

される)の長期げっ歯類がん原性試験に加えて、短期あるいは中期の*in vivo*げっ歯類試験系が他の1種のげっ歯類がん原性試験の代替として容認されることになった。それが現行の医薬品のがん原性試験に関するICHガイダンスである。その後、既存のデータセットの分析から、低分子医薬品の毒性データや薬理的知見を評価することによって2年間ラットがん原性試験の結果を予測し、ヒトにおける発がんリスクを推測するために十分な情報が得られる場合があるとの報告がなされた。すなわち、特定の条件を満たす医薬品については、2年間ラットがん原性試験を省略できるとする仮説が立てられている。

本研究では、低分子医薬品のヒトに対する発がんリスクを評価するためのより包括的で統合的な方法を導入し、2年間ラットがん原性試験の実施により発がん性評価に新たな意義が付加される条件を規定することによって、医薬品のげっ歯類がん原性試験に関するICH S1ガイダンスを適切に変更することを目的としている。

B. 研究方法

「開発医薬品の毒性データやその他のデータに加えて、薬理的な標的及び経路等の主薬効薬理に関する知見を評価することによって予想される2年間ラットがん原性試験の結果が、ヒトにおける発がんリスクを予測する上でどの程度意義があるかを推測するために十分な情報が得られる場合がある」との仮説を検証するための前向き検討を実施している。

平成25年8月(本邦訳文は10月)に発出した前向き検討の規制通知文書(Regulatory notice document ; RND)に基づき、2年間ラットがん原性試験の省略に関するがん原性評価文書(Carcinogenicity assessment document ; CAD)の提出を企業に依頼している。対象は、開発中の医薬品で、CAD作成時に2年間ラットがん原性試験の投与期間が18ヵ月を超えていないものとしている。CADには、がん原性に関連があると考えられる証拠の重み付け(Weight of evidence ; WOE)の要素について論じると共に、

1. 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

に関する標的臓器、又は陰性)

2. がん原性試験に関する総合評価及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の実施意義の予測

3. CADが1) 2年間ラットがん原性試験の実施、又は2) 2年間ラットがん原性試験(カテゴリー1化合物についてはあらゆるがん原性試験)の免除申請のどちらを裏付けるかについての明確な記述及び説明と、それぞれの化合物のカテゴリー分類の記載を求めている。

それぞれのカテゴリーは以下のとおりである。

カテゴリー1 :

ヒトにおいて発がん性がある可能性が高いため、製品の添付文書にその旨が明記されることから、2年間ラットがん原性試験、2年間マウスがん原性試験またはトランスジェニックマウスがん原性試験の実施意義はない。

カテゴリー2 :

入手可能な薬理的及び毒性学的データのセットからは、ヒトに対する発がん性を確実に予測することができず、げっ歯類がん原性試験により、ヒトのリスク評価に意義が付加される可能性が高い。これに関して、現行S1Bガイダンスではげっ歯類がん原性試験の選択肢が記載されている。

カテゴリー3a :

ラットにおける発がん機序が既に立証されており、かつ、それがヒトに関連しないことがよく知られていることから、ラットにおいては発がん性があるがヒトにおいては発がん性がない可能性が高いため、2年間ラットがん原性試験の実施意義はない。

カテゴリー3b :

ラット及びヒトにおいて発がん性がない可能性が高いため、2年間ラットがん原性試験は不要である。

3極の企業から匿名化して提出されたCADについては、日本の規制当局においても本研究班のもとで、医薬品医療機器総合機構内に審査事務局を置き、国立医薬品食品衛生研究所内に設置された3名の外部評価委員を含む審査委員会で審査を進める。審査結果については、適宜、他の規制当局と見解について議論を行う。

また、2年間ラットがん原性試験の最終報告書が現行のガイドラインに従って提出された場合は現行の手順に従い、提出が必要なくなっている場合（承認申請の取りやめなどによる）は試験結果をCAD審査委員会にて審査し、CADの再評価を実施する。

CADの再評価は、以下の事項について行う。

- 1) CADに記載されたWOEに基づく2年間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
- 2) 実施されたがん原性試験の総合的な結果と比較して企業及び規制当局が行ったカテゴリ分類が正確であったかどうか
- 3) 腫瘍発生予測と実際の腫瘍発生に差異があり、ヒトの健康上のリスクに影響する場合に、規制にどのようなインパクトを及ぼすか

評価には50件のCADの審査を目標としており、そのうち40%（20件）はカテゴリ3であることが期待されている。

また、CADは機密性が高く、問題点の共有や議論が困難であるため、7件のサンプルCADが本研究班の企業側研究協力者によって作成され、ICH6極でそれぞれ非公式に審査を行い、記載方法の過不足や問題点について電話会議にて討議した。

（倫理面への配慮）

CADは機密性が必要とされるため、審査委員会とは別に事務局を設け、匿名化を確認して審査を実施している。

C. 研究結果

本年度は、ICH6極の電話会議を4回、ICH規制側3極の電話会議を1回実施すると共に、国内のCAD審査会議を7回と班会議を1回実施し問題点の共有と前向き検討の効果的な実施に努めている。

平成27年1月末までに19件（FDAに15件、PMDAに3件、EUに1件）のCADが企業より提出されており、そのうち13件について提出者はカテゴリ3（3a：6件、3b：7件）としている。また、カテゴリ1は1件、カテゴリ2は5件であった。国内

の審査委員会では平成27年1月末現在、17件について審査が終了している。8件については3規制当局間で見解について議論が行われ、当初4件（50%）については規制当局間でカテゴリ分類についての判断が異なったが、協議により同意に達した。提出企業のカテゴリ判断と3規制当局が合意したカテゴリ分類の一致は3件（37.5%）であり、カテゴリ2、3a、3bが各々1件ずつであった。

サンプルCADについて、6極間において非公式ながら議論がなされた。

D. 考察

CADは概ね十分に記載されており、審査可能と考えられたが、3規制当局間の議論により、提出されたCADには、薬理作用に関連する類薬の情報やoff-targetに関する情報が不十分である場合、遺伝毒性試験に関する投与量や曝露量の情報が不十分である場合、反復投与毒性試験に関する投与量や無毒性量の記載、毒性所見の記載が不十分である場合があることが指摘され、電話会議においてCAD提出企業側とも情報共有を行った。

前向き評価に最低限必要なCADを50件と想定しているが、17ヶ月経過して19件の提出に留まっている。ICH S1ガイダンスの見直しには、科学的根拠が必要であり、さらに積極的なCADの提出が望まれる。

E. 結論

19件のCADの審査を実施し、そのうち8件について3規制当局での議論が終了している。現在のところ37.5%（3/8件）について提出企業のカテゴリと3規制当局間で合意されたカテゴリの見解が一致していた。特に2例については、カテゴリ3との判断が一致していた。今後、さらにデータを集積すると共に、どのような場合に2年間ラットがん原性試験の実施意義はないとの一致した見解が得られるのか、さらには、これらの判断と2年間ラットがん原性試験の結果に齟齬がないかを検証することが重要と考えられる。ICH S1ガイダンスの見直しには、科学的根拠が必要であり、今後積極的なCADの提出

が望まれる。

7月，神戸)

F. 健康危惧情報

該当なし。

福田 良：化合物の薬理作用に起因するげっ歯類特異的な腫瘍発生. ワークショップ4 - 医薬品のがん原性評価に対する新たなアプローチ. 第41回日本毒性学会学術年会 (2014年7月，神戸)

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし。

中江 大：ICHの最近の動向. 第21回岐山毒性病理研究会 (2014年10月，岐阜)

2. 学会発表

小川久美子：前がん病変と発がん. ワークショップ4 - 医薬品のがん原性評価に対する新たなアプローチ. 第41回日本毒性学会学術年会 (2014年

H. 知的財産所有権の出願・登録状況

該当なし。

平成26年度厚生労働科学研究費補助金研究
医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係る研究
「がん原性試験に関する研究」

- 西川秋佳(国立医薬品食品衛生研究所) TL
小川久美子(国立医薬品食品衛生研究所) DTL
野中瑞穂(PMDA) TE
中江 大(東京都健康安全研究センター)
小野寺博志(PMDA) 久田茂(あすか製薬) TL
甘粕晃平(PMDA) 青木豊彦(エーザイ、現サンプラネット) DTL
藤田清仁(PMDA) 福田良(武田薬品) TE
務台 衛(田辺三菱製薬)
中村和市(塩野義製薬、現北里大学)

1

がん原性試験に関するガイドライン

- S1A: 医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス (Step4:1995年11月)
- S1B: 医薬品のがん原性を検出するための試験法に関するガイダンス (Step4:1997年7月)
- S1C: 医薬品のがん原性試験の用量設定のガイダンス (2回改訂されており、最新版のStep4:2008年3月)

現在、本邦では S1A/B/C の内容が全て下記の通知に記載されている。
「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」
(平成20年[2008年]11月27日 薬食審査発第1127001号)

2

- がん原性試験が必要となる場合
 - 1) 臨床使用期間(6か月以上にわたって適用される)
 - 2) がん原性が懸念される場合
 - 同種同効医薬品で懸念
 - 構造活性相関
 - 反復投与毒性試験において前がん病変
 - 長期間組織に停滞し局所的組織反応
 - 3) 遺伝毒性

3

- 発がん潜在能を検出する実験的方法
 - 1) げっ歯類を用いた長期がん原性試験 (原則としてラット2年間がん原性試験)
 - 2) *in vivo* におけるがん原性検出のための追加試験
 - イニシエーション・プロモーションモデル
 - トランスジェニックげっ歯類モデル
 - 新生児げっ歯類モデル

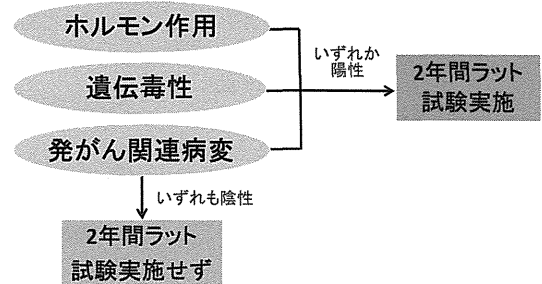
➡ 1)×2種 あるいは 1)+2)
- メカニズム研究
 - 1) 細胞変化(アポトーシス、増殖活性、変異細胞集、細胞間連絡)
 - 2) 生化学的測定値(ホルモン、成長因子、蛋白結合、酵素活性)

4

- 2011年2月
- 製薬企業側からの提案: 将来の状況改善を希望
 - PhRMA: NEG CARCデータベース提示
Sistare et al., Toxicologic Pathology 39: 716-744, 2011
(182の医薬品+86のIARCヒト発がん物質)
 - JPMA:独自のNEG CARCデータベース提示
(64の医薬品)
- レトロスペクティブな解析においては、双方とも、ラット6か月慢性毒性試験、遺伝毒性及びホルモン作用がすべて陰性の場合、
2年間ラットがん原性試験における陰性結果を予測できる確率は約80%と結論。

5

NEG CARC Rat (Negative for Endocrine, Genotoxicity, and Chronic study Associated histopathologic Risk factors for Carcinogenicity in the Rat)



6

PhRMA, JPMA および FDA のデータセット

	TN	FN	TP	FP
PhRMA (n=182)	35%	8%	28%	28%
JPMA (n=64)	32%	5%	37%	26%
FDA (n=51)	29%	4%	45%	22%

	Positive predictivity	Negative predictivity	Error rate for negative predictivity	Sensitivity
	TP/TP+FP	TN/TN+FN	FN/TN+FN	TP/TP+FN
PhRMA	50%	82%	18%	79%
JPMA	58%	87%	13%	88%
FDA	65%	88%	12%	92%

➤ FDA: 独自の 51 化合物のデータベース解析の結果、がん原性の予測性は PhRMA 及び JPMA と同程度

7

経緯	会議	活動
2011年2月	PhRMA	S1Aガイドライン改訂提案
2011年	電話会議	NEG CARC データベース提示
2011年11月	セベリア会議	EWG結成、正式トピック化は時期尚早
2012年2月	電話会議	6団体が正式トピック化に合意
2012年4月		S1 EWG結成が決定
2012年6月	福岡会議	第1回EWG会議 前向き検討の実施に合意 Regulatory notice document (RND) 根拠文書の概要検討
2012年7~10月	電話会議	
2012年11月	サンディエゴ会議	第2回EWG会議 RND案最終化
2013年1月15日		RND案の和訳と公表
~3月15日		パブコメ収集
2013年6月	ブリュッセル会議	第3回EWG会議 パブコメを元にRND改定
2013年8月		RNDをICH文書として発出
2013年10月~		Carcinogenicity assessment document (CAD) 募集、評価開始

8



対象となる開発医薬品

「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」(平成20年11月27日付け薬食審査発第1127001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)において2年間ラットがん原性試験の実施対象となる、開発中の低分子医薬品であり、かつ、2年間ラットがん原性試験が進行中で、CAD提出時点での投与期間が18カ月未満のもの。ただし、日本、米国又はEUのいずれかにおいて臨床試験が実施されている又は実施される予定のものに限る。

また、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について(平成24年3月23日付け薬食審査発0323第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)が適用される医薬品を除く。

9



前向き検討の内容

以下の証拠の重み付け(WOE)要素を考慮してラットがん原性試験結果及び実施の意義、ヒトでの発がんリスクを予測する

- 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
- 非げっ歯類長期試験の成績
- トランスジェニックマウス試験

10



RND 記載のカテゴリー分類

カテゴリー	条件	ラットがん原性試験
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	実施の必要あり
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	実施の価値低い
3b	ラット及びヒトに発がん性なしと予測される場合	実施の価値低い

11



CAD に記載すべき内容

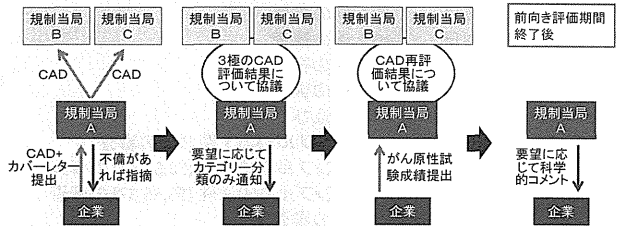
- WOE の要素の記載
- 計画／進行中の2年間ラットがん原性試験について予測される試験結果(陽性／腫瘍発生に対する標的臓器、または陰性)
- がん原性試験に関する総合評価およびヒトに対するリスク評価における2年間ラットがん原性試験結果の実施意義の予測
- CAD が
 - 1) 2年間ラットがん原性試験の実施、または
 - 2) 2年間試験の免除申請のどちらを裏付けるのかについての明確な記述および説明と、それぞれの化合物のカテゴリー分類

12

2年間ラットがん原性試験結果の受領後のCADの再評価

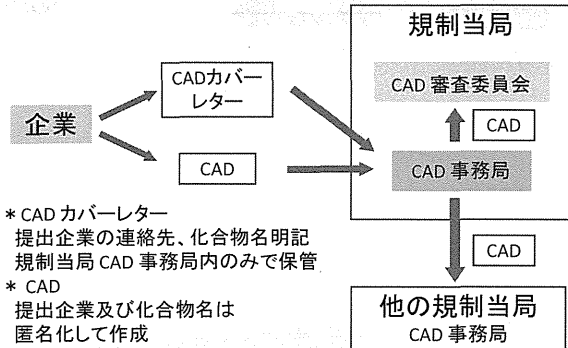
- CADに記載された WOE に基づく2年ラットがん原性試験での腫瘍発生予測と実際の結果を比較し、予測が正確であったかどうか
- 実施されたがん原性試験の総合的な結果と比較して、企業及び各規制当局が行ったカテゴリ分類が正確であったかどうか
- 腫瘍発生予測と実際の腫瘍発生に差異があり、ヒトの健康上のリスクに影響する場合に、規制にどのような影響を及ぼすか

規制当局による前向き (Prospective) 評価の概要



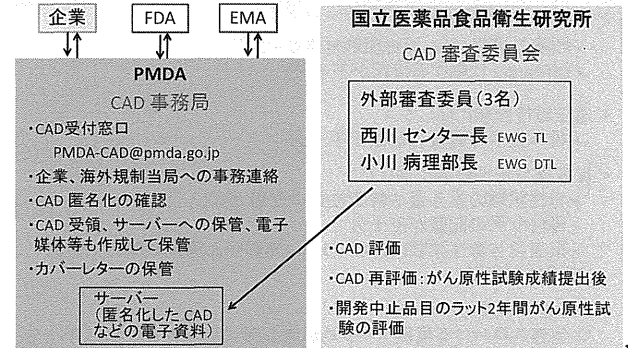
* 規制当局 A、B、C は MHLW/PMDA、FDA 及び EMA のいずれかを指す
 * CAD は、提出企業名及び化合物名は匿名化して企業が作成。
 企業が CAD を提出した規制当局のみが提出企業・化合物名の情報を入手可能

CAD 及び CAD カバーレターの提出について



* CAD カバーレター
 提出企業の連絡先、化合物名明記
 規制当局 CAD 事務局内のみで保管
 * CAD
 提出企業及び化合物名は
 匿名化して作成

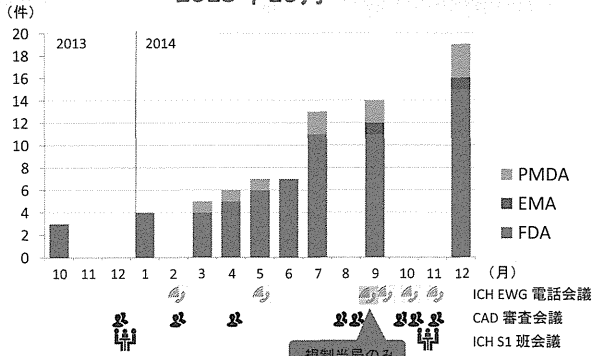
国内における前向き評価体制



外部審査委員 (3名)
 西川 センター長 EWG TL
 小川 病理部長 EWG DTL

・CAD 評価
 ・CAD 再評価: がん原性試験成績提出後
 ・開発中止品目のラット2年間でがん原性試験の評価

CAD 提出状況と EWG 活動 2013年10月～



CAD 提出状況 (2015年1月6日現在)

CAD 提出先の規制当局	CAD の件数	提出企業のカテゴリ分類	CAD の件数
PMDA	3	1	1
FDA	15	2	5
EMA	1	3a	6
合計	19	3b	7
		合計	19

CAD 提出数 19件
 3a, 3bは 13/19件=約68%
 → 当初目標 50件
 → 当初目標 約20件、
 全体の約40%

ICH harmonisation for better health

国内 CAD 審査委員会による CAD 審査

- 2013年12月19日 : CAD 3 件の審査
- 2014年2月26日 : CAD 1 件の審査
- 2014年4月28日 : CAD 2 件の審査
- 2014年8月6日 : CAD 3 件の審査
- 2014年8月29日 : CAD 3 件の審査
- 2014年10月9日 : CAD 2 件及び
JPMA サンプル CAD 1 件 (S1) の審査
- 2014年10月30日 : JPMA サンプル CAD 3 件 (S2,S3,S4) の審査
- 2014年11月13日 : JPMA サンプル CAD 3 件 (S5,S6,S7) の審査
- 2015年1月27日 : CAD 3 件の審査予定

8回の審査会を実施し、
CAD 14件およびサンプル CAD 7件の審査が終了している。
2014年末に提出された CAD 5件について順次審査予定。

ICH harmonisation for better health

規制当局のみの電話会議による CAD 8 件の審査結果に関する議論

2014年9月8日
MHLW/PMDA, FDA, EMA の 3 規制当局のみで電話会議実施

CAD 提出企業の カテゴリー分類	CAD 件数	3 規制当局の カテゴリー分類	CAD 件数
1	0	1	0
2	1	2	6
3a	2	3a	1
3b	5	3b	1

- 4 件の CAD について、3 規制当局間でのカテゴリー分類についての判断が異なったが、電話会議による協議により、3 規制当局のカテゴリー分類の判断について統一された。
- CAD 提出企業カテゴリー判断と 3 規制当局のカテゴリー判断が一致した件数は、3 件。(カテゴリー 2、3a、3b が各々 1 件)

ICH harmonisation for better health

提出された CAD に関する問題点

- <薬理作用に関して>
 - 類薬の情報(がん原性試験結果等)が不十分
 - Off-target に関する情報が不十分
- <遺伝毒性試験に関して>
 - 投与量や曝露量の記載が不十分
- <反復投与毒性試験に関して>
 - 毒性試験の投与量や無毒性量の記載がない
 - 毒性所見の記載が不十分
 - 反復投与毒性試験に基づくラット2年間がん原性試験の用量設定根拠が不明
- <CAD 全体に関して>
 - 考察を裏付ける根拠データや参考文献の記載がない又は不十分

ICH harmonisation for better health

S1 改訂作業の流れと予定

Regulatory Notice Document (RND) 案作成 (2012年11月 サンディエゴ会合)

ICH のWebサイトにて公表各規制当局からパブリックコメント募集のために公表

パブリックコメントを反映した RND 改訂案を作成 (2013年6月ブリュッセル会合)

RND 確定版の発出 (2013年8月)

ICH 文書として公表

前向き評価期間 (2013年10月~2017年予定)
CAD50 以上、(カテゴリー3のCADが20程度)
cf. ラットがん原性試験結果

Step 2 文書の準備

評価結果が改定方針と一致した場合

Step 2 文書をパブリックコメントのため公表 (2018年)

Step 4 ガイドライン (2018年)

評価結果が改定方針と異なった場合

ガイドライン改訂作業中止

(別添 1)

医薬品のげっ歯類がん原性試験の変更 (案)

規制通知文書

要約

げっ歯類がん原性試験に関する現行の ICH S1 ガイダンスの変更が検討されている。この変更の目的は、低分子医薬品のヒトに対する発がんリスクを評価するためのより包括的で統合的な方法を導入すること、及び2年間ラットがん原性試験の実施により発がん性評価に新たな意義が付加される条件を規定することである。この取り組みは、ICH S6(R1)ガイダンスに従うバイオテクノロジー応用医薬品には適用されない。

ICH S1 専門家作業部会 (S1 EWG) による既存データセットの分析から、開発医薬品の毒性データやその他のデータに加えて、薬理学的な標的及び経路等の主薬効薬理に関する知見を評価することによって予想される2年間ラットがん原性試験の結果が、ヒトにおける発がんリスクを予測する上でのどの程度の意義があるのか推測するために十分な情報が得られる場合があると考えられた。これらの情報を検討することにより、特定の条件を満たす開発医薬品については、2年間ラットがん原性試験を実施することなく、ヒトにおける発がんリスクが無視できる程度である、又は逆に発がんリスクをもたらす可能性が高いと結論できるとする仮説が立てられている。将来的には、このような医薬品について、企業が2年間ラットがん原性試験の省略を求める「免除申請 (waiver request)」を行う場合に、その根拠を示すがん原性評価文書 (CAD : Carcinogenicity Assessment Document、以下「CAD」) を医薬品規制当局 (以下「規制当局」という。) に提出することを想定している。CAD には、本文書に示す評価項目によって予測

(別添1)

される開発医薬品の総合的な発がんリスクとともに、2年間ラットがん原性試験の実施が発がん性評価に意義があるか否かの根拠を示すことになる。

ICH S1 ガイダンスの改定を進めるための根拠として、この仮説を前向き (prospective) に評価することが必要である。前向き評価期間を設け、その間に、2年間ラットがん原性試験が進行中または計画されているすべての開発医薬品についての CAD を規制当局に提出するよう企業に強く奨励する。各極の規制当局は提出された CAD を独自に審査し、企業との見解の一致及び各極の規制当局間の見解の一致の程度を調べる。この前向き評価期間中には、2年間ラットがん原性試験の免除申請が許可されることはなく、前向き評価は経験の蓄積と仮説の検証のみを目的としている (ただし後述するように現行 S1A ガイダンスに基づくがん原性試験の免除の可能性はある)。提出された CAD は2年間ラットがん原性試験の結果と比較され、実際の試験結果に対する予測の正確性が評価されることになる。ICH S1 ガイダンスに記載されている低分子医薬品のがん原性評価について現行の枠組みの見直しを検討している S1 EWG の活動にとって、この前向き評価期間の経験は非常に重要であると考えられる。

緒言

問題点

医薬品の発がんリスクの評価方法は、ICH 開始当初からの安全性に関する最初のトピックであった。その主なトピックは、試験実施の必要性 (S1A)、試験に用いるげっ歯類の種の選択基準 (S1B)、試験における用量の選択基準 (S1C(R2)) である。その当時の議論で、ラットおよびマウスを用いたがん原性の生涯試験の妥当性については大いに論じられたが、適切な代替法がない状況で、ヒトでの使用を目的とした医薬品の試験を2種のげっ歯類を用いて行うという基本的な試験方法が大きく変わることはなかった。その後、第2の動物種としての

(別添 1)

マウスを削除する案は十分な支持を得られなかったものの、適切な代替法としてトランスジェニックマウスに 6~9 ヶ月間投与する試験系を導入する道が開かれた (S1B)。

その後の数年間に、多くの資源を費やしてトランスジェニックマウスを用いた試験法の評価が行われた (Pritchard *et al.*, 2003; Cohen *et al.*, 2001)。また、その他のモデルや試験法、特に、3 ヶ月試験または 6 ヶ月試験の結果に基づいてがん原性試験の結果を予測することが可能かについての議論が注目を集めた (Cohen, 2004; Jacobs, 2005)。

この枠組みの中で、米国を拠点とする企業の研究者らは、60 社が所有する市販化合物を対象とした調査を開始し (Reddy *et al.*, 2010)、ラットの病理組織学的検査で陰性 (例 ; いずれの臓器にも過形成の証拠がみられない。) の結果から 2 年間ラットがん原性試験で腫瘍が発生しないことを予測し得る可能性を示した。これは、後述する 13 社が参加するより広範な調査の実施につながった。

歴史的背景

PhRMA が 182 の化合物のデータセットについて実施したこの解析の結論 (Sistare *et al.*, 2011) は、先の論文の結論に一致した。この解析に基づき、ラット 6 ヶ月慢性毒性試験における病理組織学的検査の陰性結果は、遺伝毒性の陰性結果及びホルモン作用の陰性の証拠と合わせて、これらの化合物の 2 年間ラットがん原性試験の陰性結果を 82% の正確さで予測できる、と結論した。これは化合物のおよそ 30~40% に相当する。

これらの結果について規制当局と討議する中で、まず偽陰性の化合物について、また、最終的にはすべての化合物について、化合物の薬理学的特性を考慮すべき

(別添1)

との提案がなされた。EU 規制当局による解析の結果、腫瘍が誘発された化合物の多くで腫瘍発生にその薬力学的作用が関与していると結論された。さらに、肝細胞肥大又は肝臓酵素誘導を伴う一部の化合物は、必ずしも肝臓でなく甲状腺及び精巣で腫瘍を誘発する傾向がみられた。

PhRMA のデータセット解析に加えて、FDA が別の 44 化合物で同様の調査を行い、また JPMA がいずれのデータセットともほとんど重複しない 64 化合物による調査を行った。これらの解析により、陰性予測性に関する先の PhRMA の解析結果と、薬理作用との関連についての EU 規制当局の解析結果が支持された。また、動物種の妥当性に関する ICH S1B 策定当初の議論において、EU (van Oosterhout, *et al.*, 1997) 及び米国 (Contrera, *et al.*, 1997) はラットおよびマウスを用いた生涯投与によるがん原性試験で得られた数百の化合物のデータセットを公表している。EU 規制当局は、化合物の薬理作用及びラットがん原性試験の結果について、これらの公表論文の背景データを用いて解析し、先の PhRMA データベースから得られた結論が十分に確認されたとしている。

データセット解析の結論

各種データセット (PhRMA、FDA、JPMA、および EU + FDA) の後ろ向き (retropective) 解析から、薬理作用、遺伝毒性及び慢性毒性データ (通常は新薬開発の第 2 相終了時に得られる) に基づいて、2 年間ラットがん原性試験が明らかに陰性又は陽性の結果となることが、一定の確実性をもって予測可能と結論づけられた。すなわち、発がんを予測する要素が全くない場合は陰性予測を、その要素がある場合には陽性予測を行うことができる。ただし、その中間には、がん原性試験の結果が十分な確実性をもって予測できない化合物のカテゴリーも残ることになる。

(別添1)

提案

この提案によって開始される検討は、患者の安全性を損なうことなく、医薬品のがん原性評価を改善し、3R（使用動物数の削減／苦痛の軽減／代替法の利用）の原則に従って動物の使用を抑え、医薬品開発リソースの使用を減少させ、ときには市販承認までの時間を短縮することも期待される。上述のデータセットの解析から、特定の医薬品については2年間ラットがん原性試験を行わなくとも発がん性評価を完了できることが示唆されている。これらのデータベースから、ラット6ヵ月慢性毒性試験を含む様々な薬理学的及び毒性学的データを統合することで、その医薬品が以下の3つの主要なカテゴリーのいずれに分類されるかを十分な確実性をもって予測できると言える

- ・カテゴリー1

ヒトにおいて発がん性がある可能性が高いため、製品の添付文書にその旨が明記されることから、2年間ラットがん原性試験、2年間マウスがん原性試験またはトランスジェニックマウスがん原性試験の実施意義はない。

- ・カテゴリー2

入手可能な薬理学的及び毒性学的データのセットからは、ヒトに対する発がん性を確実に予測することができず、げっ歯類がん原性試験により、ヒトのリスク評価に意義が付加される可能性が高い。これに関して、現行S1Bガイダンスではげっ歯類がん原性試験の選択肢が記載されている。

- ・カテゴリー3a

ラットにおける発がん機序が既に立証されており、かつ、それがヒトに関連しないことがよく知られていることから、ラットにおいては発がん性があるがヒトにおいては発がん性がない可能性が高いため、2年間ラットがん原性試験の実施意義はない。

- ・カテゴリー3b

(別添1)

ラット及びヒトにおいて発がん性がない可能性が高いため、2年間ラットがん原性試験は不要である。

カテゴリ3の判定の根拠としてトランスジェニックマウスを用いた試験は、有用と考えられる。ラットがん原性試験のデータがないときでも、ほとんどの場合に2年間マウスがん原性試験またはトランスジェニックマウスがん原性試験のいずれかが必要になると考えられる。

証拠の重み付け（WOE：Weight-of-evidence、以下「WOE」）の要素を策定した（付録1）。前向き評価期間中、企業には2年間ラットがん原性試験の終了前に開発医薬品について可能な範囲でWOEの各要素を評価し、CADにおいて2年間ラットがん原性試験の意義及び必要性を予測して、カテゴリ1、2、3a又は3bに割り当てるように依頼する。企業は2年間ラットがん原性試験の結果が判明する前に、各医薬品について免除相当とすることの適否に関する見解とその正当性を示したCADを規制当局に提出することが奨励される。

前向き評価期間の範囲およびプロセス

目的

前向き評価期間の意図するところは、既存データセットに基づく後ろ向きな解析ではわからなかったICH S1 ガイダンス変更案の重要な側面に対処するための経験を積み、データを収集することである。重要な側面としては、特に、本文書に記述するWOEが2年間ラットがん原性試験の結果と意義をどの程度予測できるか、及びCADで示される論拠に基づいて判断した2年間ラットがん原性試験実施の必要性に関して、規制当局と企業、及び規制当局相互でどの程度見解が一致するのかが挙げられる。

(別添1)

この取り組みは、ICH S6(R1)ガイダンスに従うバイオテクノロジー応用医薬品には適用されない。

企業は、現行の ICH S1A ガイダンスの下で2年間ラットがん原性試験の実施対象となる開発中のすべての医薬品及び2年間ラットがん原性試験が進行中の医薬品について、CADの提出が奨励される。ただし、発がん予測においてバイアスが生じる可能性を最小限にとどめるために、CAD作成時に2年間ラットがん原性試験で投与期間が18ヵ月を超えていないことが重要である。従って、投与開始前または投与開始から12ヵ月以内にCADを作成することが推奨される。CADには、投与開始日との関連が明瞭になるように、その作成日を明記するものとする。前向き評価期間の結果は、その後のICH S1ガイダンスの改定に活用される。前向き評価期間に提出されたCADは規制文書とはみなされず、また標準的ながん原性評価に代わるものともみなされない。

規制当局が2010年以降に受領したげっ歯類がん原性試験報告書の数を解析したところ、50化合物について2年間ラットがん原性データによりCADを評価するという目標の達成には2年間のデータ収集期間が必要と予測される。したがって、バイアスを最小限にとどめ、評価期間の延長を避けてこの取り組みを成功させるには、広く各極から多数の製薬会社が参加してCADを提出し、規制当局が評価することが極めて重要である。全てのカテゴリー分類についてのCAD提出が推奨されるが、現行ガイドラインからの乖離が最も顕著なものは、2年間ラットがん原性試験を省略できるカテゴリー3の化合物と思われることから、規制当局にとっては、カテゴリー3の化合物に関するCADが特に有用と考える。現行のデータセットに基づくと、がん原性試験が行われる化合物の約40%がカテゴリー3に分類されると予想され、前向き評価期間中もこの割合で収集されているか

(別添1)

について定期的に確認されることになる。前向き評価期間終了の公示は ICH ウェブサイトで行う。

この前向き評価期間の対象は2年間ラットがん原性試験にあり、マウスがん原性試験の評価は意図していない。カテゴリ3の化合物では、従来どおり S1B ガイダンスに基づいて第2のげっ歯類動物種を用いたがん原性試験が要求される。

ほとんどの化合物でラットが毒性試験に用いる第1のげっ歯類動物種として選択されるが、化合物によってはマウスを使用した試験のほうが適切な場合もある。しかし、マウス毒性データの予測能に関する評価はまだ試みられておらず、マウスがん原性試験結果の予測に関する意義は不明であることから、マウスがん原性試験の予測性に関しては今回の前向き評価期間の対象とはしない。

提出される CAD の内容

提出される CAD では、付録1に記載する WOE のアプローチを参照して、開発中の医薬品のがん原性が評価される。CAD は、がん原性に関連があると考えられる各要素について論じるものであって、当該医薬品の非臨床プロファイルの一般的な概要を示すものではない。付録1に記載されたすべての要素が必ずしもすべての場合に適用又は利用できるわけではない。

CAD には、付録1の WOE 以外に、以下の重要な要素を含めなければならない (付録2 参照)。

1. 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／腫瘍発生に関する標的臓器、又は陰性)

(別添 1)

2. がん原性試験に関する総合評価及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の実施意義の予測
3. CAD が 1) 2 年間ラットがん原性試験の実施、又は 2) 2 年間ラットがん原性試験 (カテゴリ-1 化合物についてはあらゆるがん原性試験) 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及び説明と、それぞれの化合物のカテゴリ分類

前向き評価期間の目的は、将来の ICH S1 ガイダンスの改定を進める上で適切なデータを得ることである。したがって、この期間内に提出される CAD 自体は、いずれの極においても当該医薬品の開発計画に影響を及ぼすことはない。また、提出によって、実際に 2 年間ラットがん原性試験の免除が許諾されるものでもなく、CAD が当該医薬品の開発計画において、規制上の措置に用いられることもない。この期間におけるがん原性の評価及びげっ歯類を用いた生涯投与試験の必要性に関しては、既存の ICH S1A ガイダンスに従うものとする。なお、現行 S1A ガイダンスの下でも、遺伝毒性が明らかな化合物など、ある種の化合物ではがん原性試験は不要である。

CAD 提出のプロセス

現行の ICH S1 ガイダンス下で 2 年間ラットがん原性試験の実施対象となるすべての開発医薬品、並びに実施中のラットがん原性試験で投与期間が 18 ヶ月以内のものについて、CAD の作成 (電子ファイルとして) が求められる。各規制当局に CAD 審査委員会を設け、企業からの実際の医薬品申請試験データを直接審査する担当者とは別に CAD 審査担当者を任命する。企業には、治験が実施されている極の 1 つの規制当局に、企業及び医薬品の個別情報を記したカバーレターを添えて、匿名化した CAD を電子ファイルとして提出することを要請する (送付先は後述するアドレス参照)。CAD を受理した規制当局 (「一次規制当

(別添1)

局」と称する)のCAD事務局は、企業及び医薬品の個別情報を含むカバーレターを除き、識別コードを割り当てたのち、匿名化したCADの電子ファイルのみを一次規制当局のCAD審査委員会および他の二極の規制当局に送付し、送付の記録を作成する。各規制当局のCAD審査委員会は、コードを付された匿名化CADの記載内容のみに基づいてそれぞれに評価を実施する。したがって、どのCAD審査委員会も企業及び化合物を特定することはできない。CADとそれを提出した企業を関連づけることができるのはCADを受理した一次規制当局の事務局だけである。

提出されたCADの一般的な内容に関して、評価を行うために不十分な点があれば、一次規制当局からその事務局を通じて遅滞なく当該企業に提示される。企業からの要求があれば、各規制当局のCAD審査委員会が判断したCADに対するカテゴリー分類は、2年間ラットがん原性試験結果の提出時まで企業にフィードバックされる。前向き評価期間の終了時には、企業から要求されれば、それぞれのCADに対する科学的審査を要約した追加的なフィードバックを機密情報扱いで個別に企業に提供することも可能である。

ラットがん原性試験結果の提出プロセス

企業は、現行の各極の規制ガイドラインに従って該当する規制当局に2年間ラットがん原性試験の最終報告書を提出するものとする。がん原性試験の規制当局による審査は現行の各極の手順に従う。CADは匿名化文書として審査されるため、CAD審査委員会のメンバーが、該当する2年間ラットがん原性試験報告の科学的協議に関与したとしても、その場合に生じうるバイアスは排除される。企業は、ラットがん原性試験報告書を規制当局に提出したことを連絡する電子メールに、匿名化したがん原性試験結果の要約報告書の電子ファイルを添付して、CADを提出した一次規制当局のCAD審査委員会の事務局に送付する(後述する

(別添 1)

アドレス参照)。そのメールを受領した一次規制当局の CAD 審査委員会事務局は、企業からの匿名化要約報告書に対応する CAD コードを付して、2 年間ラットがん原性試験報告書を受領しない他の 2 極の規制当局に送付する。

2 年間ラットがん原性試験の提出がすでに規制上必要なくなっている場合（医薬品製造販売承認申請の取り止めなど）でも、企業は試験報告書または試験結果の要約報告書を一次規制当局の CAD 審査委員会に直接提出することができる（後述するアドレス宛て）。このような場合、一次規制当局の CAD 審査委員会はその最終報告書／要約報告書を直接審査し、一次規制当局による試験結果の解釈と共に企業が作成したコード付きの匿名化要約報告書を他の二極の規制当局に提供する。前向き評価期間の円滑な完了のため、製造販売承認申請の時期に関わりなく、たとえ当該医薬品の開発計画が打ち切りになった場合でも、試験結果が得られたならば試験報告書を提出するよう企業に奨励する。

CAD 及び試験結果の評価

2 年間ラットがん原性試験結果を受領する前に定期的に規制当局のみによる会議が開催され、規制当局と企業、及び規制当局間におけるカテゴリー分類の一致度を評価する。これらの会議により規制当局間の見解の一致を図るよう努力し、その結果を記録する。これらの会議を通して規制当局が化合物や企業に関する情報を明らかにすることはない。

CAD に対応する 2 年間ラットがん原性試験の規制当局による審査結果の受領後に、以下の 3 つの事項のそれぞれについて CAD の再評価を行う。

1. CAD に記載された WOE に基づく 2 年間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

(別添1)

2. 実施されたがん原性試験の総合的な結果と比較して企業及び規制当局が行ったカテゴリー分類が正確であったかどうか
3. 腫瘍発生予測と実際の腫瘍発生に差異があり、ヒトの健康上のリスクに影響する場合に、規制にどのようなインパクトを及ぼすか

化合物のカテゴリー3への誤ったクラス分けによる安全上の懸念を最小限にとどめるため、上記の項目「3」の事項を重点的に評価する。

各極規制当局は、化合物名に加えて、上記の項目について独立した分析を行うにあたり、化合物の機密を保持する。ICH S1 EWGでは、各カテゴリー（1、2、3a、3b）に分類される化合物の割合および企業参加の状況について定期的に確認する。前向き評価期間の最終結果はS1 EWGにおいて検討され、現行のICH S1ガイダンスの改定のために情報提供される。前向き評価期間の経験及び結論について、査読制の毒性関連学雑誌での公表を予定している。

CAD 及び要約試験報告書提出用の規制当局アドレス

CAD 及び最終要約試験報告書は、上記要領で下記の適切な規制当局のアドレス宛に適宜提出される。

EMA:EMA-CAD@ema.europa.eu

FDA:FDA-CAD@fda.hhs.gov

PMDA:PMDA-CAD@pmda.go.jp

注

2年間ラットがん原性試験を省略することによって見過ごされる腫瘍発生以外の毒性情報が2年間ラットがん原性試験から得られる可能性がある。しかし本文

(別添 1)

書及び前向き評価期間では、腫瘍所見の予測のみに基づく 2 年間ラットがん原性試験の必要性の検討に焦点を絞っている。2 年間ラットがん原性試験でのみ発生する非腫瘍性病変の調査を考察評価したところ、この問題により 2 年間ラットがん原性試験の省略に関する今回の WOE アプローチが制限されるものではないことが判明した。

References

Cohen SM. (2004) Human Carcinogenic Risk Evaluation: An Alternative Approach to the Two-Year Rodent Bioassay. *Toxicol.Sci.* 80, 225-229.

Cohen SM, Robinson D, MacDonald J. (2001) Alternative Models for Carcinogenicity Testing. *Toxicol.Sci.* 64, 14-19.

Contrera JF, Jacobs AC, DeGeorge JJ. (1997) Carcinogenicity Testing and the Evaluation of Regulatory Requirements for Pharmaceuticals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 25, 130-145.

Cook JC, Klienefelter GR, Hardisty JF, Sharpe RM, Foster PMD. (1999) Rodent Leydig cell tumorigenesis: a review of the physiology, pathology, mechanisms and relevance to humans. *Crit. Rev. Toxicol.* 29, 169-261.

Jacobs, A. (2005) Prediction of 2-Year Carcinogenicity Study Results for Pharmaceutical Products: How Are We Doing? *Toxicol.Sci.* 88, 18-23.

McClain RM. (1989) The significance of hepatic microsomal enzyme induction and altered thyroid function in rats: implications for thyroid gland neoplasia. *Toxicol.Pathol.* 17, 294-306.

Pritchard JB, French JE, Davis BJ, Haseman JK. (2003) The Role of Transgenic Mouse Models in Carcinogen Identification. *Environ.Health. Perspect.* 111, 444-454.

Reddy MV, Sistare FD, Christensen JS, DeLuca JG, Wollenberg GK, DeGeorge JJ. (2010) An Evaluation of Chronic 6- and 12-Month Rat Toxicology Studies as Predictors of 2-Year Tumor Outcome. *Vet.Pathol.* 47, 614-629.