瘍性病変にかかる所見は区別せず、1 つの表にまとめてきたところである。

今般、評価第三部会で審議した剤において、52 週で見られた所見と 104 週で見られた所見が異なっていたことから、どの時期に見られた所見かを表中でわかるようにすべきとの意見が出された。

本件については、幹事会において検討のうえ各部会での統一を図るべきとされ、評価第三部会からの意見として幹事会において検討を依頼する内容とされた。

（２）幹事会における検討結果（平成 23 年 9 月 13 日　第 76 回幹事会）

どのような表とすればわかりやすいか、各部会の毒性関係の専門委員の意見を募り、とりまとめた後に幹事会に報告することとされた。

（３）各部会の毒性の専門委員の意見

【1 つの表にまとめるべき（現行どおり）】

- これまでも、用量相関性や期間依存性、毒性発現の程度や機序などを総合的に判断して最終的に毒性と評価されたものを表に記載しており、内容の異なる 2 つの表をそのまま載せることは読者に誤解や疑念を与えかねない。
- 併合試験における衛星群は動物数が少ない（一般的に n=10～20）ため、1 年間の慢性毒性試験として分離すべきではない（ただし、長期影響を見ることは可能であり、試験自体を否定するものではない）。途中死亡動物をどのように整理するかなど、2 つの表に分けることは技術的にも困難ではないか。
- どちらか一方の時期で認められる所見は表中でその時期を明記すればよい。途中で消失した所見で重要な意味を有する場合には本文中等に記載する。
- 慢性毒性試験と発がん性試験は主たる目的が異なることから、併合試験においてもその目的を達するように試験成績を用いる（衛星群は非腫瘍性病変を含む毒性所見の表の作表に利用、発がん性群は有意な腫瘍の増加が認められた場合にのみ当該腫瘍及び関連する増殖生病変について作表）べき。

【2 つの表に分割すべき】

- 投与量が異なること、調べている所見が異なること、52 週で認められた所見が 104 週で認められなくなることなどの問題を回避する必要がある。
- 52 週までに認められた所見と、それ以後に新たに発現した所見を比較しやすい。
- 慢性毒性所見が 52 週までに検出できるのか、それとも 104 週まで確認しないと不十分なのかといった背景データの集積のためにも表を分割した方がよい。
- 104 週投与群は加齢性病変や腫瘍を含む個体を含む母集団から得られたデータであることを念頭に置いて毒性所見を評価すべき。
- 毒性発現には急性期に発現する病変、慢性期に発現する病変など時期がある。例えば、腫瘍性病変は多くの場合加齢動物に多く出現する。従って、1 年で中間と殺した動物と生涯時期に相当する 2 年間投与した動物の所見は混在させずに記載すべき。

【その他のコメント】

- 専門家が必要と認めた場合には分割してもよいのではないか。
- 52 週と 104 週で著しく所見が異なる場合には分割する。
- 古い試験において 26 週及び 78 週等でも経時的に剖検している場合には、経時的変化を推測するデータとして作表する意義はある。
- 表を分割する場合でも、病理用語の統一等を含めきちんと整合性を取った表とすることが重要。

２．評価の考え方について

農薬専門調査会においては、所見ごとに毒性とするかどうかを判断しているが、今般、剤の評価に当たり、JMPR・EPA 等海外の評価機関の考え方と農薬専門調査会の無毒性量の判断を比較したところ、農薬専門調査会における判断がかなり厳しいものもあることが判明した。

我が国の評価は我が国の考え方に基づいて行われるべきであるが、一方で国際的な整合性をとりうる点については整合性をもった評価を行うべきとの意見が出されたことから、海外の評価機関との考え方の整合性について、幹事会に検討を依頼することとされた。

３．統計検定手法について

（１）用いるべき統計手法について

本来、統計検定は試験設計の際に予め決定しておくべき性質のものであり、後から統計検定を実施することは適切ではないとされている。

しかしながら、適切な評価の実施のために、腫瘍の発生頻度について、統計検定が実施されていない場合、又は統計検定が実施されているがその手法が適切でない場合に、追加資料要求事項として統計検定の実施を求める場合があった。

今般、マウス発がん性試験における肝腫瘍の発生頻度について、Fisher 検定が実施されているが、死亡率が高いことから、生存率を勘案した Peto 検定を実施すべきではないかとの意見が出されたが、Fisher 検定の結果から本剤の肝発がん性に対する評価は可能とされ、追加検定は要求しないこととされたケースがあった。

どのような場合にどのような統計検定結果が必要と考えるか、専門委員間でも意見が異なっていることが想定されることから、統一的な考え方について、幹事会に検討を依頼することとされた。