

モニタリングの活動は重要性を増しており、継続的な取り組みにより評価基準も明確化されつつあり、一定の成果も得られている。日本をはじめ各地域における要件と国際的整合性との調和、医薬品規制情報と国際規格との調整等の取り組みが、知識と経験の積み重ねにより向上し、医薬品規制情報ハーモナイゼーションの推進に貢献していると考えられ、国内からの積極的な参加と情報発信がますます重要となっている。

#### E. 健康危険情報

該当なし

#### F. 研究発表

(研究代表者 西川秋佳)

- 1) Akagi JI, Toyoda T, Cho YM, Mizuta Y, Nohmi T, Nishikawa A, Ogawa K.  
Validation study of the combined repeated-dose toxicity and genotoxicity assay using *gpt* delta rats. *Cancer Sci.* in press.

- 2) Matsushita K, Ishii Y, Takasu S, Kuroda K, Kijima A, Tsuchiya T, Kawaguchi H, Miyoshi N, Nohmi T, Ogawa K, Nishikawa A, Umemura T. A medium-term *gpt* delta rat model as an *in vivo* system for analysis of renal carcinogenesis and the underlying mode of action. *Exp Toxicol Pathol.* 2015; 67(1): 31-39.

- 3) Matsushita K, Kuroda K, Ishii Y, Takasu S, Kijima A, Kawaguchi H, Miyoshi N, Nohmi T, Ogawa K, Nishikawa A, Umemura T. Improvement and validation of a medium-term *gpt* delta rat model for predicting chemical carcinogenicity and underlying mode of action. *Exp Toxicol Pathol.* 2014; 66(7): 313-321.

(研究分担者) 各分担研究報告書を参照。

#### G. 知的所有権の取得状況

該当なし

## 【Ⅱ. 分担研究報告書】

## 厚生労働科学研究費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業）

平成25～平成26年度分担研究報告書

### －がん原性試験に関する研究－

研究分担者：西川 秋佳（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター）

小川久美子（国立医薬品食品衛生研究所 病理部）

研究協力者：中江 大（東京都健康安全研究センター）

野中 瑞穂（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）

小野寺博志（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）

甘粕 晃平（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）

藤田 清仁（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）

久田 茂（あすか製薬株式会社、日本製薬工業会）

青木 豊彦（エーザイ株式会社、現サン普拉ネット、日本製薬工業会）

福田 良（武田薬品工業株式会社、日本製薬工業会）

務台 衛（田辺三菱製薬株式会社、日本製薬工業会）

アドバイザー：中村 和市（塩野義製薬株式会社、日本製薬工業会、現北里大学）

オブザーバー：笛木 修（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）

#### 研究要旨

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の妥当性を検討するため、平成24年6月のICH福岡会議においてS1ガイダンス見直しに関する前向き検討の実施が合意された。平成24年11月のICHサンディエゴ会議においてその規制通知文書（Regulatory notice document；RND）案を作成し、パブリックコメントを経て、平成25年6月のICHブリュッセル会議において改訂作業を開始し、平成25年8月にRNDを最終化、本邦訳文は10月に発出した。現在、RNDの内容に基づいて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）の募集と審査を実施中である。これまでに、19件のCADが提出されており、そのうち13件について提出者はカテゴリ3としている。国内の審査委員会では17件について審査が終了している。また現在のところ、3規制当局が合意したカテゴリと提出者のカテゴリとの一致は3/8（37.5%）であり、規制当局間のカテゴリの一致は4/8（50%）であった。今後、この前向き検討を通じて、ラット長期がん原性試験を省略できるとする科学的重みづけの妥当性を検証した上で、ラット長期がん原性試験の見直しについて検討する。

キーワード：がん原性試験、非臨床安全性試験、試験法ガイドライン、国際標準化

#### A. 研究目的

化学物質の評価において、発がん性は最も懸念すべき有害影響の一つである。そのため、実験動物に

よる発がん性評価は、ラットおよびマウスの長期がん原性試験に基づいて実施されており、医薬品を除く農薬、食品添加物等の発がん性評価では現在まで

その方針が踏襲されている。医薬品についても、従来のICH3極における発がん性評価のための行政上の要求は、通常ラットとマウスの2種のげっ歯類を用いる長期のがん原性試験を実施することと規定されていた。しかし、これらの試験には費用がかかりすぎることや多くの動物が用いられていることから、1990年代当初のICHにおいて、ヒトへの安全性を損なうことなく2種のがん原性試験を1種にすることが可能か検討された。その結果、原則として1種（明らかな根拠がなければラットを選択することが推奨される）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学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24年6月のICH福岡会議で第1回専門家会合

がもたれ、Step 1に向けて、主としてラット2年間がん原性試験を省略できるか判断するための証拠の重み付け（Weight-of-evidence : WOE）についての討議がなされた。続いて、平成24年11月のICHサンディエゴ会議での第2回専門家会合では、prospectiveな検証作業を実施するための「規制通知文書（案）」を作成した後、パブリックコメントを集約して、平成25年6月のICHブリュッセル会議で「規制通知文書（案）」の改訂作業を開始し、同年8月に最終化した。同年10月に本邦訳文が発出され、prospectiveな検証が開始された。prospectiveな検証作業を実施するとともに、並行してStep 2文書の草案作成を予定している。現時点においては、2017年11月にStep 2文書、2018年11月にStep 4文書を完成する見込みとなっている。

現在、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で投与期間が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-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-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-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

RNDの発出以降、ICH6極の電話会議を5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9回と班会議を2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では、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必要はなく、また、RND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または利用できるわけではないとされている。

提出された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

ICH S1 EWGにおいて、げっ歯類（特にラット）を用いる長期がん原性試験についての見直し作業が実施されている。今回の見直しは、医薬品の薬理作用および実験動物に対するがん原性の有無を予測し、予測が困難またはできない場合にのみ、長期のがん原性試験を実施する意義があるという基本理念に立脚している。この基本理念は、いくつかのデータベースの詳細な解析に基づいているが、あくまでもretrospectiveな検討であるため、平成25年8月（本邦訳文は10月）に発出されたRNDに沿って、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の妥当性を前向きに検討する作業が実施されている。

平成27年1月末までに、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ーと3規制当局間で合意された

カテゴリーの見解が一致していた。特に2例については、カテゴリー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。

## F. 健康危惧情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

西川秋佳：安全性等に関するトピックの動向。ICH S1A Informal Working Group Meetingの進捗状況。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，43，726-731，2012。

西川秋佳，小川久美子，中江大，三森国敏：医薬品のがん原性試験の歴史と課題。レギュラトリーサイエンス学会誌，3，165-173，2013。

西川秋佳，野中瑞穂，小川久美子：安全性に関するトピックの動向－S1がん原性試験（見直し）。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，44，939-945，2013

### 2. 学会発表

西川秋佳，野中瑞穂，小川久美子：ICH S1の最新動向。シンポジウム8－慢性毒性試験結果からの発がん性予測。第39回日本毒性学会学術年会（2012年7月，仙台）

久田茂，澤田繁樹，工藤哲，和籐英司，熊澤俊彦，森山賢二，三島雅之，笠原義典，鬼頭耀子，井上健司，青木豊彦，中村和希：医薬品のラットにおけるがん原性陰性の予測性に関するデータ調査。第39回日本毒性学会学術年会（2012年7月，仙台）

野中瑞穂，小川久美子，小野寺博志，中江大，西川秋佳：医薬品のがん原性評価の方法について－ICH S1 EWGにおける検討内容．第29回日本毒性病理学会学術集会（2013年1月，つくば）

野中瑞穂，小川久美子，小野寺博志，中江大，西川秋佳：医薬品のがん原性の評価方法変更の提案について－ICH S1 EWGにおける検討内容．第40回日本毒性学会学術年会（2013年6月，千葉）

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7月，神戸）

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）

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）

H. 知的財産所有権の出願・登録状況（予定も含む）  
該当なし。

(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ヵ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ヵ月試験または6ヵ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ヵ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に、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。

カテゴリー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、カテゴリー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ー分類

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)。そのメールを受理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審査委員会がその最終報告書／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](mailto:EMA-CAD@ema.europa.eu)

FDA:[FDA-CAD@fda.hhs.gov](mailto:FDA-CAD@fda.hhs.gov)

PMDA:[PMDA-CAD@pmda.go.jp](mailto: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 JKl. (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.