

1 医薬品のげっ歯類がん原性試験の変更（案）

2 - 意見募集に関する規制通知

3
4 要約

5
6 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
7 討されている。この変更案の目的は、低分子医薬品のヒトに対する発
8 がんリスクを評価するためのより包括的で総合的な方法を導入すること、及び 2 年間げっ歯類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。

9
10
11
12 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
13 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
14 標的や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、2
15 年間げっ歯類がん原性試験の結果を予測し、2 年間げっ歯類がん原性
16 試験の結果がヒトにおける発がんリスクを評価する上でどの程度の意
17 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
18 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
19 発医薬品については、2 年間げっ歯類がん原性試験を実施することな
20 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
21 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
22 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 年間げ
23 っ歯類がん原性試験の省略を求める「免除申請（waiver request）」を
24 行う場合に、その根拠を示すがん原性評価文書（CAD : Carcinogenicity
25 Assessment Document）を医薬品規制当局（以下「規制当局」という。）
26 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
27 よって予測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
28 間げっ歯類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
29 根拠を示すことになる。

30
31 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
32 向き（prospective）に評価することが必要である。前向き評価期間を
33 設け、その間に、2 年間げっ歯類がん原性試験が進行中または計画さ
34 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こ
35 とを企業に求める。各極の規制当局は提出された CAD を独自に審査

36 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
37 調べる。この前向き評価期間中には、2年間げっ歯類がん原性試験の
38 免除申請が許可されることはなく、前向き評価期間は経験の蓄積と仮
39 説の検証のみを目的としている。提出された CAD は実施した2年間げ
40 っ歯類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
41 の正確性及び適切性が評価されることになる。ICH S1 ガイダンスに記
42 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
43 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
44 経験は非常に重要であると考えられる。がん原性評価法の変更案に関
45 して、この新たな方法を検証するための前向き評価期間及び CAD への
46 記載が提案されている証拠の重み付け（WOE：weight-of-evidence）と
47 して考慮すべき要素に関して、パブリックコメントを求めるものとし
48 る。

49
50

51 緒言

52

53

問題点

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

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を選択基準（S1B）、試験に
おける最高用量の選択基準（S1C）である。その当時の議論で、ラッ
ト及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種類のげっ歯類を用いて行うという基本的な試験
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（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）。

72 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
73 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
74 トの病理組織学検査で陰性 (いずれの臓器にも過形成の証拠がみられ
75 ない。) の結果から 2 年間がん原性試験で腫瘍が発生しないことを予
76 測し得る可能性を示した。これは、13 社が参加するより広範な調査の
77 実施につながった。

78 歴史的背景

79
80 2011 年に、がん原性試験の結果に関するデータベース解析の結果が
81 PhRMA より発表され (Sistare et al, 2011)、先の論文の結論が確認さ
82 れた。すなわち、182 の化合物のデータセットを元に、ラット慢性毒
83 性試験によ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
84 びホルモン作用の陰性の証拠とあわせて、これらの化合物の 2 年間げ
85 っ歯類がん原性試験の陰性結果を予測する上で有用であると結論した。
86 これは化合物全体のおよそ 30~40%に相当する。

87
88 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
89 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
90 理学的特性を考慮するべきとの提案がなされた。EU 規制当局が分析を
91 行った結果、腫瘍が発生した化合物の多くは、その薬力学的作用に関
92 連してこれらの腫瘍を誘発すると結論された。さらに、肝細胞肥大又
93 は肝酵素誘導を伴う一部の化合物は、肝臓だけでなく甲状腺及び精巢
94 でも腫瘍を誘発する傾向がみられた。

95
96 PhRMA のデータセットに加えて、FDA 及び JPMA も、PhRMA とは
97 異なる 50 及び 64 の化合物で同様の調査を行った。これらのデータセ
98 ットにおいて、陰性予測性に関する先の PhRMA の解析結果と、薬理
99 作用との関連に関する EU の解析結果が支持された。また、動物種の
100 妥当性に関する ICH S1B 策定当初の議論において、EU (van
101 Oosterhout, et al 1997) 及び米国 (Contrera, et al 1997) はラット及びマ
102 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
103 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
104 ラットがん原性試験の結果について、EU の背景データ及び FDA の公
105 表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
106 論が十分に確認されたとしている。

107 データセット解析の結論

108

109 各種データセット（PhRMA、FDA、JPMA、及び EU と FDA）の解
110 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
111 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
112 が明らかに陰性又は陽性の結果となることは、一定の確実性をもって
113 予測可能と結論づけられる。すなわち、発がん性を予測する要素が全
114 くない場合は陰性予測を、その要素がある場合は陽性予測を行うこと
115 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
116 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。

119 提案

120
121 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
122 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
123 軽減／代替法の利用）の原則に従って動物の使用を抑え、他の医薬品
124 開発資源の使用を減少させ、ときに市販承認までの時間を短縮するこ
125 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
126 いては 2 年間ラットがん原性試験を行わなくても発がん性評価を完了
127 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、6 ヶ月間
128 又はそれより短期の毒性試験を含む様々な薬理学的及び毒性学的デー
129 タを統合することで、その医薬品が以下の 3 つの主なカテゴリーのい
130 ずれに分類されるかを十分な確実性をもって予測可能であることが示
131 される。

132 ・カテゴリー1

133 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
134 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
135 の実施意義はない。

136 ・カテゴリー2

137 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
138 に対する発がん性を確実に予測することができず、2 年間ラッ
139 ト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
140 能性が高い。

141 ・カテゴリー3a

142 ラットにおける発がん機序がすでに立証され広く認識されてお
143 り、かつヒトへの外挿性がないこと、すなわちラットにおいて
144 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

145 いことが知られているため、2年間ラットがん原性試験の実施
146 意義はない。

147 ・カテゴリー3b

148 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
149 年間ラットがん原性試験は不要である。

150

151 WOEの要素の案を策定した(付録1)。前向き評価期間中、企業に
152 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
153 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
154 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
155 り当てるよう依頼する。企業は2年間ラットがん原性試験の結果が判
156 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
157 解とその正当性を示したCADを規制当局に提出しなければならない。

158

159

160 前向き評価期間の範囲及びプロセス

161

162 目的

163 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
164 ろ向き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
165 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
166 側面としては、特に、本文書に記述される WOEが2年間ラットがん
167 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
168 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
169 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
170 のかが挙げられる。

171

172 企業は、現行のICH S1Aガイドラインの下で2年間ラットがん原性
173 試験の実施対象となる開発中のすべての低分子医薬品、及びラットがん
174 原性試験が進行中で投与期間が18ヵ月未満のものについて、CAD
175 の提出を求められる。CADにはラットがん原性試験の試験開始日との
176 関連が明瞭となるように、その作成日を明記し、進行中の試験からの
177 情報がこの評価に影響を及ぼしていないことを記載する。前向き評価
178 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
179 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
180 ながん原性評価に代わるものともみなされない。この要請は、ICH S6

181 及び S6 の補遺 (Addendum) のガイダンス文書に従う開発中のバイオ
182 テクノロジー応用医薬品には適用されない。

184 提出される CAD の内容

185 提出される CAD では、付録 1 に記載する WOE を参照して、開発中
186 の医薬品のがん原性が評価される。CAD では、がん原性に関連がある
187 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
188 床プロファイルの一般的な概要を示す必要はない。付録 1 に記載され
189 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
190 ではない。

191
192 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
193 ばならない。

- 195 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
196 る試験結果 (陽性／腫瘍発生に対する標的臓器、又は陰性)
- 197 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
198 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
- 199 3. CAD が 1) 2 年間ラットがん原性試験の実施、又は 2) 2 年間試
200 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
201 び説明と、それぞれの化合物のカテゴリー分類

203 CAD の評価

204 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
205 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
206 される CAD 自体は、いずれの極における当該被験物質の医薬品開発計
207 画に影響を与えることはない。また、その提出によって実際のラット
208 2 年間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
209 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。

210
211 各極の規制当局は、提出された CAD の予測の妥当性について、
212 CAD 受領時にそれぞれ独自に評価する。開発企業に対してのフィード
213 バックは、がん原性の評価において上記の 3 つの重要な要素に関する
214 記述が不十分であった場合のみ、その旨の通知を行う。規制当局の予
215 測と企業の予測との間、及び各規制当局の間での 予測の一致率を評価
216 するために、規制当局による会議を開催する予定である。

218 2年ラットがん原性試験結果の受領後、以下の3つの事項について
219 CADの再評価を行う。

- 220
- 221 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
222 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
223 どうか
- 224 2. 実施されたがん原性試験の総合的な結果と比較し、企業及び各
225 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
- 226 3. 腫瘍発生予測と実際の腫瘍発生に差異があった場合、規制にど
227 のような影響を及ぼすか

228

229 各極の規制当局は、それぞれが独自に行う上記の評価又は化合物の
230 タイプに関する解析において、化合物情報の機密を厳守する。ICH S1
231 EWGでは匿名化した結果の要約及び企業の参画状況を定期的に確認す
232 る。

233 規制当局及び企業間、並びに各規制当局の間での解釈の一致率につ
234 いては試験終了時に解析される。前向き評価期間の最終結果は S1
235 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
236 報提供される。また、結果については、査読制の毒性学関連雑誌での
237 公表を予定している。

238

239 前向き評価期間は規制当局がおおむね50のCADを受領した時点で
240 終了する。この50という目標数は、化合物の多様性や参加企業数によ
241 り変わる可能性もある。例えば、限られた薬効クラスに化合物が集中
242 した場合や参加する製薬企業が少ない場合は、本調査にバイアスが加
243 わるため、CAD数をさらに増やす必要があると考えられる。50の
244 CADに達するデータ収集期間として、FDAが2010年以降に受領した
245 ラットがん原性試験のプロトコール及びラットがん原性試験の最終報
246 告書数を考慮した結果、2年間が必要であると試算される。この調査
247 が成功するか否かは、規制当局のレビューのためにCADを提出する製
248 薬企業の積極的な参加に依るところが大きい。

249 CADの提出プロセス

250

251 企業は、FDA、EMA及び厚生労働省にCADを提出されたい。開発
252 地域が一部の極に限定されるかどうかに関わらず、CADはこれら三極
253 の規制当局に提出されることを要望する。現行のICH S1ガイダンスに
254 基づいて2年間ラットがん原性試験が必要となる開発研究中のすべて
255 の低分子医薬品に関してのCAD作成を要望する。また、投与18ヵ月

256 を超えていない現在進行中のがん原性試験も対象となる。2年間ラッ
257 トがん原性試験の最終結果は上市時期に係わらず、入手次第規制当局
258 に提出することが推奨される。

259
260

261 パブリックコメントの募集

262

263 発がん性評価方法の変更、この変更案を検証するための前向き評価
264 期間、及びがん原性評価文書に記載することになる WOE 要素に関し
265 てコメントをお送りください。

266

267

268 *References*

269

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

272

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

275

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

279

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

283

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

287

288 Reddy MV, Sistare FD, Christensen JS, DeLuca JG, Wollenberg GK, DeGeorge JJ.
289 (2010) An Evaluation of Chronic 6- and 12-Month Rat Toxicology Studies as
290 Predictors of 2-Year Tumor Outcome. *Vet Pathol* 47:614 – 629

291

292 Sistare FD, Morton D, Alden C, Christensen J, Keller D, De Jonghe S, Storer RD,
293 Reddy MV, Kraynak A, Trela B, Bienvenu J, Bjurström S, Bosmans V, Brewster D,
294 Colman K, Dominick M, Evans J, Hailey JR, Kinter L, Liu M, Mahrt C, Marien D,
295 Myer J, Perry R, Potenta D, Roth A, Sherratt P, Singer T, Slim R, Soper K, Fransson-
296 Steen R, Stoltz J, Turner O, Turnquist S, van Heerden M, Woicke J, DeGeorge JJ.
297 (2011) An Analysis of Pharmaceutical Experience with Decades of Rat
298 Carcinogenicity Testing: Support for a Proposal to Modify Current Regulatory
299 Guidelines. Toxicologic Pathology 39, 716-744

300

301 Van Oosterhout JPJ, Van der Laan JW, De Waal EJ, Olejniczak K, Hilgenfeld M,
302 Schmidt V, Bass R (1997). The utility of Two Rodent species in Carcinogenic Risk
303 Assessment of Pharmaceuticals in Europe. Regulatory Toxicology and Pharmacology
304 25, 6-17

305

306 付録 1. がん原性評価文書で検討する証拠の重み付け (WOE)

307 の要素

308

309 2 年間ラットがん原性試験実施の結果及び意義の予測、及びヒトの発がん
310 リスクの全般的かつ総合的評価を行う上で、以下に示す各要素について検討
311 するものとする。両方の目的に適した要素もあれば、いずれか一方により適
312 切な要素もあると考えられる。

313

- 314 • 予定される医薬品の主薬効薬理、副次的薬理及び非特異的（オフターゲ
315 ット）薬理作用、並びにラット及びヒトにおける医薬品の薬理標的分布
316 に関する知見

317 薬理標的及び経路に関連した機序／薬理学的特性並びに判明している
318 副次的薬理特性は、がん原性試験の結果の予測に寄与し、潜在的なヒ
319 ト発がん物質の予測を向上させうる。CAD には、特にがん原性リスク
320 を扱った包括的な文献レビューを含め、これらの特性すべてに関する
321 企業の認識に基づく徹底的かつ決定的な評価の記載が望まれる。この
322 ような情報の例としては、以下のものがある。

- 323 ○ 当該医薬品クラスの他の化合物での過去の経験
324 ○ 当該の薬理標的又は経路におけるヒト遺伝的多型の経験
325 ○ 治験データ
326 ○ 遺伝子組換えげっ歯類モデル
327 ○ 意図しない薬理作用
328 ○ ホルモンの攪乱作用
329 ○ 標的組織のゲノムバイオマーカーのデータ

330

- 331 • 遺伝毒性試験の結果

332 ICH S2 [R1]の基準を使用して、WOE を考慮して遺伝毒性データを評
333 価する。

334

- 335 • ラット反復投与毒性試験の病理組織学的評価

336 腫瘍発生の病理組織学的リスク因子はラット 6 ヶ月慢性毒性試験で評
337 価するものとする。ラットの短期反復投与毒性試験でのみ認められる
338 所見は、一般的に 2 年間ラットがん原性試験の結果予測にとっての意
339 義は低いと考えられるが、発がんとの関連性について記載するものと
340 する。特に注目すべき病理組織学的所見としては、細胞肥大、びまん
341 性／限局性の細胞過形成、持続性組織傷害／慢性炎症、前がん病変及

342 び腫瘍がある。肝腫瘍はラットにおいて比較的高頻度に認められるが、
343 場合によってはライディッチ細胞及び甲状腺濾胞細胞の腫瘍を伴うこ
344 とに留意する必要がある。肝重量の増加を伴う肝細胞肥大はしばしば
345 肝薬物代謝酵素誘導の結果として生じ、その場合は、ヒトにはほとん
346 ど外挿されないげっ歯類に特異的な腫瘍発生機序に基づく変化である
347 と理解されている（McClain, 1989; Cook et al., 1999）。

348

349 • ラット慢性毒性試験における安全域

350 発がんリスク因子のないラット慢性毒性試験において、毒性試験にお
351 ける曝露量と臨床用量における曝露量との間に高い安全域がある場合
352 は、がん原性試験免除を支持する補足的要素となる。忍容性、薬理作
353 用又は吸収の制限によりラット慢性毒性試験で高い安全域が得られな
354 い場合も、がん原性試験免除の可能性が排除されることはない。

355

356 • ホルモンの攪乱作用の証拠

357 ホルモンの攪乱作用の証拠は反復投与試験及び生殖発生毒性試験の両
358 方の試験から検討するものとする。このような証拠は、臓器重量、内
359 分泌器官の肉眼的及び／又は顕微鏡的变化又は生殖毒性試験のパラメ
360 ータから得られる。血清ホルモンレベルは所見を検討するのに有用で
361 あるが、必ずしも必須ではない。

362

363 • 免疫抑制

364 免疫抑制はヒトにおける腫瘍発生の要因になりうる。したがって、
365 ICH S8 ガイドラインに従って免疫毒性学的パラメータを調べるものと
366 する。

367

368 • 特別な試験及び評価項目

369 特殊染色、新規バイオマーカー、新技術及び代替試験系から得られた
370 データについては、それらががん原性評価に十分寄与すると考えられ
371 る場合は、動物及び／又はヒトの発がんの経路及び機序を説明又は予
372 測するために有用であるとの科学的根拠とともに提出することができる。
373

374

375 • 非げっ歯類慢性毒性試験の結果

376 非げっ歯類毒性試験における発がんリスク因子の評価は、ラット慢性
377 毒性試験の結果に関係なく、ヒトのリスク評価のため考慮するべきで
378 ある。

379

380 • **トランスジェニックマウス試験**

381 トランスジェニックマウスを用いたがん原性試験（通常は rasH2 また
382 は p53^{+/−}マウス）は、WOE の論拠としては必須ではない。しかし、必
383 要に応じて実施された場合には、トランスジェニックマウスがん原性
384 試験が WOE に寄与する場合がある。