

「ICH S1B (R1)：医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの補遺（案）」に関する御意見の募集に対して寄せられたご意見等について

令和 5 年 3 月 10 日  
厚生労働省医薬・生活衛生局  
医薬品審査管理課

「ICH S1B (R1)：医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの補遺（案）」について、令和 3 年 6 月 23 日から令和 3 年 9 月 20 日まで厚生労働省の電子政府の総合窓口等においてご意見を募集致しました。

お寄せいただいたご意見等と、それらに対する当省の考え方について、別添のとおり取りまとめましたので、ご報告いたします。なお、いただいたご意見等のうち、同様の趣旨のご意見等は適宜集約し、パブリックコメントの対象となる事項についてのみの考え方を示しております。

今回、ご意見等をお寄せいただきました方々の御協力に厚く御礼申し上げます。

(別添) ICH S1B (R1) : 医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの補遺(案)に関するご意見の概要と対応について

No	コメント箇所	コメント	理由等	回答
1	全般	冒頭か巻末に、略語一覧を追記してはどうか。	他ガイドライン様式と統一し、より理解しやすくするため。	略語一覧は ICH S1A、B、C では記載されていないため、本補遺においても略語一覧は追記しないこととしました。
2	全般	日本語訳版の中で、「証拠の重み付け」と「証拠の重み付」が混在しているので、「証拠の重み付」を「証拠の重み付け」に変更して統一してはどうか。	記載なし。	ご指摘を踏まえ、「証拠の重み付け」に統一しました。
3	全般	長期試験を定義して頂きたい(「ラット長期試験」の後ろに(26週間反復投与)を追加)。	長期試験の解釈が企業によって異なる可能性があることから、定義することが望ましいと考えるため。	ご指摘を踏まえ、ラットの「慢性毒性試験」及び「長期試験」はラットの慢性毒性試験として ICH S4 及び M3(R2)に記載されている「6ヵ月試験」に統一しました。
4	全般	「rasH2-Tg マウス」の用語について、「rasH2-Tg」、「rasH2-Tg 試験」、「rasH2-Tg モデル」及び「rasH2-Tg 動物」が使用され統一性がないため、文書全体を確認して頂きたい。	記載の一貫性のため。	ご指摘を踏まえ、rasH2-Tg マウスに統一しました。
5	全般	英語版の p2 及び p3 の footnote に記載されている「2-yr」を「2-year」に統一して頂きたい。	記載の一貫性のため。	ご指摘を踏まえ、2-year に統一しました。
6	1.1 本補遺の適用範囲	「本補遺は、S1A に記載の通り、がん原性評価が推奨されているすべての低分子医薬品を対象とする。」から「S1A に記載の通り、」を削除してはどうか。	現在の記載だと S1A には低分子医薬品のみががん原性を推奨していると読みとれるため。	S1A ではがん原性試験が必要な医薬品を「低分子」に限定されていないため、「低分子医薬品」を削除し、「バイオテクノロジー応用医薬品については、ICH S6(R1)「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」を参照のこと」との記載を

				追加しました。上記の修正を行ったため、「S1Aに記載の通り」は削除しませんでした。
7	1.3 背景	英語原文 (P1 line 28～ : several retrospective...and toxicological data) は「複数の医薬品のデータセットの後ろ向き解析により、2年間ラットがん原性試験にはヒトの発がんリスク評価に価値を付与しないかもしれず、利用可能なすべての薬理学、生物学および毒性データの包括的評価に基づき、がん原性を適切に評価できる可能性があることが示された」としてはどうか。	英語原文から解釈すると提案のほうを理解しやすいため。	ご指摘を踏まえ、「複数の医薬品データセットの後ろ向き解析により、2年間ラットがん原性試験にはヒト発がんリスク評価に価値を付与せず、利用可能なすべての薬理的、生物学および毒性学的データの包括的評価に基づき、発がん性を適切に評価できる場合があることが示された」との記載に修正しました。
8	1.3 背景	rasH2-Tg マウスの高用量設定において 50 倍を超える暴露マージンにベネフィットはないとの結論に至った根拠を提示して頂きたい。	脚注の記載のみでは、50 倍を超える暴露マージンにベネフィットはないと結論した理由が記載されていないため。	ご指摘の箇所は、Hisada et al. J Toxicol Pathol 2022; 35: 53-73 が公開されたため、削除しました。なお、50 倍を超える曝露マージンにベネフィットはないとした根拠は本論文に記載されていることから、本補遺には記載しませんでした。
9	2.1 WoE 評価で考慮すべき要素	WoE 評価で考慮すべき要素として 6 つ挙げられているが、特に重視すべき要素があれば提示して頂きたい (例えば ICH S11 では最も重要な要素が特定されている)。	内容理解のため。	本補遺 2.2 項に重視すべき WoE 要素は医薬品によって異なることが記載されています。
10	2.1 WoE 評価で考慮すべき要素	ラットがん原性試験を省略する場合のみ、WoE が要求されるのか。ラットがん原性を実施することを最初から決めている場合は WoE を行う必要はないとの理解でよいか。	内容理解のため。	WoE 評価により省略可能な試験はラットのみですが、マウスがん原性試験の省略が認められる場合があることについて、本補遺 2.3 項に記載されました。また、本補遺の図 1 に、2年間ラットがん原性試験を実施する場合でも、WoE 評価を実施すべきであることに留意されたいとの記載がなされまし

				た。なお、2年間ラット試験を実施することを決定した場合には、規制当局と合意を求める義務はなく、WoE 評価結果を承認申請時に提出する必要はありません。
11	2.1 WoE 評価で考慮すべき要素	英語原文 (P3 line68: data that inform carcinogenic potential) は「発がん性に関する情報を提供するデータ」が適切ではないか。	原文ではその意図が伝わりにくいため。	ご指摘を踏まえ、「発がんの可能性を示すデータ」との記載に変更しました。
12	2.1 WoE 評価で考慮すべき要素	「薬物標的の生物学的特性、ならびに親化合物およびヒトの主要活性代謝物の主な薬理学的機序」の後ろに (オンターゲット作用) を追加してはどうか。	2)でオフターゲットについて言及しており、1)はオンターゲットについて言及していることを記載した方がわかりやすいと考えるため。	「薬物標的の生物学的特性、ならびに親化合物およびヒトの主要代謝物の主な薬理学的機序」(本補遺 2.1 項 1)) がオンターゲット作用を示すことは明らかであるため、追記は不要と判断しました。
13	2.1 WoE 評価で考慮すべき要素	「核内受容体への結合」について、主要な核内受容体を具体的に明示して頂きたい。	どの核内受容体が発がん性に関連しているかが現行の記載だと明らかでないため。	薬物の特性に応じて評価対象が決定されるべきであり、評価すべき核内受容体の詳細を一律に記載するのは本補遺の主旨ではないと判断しました。
14	2.1 WoE 評価で考慮すべき要素	「・・・遺伝毒性試験データ；不確かな遺伝毒性は、」の「；」と「不確かな」の間に、「ICH S2(R1)の推奨事項に従っても解決できない」を追加してはどうか。	この文章における「不確かな遺伝毒性」が、ICH S2(R1)の推奨事項に従っても解決できない遺伝毒性を指していることを明確にするため。	ご指摘を踏まえ、「ICH S2(R1)の推奨事項に従っても解決できない不確かな遺伝毒性データは、発がん性に関する不確実性を増大させる」との記載に修正しました。
15	2.1 WoE 評価で考慮すべき要素	長期試験に係る下線部の記載を削除することを提案します。  「3) 親薬物および主要代謝物の曝露マージン評価を含む、被験薬を用いて完了した反復投与毒性試験、特にラット長期試験の病理組織学的データ <sup>4</sup> 。」	推奨される WoE アプローチは、標準的な毒性試験ではない「長期」反復投与試験のデータに大きく依存しているようです。ヒト用医薬品に要求される反復投与毒性試験は、通常、げっ歯類では 28 日または 90 日、非げっ歯類では 90 日または 9 ヶ月です (EU では最大 6 ヶ月が許容されている)。そのため、長期反復投与毒性試	臨床適用における使用期間が 3 ヶ月を超える医薬品の場合には、承認申請時にげっ歯類では 6 ヶ月、非げっ歯類では 9 ヶ月の反復投与毒性試験の成績を提出する必要があります。また、臨床適用における使用期間が少なくとも 6 ヶ月以上継続される医薬品の場合にはがん原性試験を実施する必要があります。したがって、がん原性試験が必要な医薬品

		<p>「4 年間ラット試験における発がん性を特定するために、特に注目される<u>長期ラット反復投与毒性試験</u>の病理組織学的所見には、細胞肥大、細胞過形成、持続性組織傷害および／または慢性炎症、変異細胞巣、前腫瘍性病変および腫瘍が含まれる。病因を推定すること、および／または、そうした所見のヒトへの外挿性を考察することが重要である。<u>長期ラット毒性試験のデータは、2 年間ラット試験の予想される結果および試験実施の価値を評価する上で最も重要であることが示されているが、短期ラット試験でも、重要な病理組織学的結論が得られることがある。</u></p> <p>非げっ歯類およびマウスを用いた<u>長期反復投与毒性試験</u>から得られたデータは、ラット試験の所見のヒトへの外挿性（例：種特異的な機序の相違）および 2 年間ラット試験の実施の価値に関して、追加の背景情報を得るために有用と考えられる。」</p>	<p>験のデータが存在せず、2 年間のげっ歯類バイオアッセイが不必要に実施されるケースが多くなる懸念されます。</p>	<p>ではほとんどの場合に、げっ歯類の 6 ヶ月反復投与毒性試験が実施されることから、6 ヶ月試験が存在しないためだけの理由でラットがん原性試験が不必要に実施されることはありません。なお、後ろ向き及び前向き評価研究から、<b>WoE</b> 評価においてはラット 6 ヶ月反復投与毒性試験の病理組織学的データが重要であることが明らかとなったため、ラットの 6 ヶ月試験を意図する「特にラット長期試験の」を削除しませんでした。</p>
16	2.1 WoE 評価で考慮すべき要素	<p>WoE 評価実施後に、新たな長期毒性試験結果が出た場合の <b>WoE</b> 評価の再評価の必要性についても明記して頂きたい。</p>	<p>2 年間がん原性試験の実施検討をする場合に、13 週間毒性試験までの結果しか出ておらず、26 週間毒性試験の結果が出ていないケースがあることから、<b>WoE</b> 評価に 13 週間毒性試験の結果を使用しても良いのかどうかを明確にする</p>	<p>ラット 2 年間試験の免除ではなく実施することを決定する場合には、6 ヶ月試験が終了していても、より短期の試験成績に基づき判断することは可能と考えます。しかしながら、ラット 2 年間試験の免除を検討する場合には、<b>WoE</b> 評価では反復</p>

			とともに、26 週間毒性試験で新たな変化が出た場合の対応について明記したほうが良いと考えるため。	投与毒性試験の病理検査は 6 ヶ月試験が重要視されるため (2.1 項)、13 週試験の成績も含めて WoE 評価を行うことは可能と考えますが、13 週試験の成績のみで適切な WoE 評価を行うことは困難と考えます。なお、前向き評価においてラット 13 週試験成績のみが提示された事例では、成績不足により反復投与毒性の評価が不十分と評価されました。
17	2.1 WoE 評価で考慮すべき要素	「不確かな遺伝毒性は、発がん性に関する不確実性を増大させる。」の部分は、「不確かな遺伝毒性は、発がん性に関する不確実性を増大させるため、がん原性試験が必要になる可能性がある。」とするのが適切と考える。	「不確かな遺伝毒性は発がん性に関する不確実性を増大させる」というのは事実であるが、その結果は明確ではない。がん原性試験の必要性が高まる場合は、ここに明記することが望ましいと考えるため。	ご指摘の箇所は、「ICH S2(R1)の推奨事項に従っても解決できない不確かな遺伝毒性データは、発がん性に関する不確実性を増大させる」との記載に修正しました。また、図 2 が追加され、ヒトへの外挿性が不確かな遺伝毒性陽性データが認められる場合に、2 年間ラットがん原性試験の実施あるいは追加の探索的アプローチが必要であることが明記されました
18	2.1 WoE 評価で考慮すべき要素	ICH S8 に従った免疫調節の証拠に関する記載について、「免疫抑制に対するデータはヒトにおけるがん原性のリスクを評価するために必要であるが、免疫抑制によるがん原性はげっ歯類における試験では評価しにくく (信頼性に欠け)、実施の可否には影響しない。」等としてはどうか?	原文のままでは、すべての免疫に対する影響のデータががん原性試験の要否に必要とされる WoE に含まれるように読めるが、実際は免疫系への抑制的な影響によるがん原性の評価においてげっ歯類のがん原性試験は"not reliable"とされているため、(引用されている論文にも"immunosuppressive drugs"と明記されている)免疫抑制に関する詳細データは試験の要否には影響しないと考えられる。一方で慢性炎症を含	ご指摘を踏まえ、本補遺 2 項 6)は「広範な免疫抑制の証拠は、標準的なラットおよびマウスがん原性試験からは追加の情報が得られないヒトへのリスクに対する十分な懸念を提起する可能性がある」との記載に変更し、さらに図 2 に、ヒトにおける広範な免疫抑制作用はラットがん原性試験が不要と考える要素になること、ヒトへの外挿性が不確かな免疫作用の場合は、2 年がん原性試験の実施および/または追加の探索的アプローチが必要とさ

			む炎症など免疫亢進はリスクになりうるのであれば、現在は foot note 4 に記載があるが、ここに記載してもよいかと考える。	れることを明記しました。なお、慢性炎症を含む炎症に関するご指摘については、脚注 4 での記載も踏まえ、本補遺 2 項 6)への記載は不要と判断しました。
19	2.1 WoE 評価で考慮すべき要素	ICH S8 に従った免疫調節の証拠に関する記載の「この特定のヒトのリスク」について、「ヒトにおける（特異的な）発がんリスク」と翻訳すべきではないか。	原文ではその意図が伝わりにくいため。	ご指摘の箇所は「sufficient concern for human risk」に変更したため、日本語訳では「ヒトへのリスクに対する十分な懸念」との記載に変更しました。
20	2.1 WoE 評価で考慮すべき要素	英語原文（line 90 may be inconclusive）は「決定的でない場合」と翻訳すべきではないか。	英語原文から解釈すると提案のほうが理解しやすいため。	ご指摘を踏まえ、本補遺では「1 つあるいはそれ以上の WoE 要素が不確定の可能性や、発がん性の懸念を示す場合」から「1 つあるいは複数の WoE 要素が決定的でない場合や、発がん性の懸念を示す場合」との記載に変更しました。
21	2.1 WoE 評価で考慮すべき要素	「追加の検討試験または過去の試験において採取した検体の分析」の例示として、「代替の in vitro および in vivo 試験システム」とあるが、具体的にはどのような試験を想定しているか？	薬物ではなく、採取した検体を用いた分析ということで、何を代替する試験システム（特に vivo）を意図しているか分からなかったため。	本補遺では「代替の in vitro または in vivo 試験システム」から代替（alternative）を削除し、「in vitro あるいは in vivo 試験システム」との記載に修正しました。なお、ヒトにおける発がんリスクを明確にするための追加の検討試験については、薬物を用いた新たな in vitro あるいは in vivo 試験、過去の試験で採取した検体を用いた追加分析等を想定しています。

22	2.1 WoE 評価で考慮すべき要素	<p><b>【提案】</b> 下線部を削除することを提案します。</p> <p>1) 追加の検討試験または過去の試験において採取した検体の分析（例：特殊組織化学染色、分子バイオマーカー、血清ホルモン値、免疫調節のさらなる特性評価、代替の <u>in vitro</u> または <u>in vivo</u> 試験システム、新規技術によるデータ等）</p>	「代替」となる動物試験の実施を奨励すべきではなく、むしろ、より人間に近い方法の利用を優先させるべきと考えるため。	本補遺では「代替の <i>in vitro</i> または <i>in vivo</i> 試験システム」から代替 (alternative) を削除し、「 <i>in vitro</i> あるいは <i>in vivo</i> 試験システム」との記載に修正しました。なお、ヒトにおける発がんリスクを明確にするための追加の検討試験は、医薬品ごとに異なる発がん機序に応じてケースバイケースで選択すべきと考えるため、 <i>in vitro</i> 試験に限定することは適切ではないと考えます。
23	2.2 ヒト発がんリスク評価のための WoE 要素の統合	WoE に基づくラット 2 年の省略は、グローバル開発の場合でも一つの当局との相談でよいか。当局間の連携体制はあるのか。もし、連携体制がない場合、後に他の規制当局に申請した際に、異なる判断をされることがあり得るのか。	内容理解のため。	承認申請を行う規制当局ごとに、WoE に基づくラット 2 年間試験の省略について協議する必要があります。そのため、規制当局間で判断が異なる可能性は否定できないと考えます。
24	2.2 ヒト発がんリスク評価のための WoE 要素の統合	WoE 評価によってラット 2 年間がん原性試験が不要とスポンサーが判断した場合、各当局との相談に関して、各当局への相談方法と当局への連絡方法を明確にして頂きたい。 例えば、「各当局が定める方法に従って、相談を実施する」といった形で、各当局に相談方法を定める文書を発行いただくことはできないか。	どのような方法で規制当局と相談を開始すればよいか分からないため。	ご指摘を踏まえ、「WoE 評価により、2 年間ラット試験の実施はヒト発がんリスク評価に価値を付与しないという結論が裏付けられた場合、医薬品開発者は、申請予定の DRA と確立された相談手順に従って、相談を求めるべきである。」との記載に修正しました。
25	2.2 ヒト発がんリスク評価	2 年のラットがん原性試験の実施によりヒトに対するがん原性リスク評価に新たな情報が得られないとスポンサーが判断したときに、各規	CAD にはラット長期毒性試験の結果や非げっ歯類の長期毒性試験データを含めるべきとされており、これまでのがん原性試験の用量設定	本邦では、本補遺に基づくラットがん原性試験の免除に関しては、対面助言で議論します。対面助言の具体的な実施方法については、機構の HP を確認

	のための WoE 要素の統合	制当局との調整が必要とのことであるが、その方法はスポンサーが Carcinogenicity Assessment Document (CAD) を提出し、その回答を得る形となるか。また、この文書の提出は臨床試験の開始申請などとは独立して受付して頂けるか。	で求められるラット 13 週試験より遅いタイミングでの判断となる可能性がある。さらに臨床試験開始申請のタイミングでの資料の提出や、会議による合意を求められた場合、2 年のラットがん原性試験不要の合意ができなかったときには新薬候補の申請時期が遅れる可能性が出てくる。	してください。なお、6 ヶ月より短い期間のラット試験の結果しか存在しない場合の考え方については、No.16 の回答を参照してください。
26	2.2 ヒト発がんリスク評価のための WoE 要素の統合	「医薬品規制当局 (DRA) との調整」にどの程度の期間を要するかを示していただくことは可能か。	調整の期間を見越してがん原性試験、がん原性予備試験、その他 WoE に必要な試験のスケジュールを設定する必要があり、場合によっては申請時期にも影響するため、目安の期間を提示していただけるとありがたい。	規制当局への申請手順は、各規制当局の実施方法に従うこととなります。なお、本邦では、本補遺に基づくラットがん原性試験の免除に関して、対面助言で議論します。回答に要する期間を含む対面助言の手順についての詳細は機構の HP を確認してください。
27	2.2 ヒト発がんリスク評価のための WoE 要素の統合	「WoE 評価によって 2 年間ラット試験の実施が不要であると判断された場合」とあるが、ここでの判断者が「医薬品開発者」である旨を記載して頂きたい。	規制当局ではなく、開発者の判断に基づくことを明記するため。	本補遺に追加された図 1 では、WoE 評価はスポンサーによって実施される旨が明記されています。従って質問者の指摘する箇所の主語がスポンサーであることも明確であると考えられるため、該当箇所に「医薬品開発者」の追記は行いませんでした。
28	2.2 ヒト発がんリスク評価のための WoE 要素の統合	下線部を削除し、推奨される WoE アプローチで ICH S1B を更新することを提案します。 「 <u>WoE 評価によって 2 年間ラット試験の実施が不要であると判断された場合、医薬品開発者は販売承認を申請する各地域の医薬品規制当局 (DRA) との調整を求める必要がある。医</u>	医薬品開発者が 2 年間ラット試験は不要と判断した場合には DRA との調整を求められるが、2 年間ラット試験が必要であると決定した場合には、同じことをする必要がないというのは、落胆します。特に、WoE 評価は現在 ICH S1B ガイドラインでは推奨されていない（私どもはこ	WoE 評価は本文の修正ではなく評価法の追加であることから、ICH S1B の修正は行いませんでした。しかし、ICH S1B に従って 2 種のげっ歯類を用いたがん原性試験を実施する条件は本補遺に明確に示されています。ラットがん原性試験の実施は、WoE 要素によるがん原性評価と比較して、時間的、

		薬品開発者が ICH S1B に従って 2 年間ラット試験を実施することを決定した場合、各 DRA との合意を求めるとやそれらの根拠の文書化の義務はない。」	れの変更を希望します) ため、この記述は医薬品開発者が WoE 評価の実施を選択することを躊躇させ、代わりに最も抵抗の少ない道、すなわちラット試験を選択させることになりかねません。	費用的にはるかに負荷が大きいことから、まず本補遺に記載された WoE 評価によりがん原性評価戦略を策定することが、医薬品開発者にとって最も合理的なアプローチになると考えます。
29	2.3 マウスが ん原性試験	2.3 マウスがん原性試験 (日本語) 基本はラットとマウスの試験が必要であり、ラットで2年のがん原性が不要と判断された場合もマウスでの試験は必要とされているが、WoE によっては、ラットの2年のみまたはマウスの試験のみでも評価できる可能性があるのではないか。	マウスの長期間毒性試験等のデータがあれば、ラットとの反応の類似性は推察できる可能性があるのではないかと考えるため。	前向き評価ではマウスがん原性について検証されていないため、WoE 評価に基づくがん原性試験の免除にマウスは適用されませんが、WoE 評価に基づきラットがん原性試験の実施意義が低いと判断される場合にマウスがん原性試験を省略可能なケースが本補遺 2.3 項に明記され、マウスがん原性試験についても配慮されました。
30	2.3 マウスが ん原性試験	ラット2年試験の省略が認められるケースにおいて、マウス試験の実施の可否についても国際調和すべきである。3Rs 推進に基づき、EU 主張 (マウス試験も不要) に他団体が合意することを要望する。	ICH 理念の観点から、マウス試験の実施要否が国際調和されないままガイドライン化されることは、極めて遺憾である。	本補遺では「トランスジェニックモデルの使用は 3R (使用動物数の削減/苦痛の軽減/代替法の利用) の原則と一致しており、マウスで 2 年間試験を実施する科学的根拠がある場合を除き、このモデルを優先すべきである。」と記載することで全団体の合意が得られました。
31	2.3 マウスが ん原性試験	WoE アプローチには、より重要視されるべき他の要素 (ヒトに関連する代替法の使用を含む) があるのに、なぜ長期試験のデータに大きく依存する必要があるのか理解できない。また、ラット試験のデータをマウスに外挿することはできないという議論は、両種のデータがヒトの発がん性予測に使用されているという事実を	No.15 の理由と同じ。	医薬品は様々な機序により様々な器官組織に腫瘍を発生させるので、これらの腫瘍発生を一律に予測できる代替法の組み合わせはないと考えます。一方、本補遺を検討するために実施した回顧的データ調査及び CAD による前向き評価の結果、ラット 6 ヶ月試験で得られる病理組織変化、ホルモン作用、免疫毒性などの所見は発がんリスクを評価

		考慮すると、不合理と考える。マウスとラットの間で外挿することが難しいのであれば、マウスとヒトの間で外挿することは賢明なことなのか。		する上で有用であることが明らかとなりましたが、マウスがん原性試験の省略を可能とする根拠は得られておりません。しかし、科学的に妥当であれば 3R の観点から 2 年間試験ではなくトランスジェニックマウス試験を推奨すること、WoE 評価に基づきラットがん原性試験の実施意義が低いと判断される場合にマウスがん原性試験を省略可能なケースが明記され、マウスがん原性試験についても配慮されました。
32	2.3 マウスがん原性試験	「しかし、例えば、WoE 評価により...マウスを用いたがん原性試験の実施が適切でない可能性がある」の解釈としては、マウス以外の動物種でのがん原性試験の実施を考慮すべきという理解であるのか又は別の解釈か。	内容理解のため。	本補遺 2.3 項の記載は、あくまでマウス試験の実施が不適切と判断される場合について記載されたものです。そのため、マウス以外の動物種でのがん原性試験の実施については、ICH S1B を参照してください。
33	2.3 マウスがん原性試験	「WoE 評価によりヒトに対する発がん性リスクがないことが強く示され」から「強く」を削除してはどうか。	強弱は曖昧な指標であり、削除した方がのぞましいと考えるため。	WoE 評価の確からしさを示すための指標として、「強く」は必要な表現と判断されました。
34	3. rasH2-Tg マウスがん原性試験の高用量選択基準に関する解説	「血漿中 AUC 曝露量比」の計算は、S1C (R2) で説明されているように、血漿中のタンパク非結合型薬物濃度を使用しているのか。そうであれば明確に記載して頂きたい。	AUC の計算に用いられている薬物濃度が総血漿中濃度であるか、タンパク非結合型濃度であるかを明確にするため。	ICH S1C(R2)では、タンパク結合における種差の可能性を考慮すべきであるとし、タンパク非結合型あるいは結合型のいずれの血漿中濃度を比較すべきかが明記されていますが、本補遺では、ICH S1C(R2)を踏まえて、血漿全身曝露 AUC 50 倍のみを規定し、それ以外は ICH S1C(R2)に従うとされています。そのため、ICH S1C(R2)の記載に従い、

				いずれを使用するかは個々のケースで判断すべきと考えます。
35	3. rasH2-Tg マウスがん原性試験の高用量選択基準に関する解説	曝露量比以外の高用量選択における限界量（げっ歯類における1500mg/kg/日の全身曝露量は臨床用量の曝露量の少なくとも10倍以上）についても、rasH2-Tg マウスに適用可能か。	rasH2 に関する限界量について書面から把握しにくかったため。	ICH S1C(R2)に示される高用量選択の全ての指標（ただし、臨床曝露比は50倍）はrasH2-Tg マウス試験に適用可能です（本補遺3項）。
36	3. rasH2-Tg マウスがん原性試験の高用量選択基準に関する解説	WoE 評価の結果、2年間ラットがん原性試験が不要と判断された後に、rasH2-Tg マウス試験で「がん原性あり」となった場合に、あくまでマウスの結果であり、追加で2年間ラットがん原性試験の実施は求められないという理解で良いか。	追加でラットがん原性が必要となった場合、開発スケジュールに大きく影響を及ぼすが、書面からその後どう対応すべきかが把握しにくかったため。	ラットとマウスは異なる動物種であることから、ラットがん原性試験の結果は一般にrasH2-Tg マウス試験とは無関係に予測されるため、特別な理由がない限り、rasH2-Tg マウス試験の陽性結果がラットがん原性試験の予測に影響することはないと考えます。一方で、rasH2-Tg マウス試験の陽性結果の意義（認められた腫瘍の発現機序及びヒトへの外挿性を含む考察等）及びヒトへの安全性については十分に検討する必要があるため、必要に応じて機構に相談することを勧めます。
37	付録1: 証拠の重み付に基づくアプローチを適用した事例研究	オフターゲット作用の検討を目的とした副次的薬理スクリーニングで確認すべき標的をどのように決定すべきか。	懸念される標的についての評価は実施するが、懸念されていない標的について、どの程度まで評価すべきか明確でないため。	標的外への作用の有無（発がんリスクに係る懸念の有無を含む）を検討するための off-target 薬理作用のパネルについては、標的の選択性を示すことも目的の一つであることを考慮して、薬物の特性に応じてケースバイケースで選択されるべきと考えます。

38	付録 1: 証拠の重み付に基づくアプローチを適用した事例研究	「免疫調節または免疫毒性の証拠がないこと」について、すべての作用機序（例えば抑制の方向であっても亢進の方向であっても）が該当するのか。免疫調節または免疫毒性だけでなく、他の項目も含め包括的な WoE 評価が必要ではないのか。	免疫亢進作用であることが明らかな免疫調節薬においても、発がん性の懸念を精査する必要があるということをご教示頂きたい。	ICH S8 ガイドラインに基づく免疫調節作用（免疫抑制および単純な免疫亢進）について、広範な免疫抑制の証拠はヒトへのリスクに対する十分な懸念を提起する可能性がある旨が記載されました。また、本補遺に記載された図 2 において、ヒトでの発がんリスクが不確かな免疫作用について 2 年間ラットがん原性試験又は追加の探索的アプローチの実施に価値がある可能性が高いとされました。したがって、広範な免疫抑制以外の免疫作用について、その作用に基づき発がんリスクが懸念される場合（例えば、炎症亢進等）や当該作用がヒトへの外挿性の不確かな免疫作用である場合には、2 年間ラットがん原性試験又は追加の探索的アプローチの実施に価値がある可能性が高いと判断されます。なお、いずれの免疫作用を有する医薬品についても、2 年間ラット試験の免除の可否を判断するにあたっては、免疫作用を含む、広範な WoE 評価の結果に基づき、判断されることに留意してください。
39	事例	副次的薬理スクリーニングでは、Cmax のフリー体での曝露比で、ヒト曝露量の何倍まで評価すべきか？	副次的薬理スクリーニングの結果を以て、作用の有無を確認すべき曝露の目安が明確でないため。	薬物の特性に応じてケースバイケースの判断になります。
40	事例	英語原文（standard battery of tissues）は「一般的に毒性試験で検査する一連の臓器/組織では」と翻訳すべきではないか。	原文ではその意図が伝わりにくいため。	ご指摘を踏まえ、「毒性試験で検査される標準的な器官/組織では」との記載に変更しました。

41	事例	「サルで認められた免疫毒性は、全体的なリスク評価には寄与するが、ラットがん原性試験から新たな情報を得ることは期待されない。」を理解するには更なる追記が必要ではないか。	内容理解のため。	ご指摘を踏まえ、「サルの免疫毒性所見(すなわち、T細胞依存性抗原反応の抑制)はヒト発がん性リスク評価に寄与したが、この所見について、ラットがん原性試験による新たな情報は期待されなかった。」との記載に変更しました。
42	事例	「潜伏期間の短縮」を「腫瘍発現までの期間短縮」へ修正してはどうか。	腫瘍発現について潜伏期間という用語は適切でないと考えため。	ご指摘を踏まえ、「腫瘍発現までの期間短縮」との記載に変更しました。
43	事例	Web 説明会での事例紹介にて「ラット 26 週試験で、十分な高曝露で評価されていれば・・・」とあったが、「十分な」とは何倍ぐらいを指すのか？	WoE 基準の理解のため。	反復投与毒性試験の高用量設定は通常 ICH M3(R2)に基づき設定されます。そのため、「十分な」高曝露は個々のケースで異なると考えられることから、本補遺では具体的な数値を提示していません。
44	脚注 1	脚注の冒頭「The rasH2-Tg mouse was developed in the laboratory of Tatsuji Nomura of the Central Institute for Experimental Animals (1)」の記載は不要ではないか。	ガイドラインの内容に関係なく、必須の情報とは思えないため。	rasH2-Tg マウスの短期がん原性試験の高用量設定は本補遺のトピックの一つであることから必要な記載であると判断しました。
45	脚注	脚注について全体を通じてのコメント。1 ページあたりの脚注の占める割合が多く、本文が見にくくなっている。ICH M3 ガイドラインのように、注表記として、後ろにまとめて記載する等の対応はできないか。	現記載が見にくいいため。	本補遺では、脚注の占める割合が大きくないので、脚注の位置は変更しませんでした。
46	その他	添付文書の記載について、既承認製剤との整合性を担保し、また明確に注意喚起がなされるようにするため、以下の点をご検討頂きたい。 WoE 評価により、「ヒトで発がん性がある可能性が高いため、製剤にはその情報が表示され、	他の規制要件との整合性を取るため。	添付文書への WoE 評価結果の記載については、本ガイドラインの範囲外であり、本補遺で対応することは困難です。

		<p>2年間ラットがん原性試験は価値を付与しないと思われる」と判断され、がん原性試験が実施されなかった場合、その根拠（所見や知見）について、がん原性リスクを示すものであることを医療関係者が理解出来るように添付文書に記載することを考慮頂きたい。</p> <p>添付文書では、原則としてヒトでのリスクを示唆する所見のみを記載する。WoE 評価で「ヒトで発がん性がない可能性が高いため、2年間ラット試験は価値を付与しない」と判断された製剤についても、リスクを示唆する所見が無いことから特段の注意喚起は不要と考えてよいか？</p> <p>一方で、がん原性試験成績に関しては、ヒトへの外挿性が無いと判断される腫瘍についてもがん原性試験の結果を記載している例があるが、WoE 評価結果で「ヒトへの外挿性が低い」と判断される場合であっても添付文書に記載すべきと考えられる所見の例があれば、提示いただきたい。</p>		
47	その他	<p>マウスの実験が2年間とされているのが、ヒトに換算するとどれくらいの期間なのか分からないが、3世代にわたる影響評価は推奨すべきではないか。</p>	記載なし。	3世代を含めた次世代の発がんリスク評価はS1の適用外であることから、本補遺で対応することは困難です。

48	その他	<p>【提案】1. オリジナルのガイドラインの改定ではなく補遺の発行であること</p> <p>私どもは、ICH が 1998 年に通知された ICH S1B 「医薬品のがん原性を検出するための試験に関するガイダンス」の更新や置換ではなく、オリジナルのガイドラインと併せて読まれる「補遺」を発行することを選択したことに失望している。「理由」で述べたような矛盾・混乱を避け、新しい WoE アプローチが適切に利用、実施されるように、私どもは ICH に対し、旧 S1B ガイドラインと別個の任意の文書を発行するのではなく、S1(R1)に差し替えることを強く要望する。</p>	<p>ICH が古くなった ICH ガイドラインを新しいバージョンに置換することは珍しくなく（例：ICH S5(R3)は補遺としてではなく、S5 ガイドラインの代わりとして発行された）、この決定の背景にあるロジックは明確ではない。ICH S1B ガイドラインでは、試験の「基本的なスキーム」の概要が示されており、短期あるいは中期または長期のマウス試験とともに、すべてのシナリオにおいて、2 年間のラット試験の実施が強く推奨されている。2 年間のラット試験は、オリジナルのガイドラインで、がん原性評価のための好ましい試験方法とされており、マウス試験を用いることの限界がいくつか記載されている（例：「マウスの肝腫瘍が非遺伝毒性物質に対し高い感受性を示すことは多くのシンポジウムやワークショップの主題になっている。マウスの腫瘍はヒトの発がんリスクに対し、必ずしも関連するとは思われず、しばしば誤った結論を導く可能性のあることが結論されている」、「大きさの点のみから考えてもマウスは極めて不利であり、一連の血液サンプルの採取や顕微鏡的手術／カテーテル挿入、および器官重量測定などの際に問題となる。採血をするためには動物を屠殺する必要がある、その結果、マウスをそのような研究に用いる場合には多く</p>	<p>本補遺では、医薬品開発者ががん原性評価戦略を構築するための 2 年間ラット試験の付加価値を判断するためのフロー図が記載されました。この中に、2 年間ラット試験を利用する ICH S1B アプローチを実施する場合でも、主要な生物学的、薬理的および毒性学的情報を評価すべきであるとされました。これは、がん原性評価戦略を構築するために、WoE アプローチを最初に行うべき戦略と位置付けていることを意図します。なお、ICH S1B に記載されている 2 種のげっ歯類によりがん原性評価を行う前提に変更はないため、ICH S1 本体の改定ではなく、ICH S1B の補遺が適切と判断されました。</p> <p>また、ICH S1B では、2 年間マウスがん原性試験の調査結果及びこれらの考察に基づき、「新たな試験系（短・中期 <i>in vivo</i> げっ歯類試験系）」が推奨され、「長期がん原性試験を補足し、長期がん原性試験からは得ることが困難な新たな情報をもたらすものである」と記載されるに至っていますが、本補遺では、科学的に妥当であれば 3R の観点から 2 年間試験ではなくトランスジェニックマウスによる短期試験法が推奨されること、WoE 評価に基づきラットがん原性試験を実施しない場合にマウスがん原性試験を省略可能なケースが新たに明記され</p>
----	-----	---	--	--

			<p>の余分な動物が必要になる)」これらの推奨は、マウス試験が好ましい試験であると思われる補遺案で示された新しいアプローチと明らかに矛盾している。</p>	<p>ました。以上のとおり、マウスがん原性試験についても配慮されました。</p>
49	その他	<p>【提案】2. ICH の全地域での完全な調和に至らなかったこと</p> <p>ICH ガイドラインの目的は、不必要な試験や重複した試験を避けるために、すべての ICH 地域で受け入れられる調和された試験要件を提示することである。したがって、日本と米国のがん原性試験の要件が EU と整合していないことには失望している。</p> <p>私たちは EU のアプローチを強く支持し、十分な科学的正当性に裏付けられていない、動物の不必要な使用につながる過度に慎重なアプローチに甘んじるのではなく、米国と日本に調和を求めるよう ICH に要請する。</p> <p>少なくとも、日米が EU の要件から外れていることが正当だという説明と、完全な調和を達成するためにこの問題が将来、再検討されるかどうかの説明を補遺の中ですべきである。</p>	<p>EU は、WoE 評価により、2 年間のラットバイオアッセイがヒトの発がんリスク評価を完了する上で価値を付与しないと判断された場合、マウス試験（種類や期間を問わず）も価値を付与しないことに合意している。これは、WoE 評価でラット試験が有意な価値をもたらさないことが示された場合でも、マウスがん原性試験は「がん原性評価計画の一部として推奨される」とする補遺案での推奨とは対照的である。</p> <p>このような場合、マウス試験が価値を高めることを示す証拠はどこにあるのか？</p> <p>げっ歯類を用いた試験では、（種の違いを否定できないため）ヒトの発がん性を正確に予測できず、再現性に乏しく、偽陽性率が高いことを示す証拠が数多くある（げっ歯類はヒトよりもがんにかかりやすく、短期間で悪性腫瘍を発症するのに対し、ヒトの悪性腫瘍は発症までに何年もかかることがある）。加えて、がん原性試験に用いられるげっ歯類は、一度に高用量や 1 種類の試験物質に暴露されるなど、人間の実状</p>	<p>Step 2 文書において、EU はラットがん原性試験実施価値が低い場合に、ICH S1B で示された 2 年間マウス試験の価値に関する根拠に基づきマウス試験も不要としていました。しかし、本補遺では rasH2-Tg マウス試験を不要とする根拠が得られていないことから、特段の科学的根拠がない限り、マウスがん原性試験として rasH2-Tg マウスモデルを推奨することで、EU を含む ICH の全団体が合意しました。</p>

			を正確に反映していない誇張された状況にしばしば晒されている。	
50	その他	<p><b>【提案】3.</b> WoE 評価に関係なく、引き続きマウス試験を推奨したこと</p> <p>私どもは、「理由」で記したすべてのげっ歯類試験免除のアプローチが補遺案では採用されておらず、WoE で物質がヒトに対して発がん性の可能性が非常に高いと判断された場合でも、すべてのケースでマウス試験を実施することが標準的な推奨事項となっていることに失望している。また、マウス試験の標準的な選択肢として、2年間のマウス試験が残っていることにも失望している。2012年のICH ビジネスプランでは、2年間のマウス試験を完全に置き換えるために、「発がん性の代替マウスモデル」を模索するとしています。当初の意図が両方のげっ歯類種での長期試験を置き換えることであったことを考えると、なぜICHの前向き評価では2年間のマウス試験の価値も評価しなかったのか。例えば、ヒトのリスク評価におけるマウスの価値について、再度前向き評価を行うなど、この問題を再検討する計画はあるのか。それから、新たに推奨されるアプローチがもたら</p>	<p>2016年のICH 規制通知文書「Proposed Change to Rodent Carcinogenicity Testing of Pharmaceuticals」によると、S1B ガイドライン改定の当初の意図は、WoE 評価で物質がヒトに対して発がん性を示す<u>可能性が高い</u>と判断された場合に、<u>すべてのげっ歯類試験</u>（2年間のラット試験、2年間のマウス試験、トランスジェニックマウス試験）を免除することであったようである。2012年に発表された当初のICH S1 ビジネスプランによると、評価の当初の意図は「2年間の<u>げっ歯類試験</u>」の数を減らすことであり、2年間の<u>ラット試験</u>だけではなかった。実際、既存のS1B ガイドラインでは、「長期のがん原性試験を1動物種（2種ではなく）にすることにより、考え方を換えれば、ヒトに関連するがん原性を明らかにする他の試験方法へ資源を向ける機会を与えることになろう」とされている。最近開催されたECVAM やESTIV のワークショップによると、「トランスジェニックマウスモデルのような特定の短期がん原性試験の導入は、技術的な特異性や動物数への影響が期待できることから、当初は3R にプラス</p>	<p>回顧的データ調査（ICH S1B の注5(1)）では2年間マウス試験の結果がラットがん原性試験に基づく医薬品の発がんリスク評価に影響した事例はなかったものの、現在までにrasH2-Tg マウス試験を不要とする科学的根拠が得られていないことから、本補遺ではICH S1B の原則に基づき、マウスを用いた試験は依然としてがん原性評価の一部として推奨されることに加え、特段の科学的理由がない限りrasH2-Tg マウスモデルを推奨することとなりました。それにより、マウスを用いる2年間試験と比較して、rasH2-Tg マウスを用いる試験は大幅な動物数の削減がなされます。また、繁殖時に生産されるnon-Tg マウスは、本補遺にも記載されている用量設定試験や曝露評価に使用されるため、rasH2-Tg マウスの使用に伴い、試験に使用されないnon-Tg マウスの処分が大きく増加することもないと考えます。さらに、本補遺では、WoE 評価に基づきラットがん原性試験の実施意義が低いと判断される場合にマウスがん原性試験を省略可能なケースが明記されました。以上の通り、マウスがん原性試験に関しても配慮がなされていると考えます。</p>

		<p>す 3R のメリットが、トランスジェニックマウスの大幅な使用数の増加によって相殺されてしまうのではないかと懸念している。私どもは ICH に対し、WoE 要素にかかわらず、マウスの使用をがん原性試験の主要な要素として残すべきであるという推奨事項を再考することを強く求める。WoE 評価で物質の発がん性が非常に高い、あるいは低いとされたすべてのケースにおいて、マウス試験の免除が提案されるべきである。</p>	<p>の影響を与えると考えられた。しかし、トランスジェニックモデルは、特定のノックアウトを繁殖させるために必要な動物数が多いため、本来の意味での削減モデルではないという結果になっている」(Corvi et al. <i>Tox In Vitro</i>, 45(3): 278-286) と指摘されている。このことは、特にトランスジェニック動物の使用が増加傾向にあることを考慮すると、非常に大きな懸念である。世界中の動物数の前年比増加の原因となっており、相当数の動物の無駄な使用と苦しみにつながっている。左記のマウス試験の免除の提案により、発がん性試験における動物使用数の削減が保証され、また EU との完全な調和が図られることになる。</p>	
51	その他	<p><b>【提案】4.</b> 主要な WoE アプローチから、非動物アプローチが省略されたこと</p> <p>補遺案では、代替の <i>in vitro</i> 試験システムの使用や新規技術によるデータについて言及されているが、これらが「WoE 評価で考慮すべき要素」のリストに含まれていないことに失望している。これらの推奨事項が WoE の主要セクションから切り離され、WoE アプローチ全体の貴重な要素としてではなく、後付けでしか含まれていないのは残念である。少なくとも、いくつか</p>	<p>左記の SHE 細胞および BALB/c 3T3 mouse fibroblast cell line を用いた試験法は、がん原性試験に使用するために ESAC によって承認され、ECVAM によって推奨されており、統合的試験戦略で使用された場合、遺伝毒性および非遺伝毒性の両方の発がん物質を推定 90-95% の感度で同定するための有用なツールであることが示されている。</p> <p>QSAR は他の試験法と組み合わせて統合的な試験戦略をとることで、発がんリスクの評価に有用であることが証明されている。</p>	<p>医薬品は様々な機序により様々な器官組織に腫瘍を発生させるので、これらの腫瘍発生を一律に予測できる代替法の組み合わせはないと考えられています。したがって、医薬品の WoE による発がんリスク評価は、本補遺の図 2 に示されるように 2 段階の評価として、最初のステップでは、公開情報や医薬品の開発において一般的に実施される試験結果を対象として、それらから得られる詳細な薬理作用、全身器官組織の病理組織変化、ホルモン作用、免疫毒性等の一般的な毒性試験の結果から、発がんリスクの有無を評価することとなりました。</p>

		<p>の確立された <i>in vitro</i> 法、特にシリアンハムスター胎児 (Syrian hamster embryo : SHE)細胞および BALB/c 3T3 mouse fibroblast cell line を用いた細胞形質転換試験法 (CTA) の使用は、WoE の主要なアプローチに含まれるべきである。</p> <p>WoE アプローチ提案では推奨されていないもう一つの有用なツールとして、QSAR の使用がある。</p> <p>さらに最近では、データ密度の高い「オミックス」技術が、化学発がん物質の分類に使用できる全ゲノム発現プロファイルを生成する可能性について調査されている。</p> <p>私どもは ICH に対し、WoE の主要なアプローチの一部として、これらのよりヒトに関連したアプローチの使用を推奨することを強く要望する。</p>	<p>「オミックス」技術はまだ新しく、十分に開発・検証されていないが、将来的にヒトの発がん性リスク評価を向上させる可能性のある「新規技術」の一例として挙げるができる。</p> <p>よりヒトに関連したアプローチを使用することで、ヒトのリスク評価の予測性と関連性が強化され、物質の発がん性が「不確か」とされ、2年間のラット試験が自動的に実施されるケースが発生する確率を低下させることにつながる。</p> <p>これにより、短期的にはラットの使用数をさらに減らすことができ、最終的な目標であるべき、げっ歯類モデルからの完全な脱却を促すことができるものとする。</p>	<p>考慮すべき要素として挙げられた主要な WoE 要素には、コメントで示された試験法は含まれないものの、発がんの懸念が認められた場合には、ケースバイケースでこれらの方法を適用して検討されることになります。</p>
--	--	--	---	---