

事務連絡
平成 28 年 2 月 17 日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課

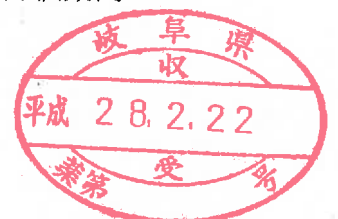
医薬品のがん原性試験に関するガイダンスの改正に係る前向き
評価への参加協力依頼の改訂について（協力依頼）

医薬品のがん原性試験については、医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）における合意に基づき、「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）により通知したところです。そのガイドラインの改正について、改正の検討に資する情報収集の協力を「医薬品のがん原性試験に関するガイダンスの改正に係る前向き評価への参加協力依頼の改訂について」（平成 27 年 10 月 8 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課事務連絡、以下、「前向き評価依頼」という。）にてお願いしてきたところであり、今般、以下の目的により前向き評価依頼にて周知した内容が改定されることになりました。

1) 規制当局によるがん原性評価文書及び 2 年間がん原性試験の最終報告書の審査手順をより明確にし、改善すること、2) 企業によるがん原性評価文書及び最終報告書の提出の件数と品質を改善すること、3) 企業と規制当局の間、また異なる規制当局間のがん原性評価文書のカテゴリに関する判断の合致性を高め、また 4) 前向き評価期間を円滑に完了するために、予測を明確にすること。

今般、前向き評価依頼にて周知した内容に対して行われた変更は以下の通りです。

1) スイス医薬品局が前向き評価の規制当局のメンバーに加わり、併せてがん原性評価文書提出のためのアドレスが追記されたこと、2) がん原性評価文書提出のための期間が、平成 29 年 12 月末まで続くことを想定して前向き評価期間



が2年間延長されたこと、3)S1ガイダンスの改正を考慮するために必要となる、
カテゴリー3のがん原性評価文書の目標数を20以上とすること、4)企業に対し
てがん原性評価文書のカテゴリー分類に関する判断に必要な規制当局からの追
加情報提供の要請に応じる機会を与えること、5)がん原性評価文書提出時点に
おける、実施中の2年間ラットがん原性試験の最長期間を、18ヵ月から平成28
年6月1日以降は14ヵ月に短縮すること、6)2年間ラット試験報告書の要約報
告書の内容と様式を明確化したこと。

引き続き、開発中の医薬品で実施される2年間ラットがん原性試験について、
試験結果が得られる前のがん原性評価文書及び試験終了後の試験結果を各極の
規制当局に提出していただく医薬品製造販売業者を別添1及び2のとおり募集
するので、御了知の上、貴管下関係業者等への周知方ご協力願います。

(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要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を与え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」という。) 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を選択基準 (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

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

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。

提案

この提案によって開始される検討により、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。

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」という。）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。

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、投与開始前または投与開始後 12 ヶ月以内に CAD を作成することが推奨される。当初の「医薬品のげっ歯類がん原性試験に関するガイダンスの改正に係る前向き評価への参加について（協力依頼）」（平成 25 年 10 月 25 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）では進行中のラットがん原性試験については投与期間が 18 ヶ月以内の CAD の提出が容認されていたが、バイアスを最小限にとどめるために、2016 年 6 月 1 日からはすべての CAD 提出について、ラットがん原性試験の投与期間が 14 ヶ月以内のものとするのが決定された。2016 年 6 月 1 日以降は、がん原性試験の投与期間が 14 ヶ月を超えた場合には、CAD は受理されないの、留意すること。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た。しかし、実際の CAD 提出状況を踏まえて、この前向き評価期間をさらに約2年間延長する。バイアスを最小限にとどめ、この取り組みを成功させ、延長された評価期間内に確実に完了するためには、広く各極から多数の製薬会社が参加して CAD を提出し、規制当局がそれを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-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-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、予測されるガイドライン改定のために十分な経験を得るためには、少なくとも 20 のカテゴリ-3 の CAD (後ろ向き解析に基づくがん原性試験が行われる化合物の約 40%がカテゴリ-3に分類されると予想される) が必要である。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の化合物でも、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)
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14ヵ月以内のもの(2016年6月1日以降)について、CADの電子ファイルの作成が求め

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（以下「一次規制当局」という。）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。現時点の経験から、全ての規制当局間の協議後に、CAD に記載されていない情報が CAD に対するカテゴリ判断に有益であったと考えられる事例があった。したがって、今後は一次規制当局が CAD の評価を終了する前に、企業に対して追加の情報を要求する可能性がある。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企業に個別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、企業が匿名化の有無を選択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（後述するアドレス参照）。試験報告書を規制当局に提出する前に、CAD事務局に提出することも可能である。要約報告書は、腫瘍性病変の結果を独自に評価できるように、包括的かつ十分な情報が含まれたものでなければならない。企業は要約報告書に加え、統計解析も含めた腫瘍の発現率の表を提出しなければならない。企業からのCADを一次規制当局が受領した時に、一次規制当局から企業に、がん原性試験報告書の提出手順並びに要約報告書の内容に関するガイダンスが渡される。2年間ラットがん原性試験報告書を受領しない規制当局には、一次規制当局が企業の作成した要約報告書を送付する。要約報告書の審査中、一次規制当局のCAD審査委員会の事務局は、規制当局が対応するCADを特定できないようにする。

製造販売承認申請のための資料提出が2年間ラットがん原性試験の完了よりも大幅に遅れる場合には、企業は前向き評価の円滑な完了のため、がん原性試験報告書が得られた時点で、試験報告書を規制当局に提出することが推奨される。医薬品の開発計画が取り止めになった場合でも、企業は試験報告書または試験結果の要約報告書を上記の手順に従って提出することができる。

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
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、上記の項目について独立した分析を行うにあたり、化合物名を含めた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

HC: HC-CAD@hc-sc.gc.ca

スイス医薬品局: SMC-CAD@swissmedic.ch

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.

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

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

付録 1. がん原性評価文書で検討する証拠の重み付 (WOE) の要素

2年間ラットがん原性試験の結果および実施意義の予測、及びヒトの発がんリスクの全般的かつ統合的評価を行う上で、以下に示す各要素について検討するものとする。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切な要素もあると考える。企業はこの付録を CAD 作成指針として利用することができる。

- 予定される医薬品の主薬効薬理、副次的薬理、並びにラット及びヒトにおける医薬品の薬理標的分布に関する知見

標的およ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、潜在的なヒト発がん物質の予測性を向上させうる。CAD には、特にがん原性リスク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。このような情報の例としては、以下のものがあげられる。

- 当該医薬品クラスの他の化合物での既知の情報
 - 当該の薬効標的又は経路におけるヒト遺伝的多型の情報
 - 治験データ
 - 遺伝子組換えげっ歯類モデル
 - 疾患動物モデル
 - 意図しない薬理作用
 - ホルモンの攪乱作用
 - 標的組織のゲノムバイオマーカーのデータ
- 遺伝毒性試験の結果

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価する。

- **ラット反復投与毒性試験の病理組織学的評価**

腫瘍発生の病理組織学的リスク因子をラット6ヵ月慢性毒性試験で評価するものとする。ラットの短期反復投与毒性試験でのみ得られる所見は、一般的には2年間ラットがん原性試験の結果予測にとっての意義が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、びまん性／限局性の細胞過形成、持続性組織損傷／慢性炎症、前がん病変、及び腫瘍があげられる。この様な所見についてヒトとの関連性を論じることが重要である。例えば、肝腫瘍はラットにおいて比較的高頻度に認められ、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が同時に認められる。肝重量の増加を伴う肝細胞肥大はしばしば肝薬物代謝酵素誘導の結果として生じ、その場合は、ヒトにはほとんど外挿されないげっ歯類に特異的な腫瘍発生の機序に基づく変化であると理解されている (McClain, 1989; Cook *et al.*, 1999)。CADでは、ヒトでのリスクを評価する際に、この様な機序の根拠となるデータを精査するものとする。

- **ラット6ヵ月慢性毒性試験における安全域**

発がんリスク因子のないラット6ヵ月慢性毒性試験において、慢性毒性試験にお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は、がん原性試験免除を支持する補足的要素となる。さらに、発がんリスク因子がヒトで予想される曝露に比べて十分に高い曝露でしか生じない場合も、がん原性試験免除を考慮する補足的要素となろう。忍容性、薬理作用又は吸収の限界によりラット6ヵ月慢性毒性試験で高い安全域が得られない場合も、ラットがん原性試験免除の可能性が排除されることはない。

- **代謝プロファイル**

ICH S1C(R2)に従い、低分子医薬品の発がん可能性を評価する場合には、ラットとヒトとの代謝プロファイルの比較も考慮する必要がある。したがってCADでは、ラットにおける代謝プロファイルの妥当性およびヒト代謝物への曝露も考察する。

- **ホルモンの攪乱の証拠**

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方の試験から検討するものとする。このような証拠は、内分泌器官の器官重量、肉眼的及び／又は顕微鏡的变化、又は生殖発生毒性試験のパラメータから得られる。血清ホルモンレベルは所見を検討するのに有用であるが、必ずしも必須ではない。

- **免疫抑制**

免疫抑制はヒトにおける腫瘍発生の要因になり得る。免疫系への作用が腫瘍監視機構に影響することや、腫瘍ウイルスの再燃により二次的な腫瘍発生につながるものが考えられる。免疫系への影響の可能性については、ICH S8 ガイドラインに従って評価し、CADの要素として記載するものとする。

- **特別な試験および評価項目**

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データについては、それらががん原性評価に十分に寄与すると考えられる場合には、動物及び／又はヒトの発がんの経路および機序を説明又は予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。

- **非げっ歯類長期試験の結果**

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、ラット慢性毒性試験の結果に関係なくヒトのリスク評価のために考慮すべきである。

- **トランスジェニックマウス試験**

トランスジェニックマウスを用いるがん原性試験（通常は *ras*H2 又は *p53*^{+/+}マウス）は、WOE の論拠としては必須ではない。しかし、必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試験が WOE に寄与する可能性がある。

付録 2. がん原性評価文書 (CAD) 提出用の書式

- Check one: 1) Sponsor DOES wish to receive DRA feedback.
 2) Sponsor DOES NOT wish to receive DRA feedback.

<p><i>Directions to Sponsor: Complete the left-side column for prediction of rat tumor outcome, value to overall carcinogenicity assessment and human risk implications, and categorical assignment/waiver request. The reviewing DRA will complete the 'DRA Concurrence' cell after review of the CAD, and will complete the right-side column after review of the 2yr rat carcinogenicity study report.</i></p>		
<p>Tumor Outcome from 2yr Rat Carcinogenicity Study</p>		
<p>Prediction by Sponsor (positive/negative; and target organs) (consider "uncertain prediction" only for Category 2)</p>	<p>Actual Outcome According to Sponsor (positive/negative; and target organs)</p>	
	<p>Actual Outcome According to DRA (positive/negative; and target organs)</p>	
<p>Value to carcinogenicity assessment and human risk implications</p>		
<p>Projected Value</p>	<p>Actual Value</p>	
<p>Categorical Assignment and Waiver Request</p>		
<p>Predicted Category by Sponsor</p>	<p>DRA Concurrence (Y/N) Predicted Category</p>	<p>Actual Category</p>
<p>Waiver requested (Y/N)</p>	<p>Waiver supported (Y/N)</p>	<p>Waiver supported (Y/N)</p>

・注

DRA : 規制当局、Waiver request : (2年間ラットがん原性試験の) 免除申請

(別添2)

医薬品のげっ歯類がん原性試験の変更案に係る前向き評価への参加要項

現在、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。ガイダンスの改定を進めるために、「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」とする仮説を前向きに評価することが必要とされている。前向き評価にあたっては、開発中の医薬品に関するがん原性評価文書（Carcinogenicity Assessment Document。以下「CAD」という。）を企業が規制当局に提出することが求められている。そこで、本参加要項及び「医薬品のげっ歯類がん原性試験の変更（案） 規制通知文書」を参照の上、医薬品開発企業の前向き評価への積極的な参加をお願いしたい。

1. 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 14 ヶ月未満のもの（平成 28 年 5 月末までは投与期間が 18 ヶ月未満のものであっても提出可能である）。

ただし、日本、米国、カナダ、スイス又は 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。

2. 国内における CAD 審査体制について

CAD 審査委員会を国立医薬品食品衛生研究所内に設置し、日本における CAD の審査を実施する。また、CAD 事務局を独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）内に設置する。

3. CAD の作成及び提出について

(1) CAD の作成

CAD は、「医薬品のげっ歯類がん原性試験の変更（案） 規制通知文書」

を参照して作成すること。CAD 作成時点までの既存のデータを活用して CAD を作成するものとし、CAD 作成のみを目的とした新たな追加試験等の実施は必須ではない。なお、CAD は英語で作成し、化合物名は匿名化すること。

(2) CAD 提出時の添付資料

CAD のカバーレターとして、提出企業名、CAD に関する連絡先（担当者名、メールアドレス及び電話番号を含む。）及び当該医薬品の治験成分記号を明記した書類を、CAD とは別の電子ファイルとして作成し、CAD と共に提出すること。なお、カバーレターは PMDA に提出する場合には日本語で作成することも可能であるが、海外規制当局に提出する場合には英語で作成すること。

(3) CAD 電子ファイルの提出先

以下のア～ウに従い、該当する地域の規制当局の CAD 事務局に、カバーレターの電子ファイルとともに、CAD の電子ファイルを電子メールに添付して提出すること。

ア 日本国内のみで臨床試験が実施されている又は実施される予定の場合は、PMDA の CAD 事務局に提出する。

イ 日本国外（ただし、米国、カナダ、スイス又は EU のいずれかに限る）のみで臨床試験が実施されている又は実施される予定の場合は、臨床試験実施地域の規制当局の CAD 事務局に提出する。

ウ 日本国内及び国外の両方で臨床試験が実施されている又は実施される予定の場合は、臨床試験実施地域の中から日本、米国、カナダ、スイス又は EU のいずれかを選択し、その地域の規制当局の CAD 事務局に提出する。

なお、各地域の規制当局の CAD 事務局メールアドレスは以下のとおりである。

日本 (PMDA) : PMDA-CAD@pmda.go.jp

米国 (FDA) : FDA-CAD@fda.hhs.gov

EU (EMA) : EMA-CAD@ema.europa.eu

カナダ (HC) : HC-CAD@hc-sc.gc.ca

スイス (スイス医薬品局) : SMC-CAD@swissmedic.ch

(4) CAD 提出後の規制当局からの連絡について

CAD に不備があった場合には、提出した規制当局の CAD 事務局から、カバーレターに記載の担当者に連絡をするので、指示に従い、適切に対応をお願いしたい (PMDA に CAD を提出した場合には、提出から概ね 2 週間以

内を目安として連絡する)。

また、CAD に対するカテゴリー評価に有益であると考えられる情報がある場合には、CAD を提出した規制当局の CAD 事務局から、追加の情報が要求される可能性がある。

「医薬品のげっ歯類がん原性試験の変更(案)規制通知文書」付録2の書式において、「1) Sponsor DOES wish to receive DRA feedback. (規制当局からのフィードバックを希望する)」にチェックをした場合に限り、ラット2年間がん原性試験成績提出前までに規制当局側のカテゴリー分類について通知され、さらに、前向き評価期間終了後に規制当局のCADに対する科学的審査内容の概略が通知される。

なお、規制当局からの連絡を円滑にするために、CAD 提出時にカバーレターに記載した連絡先が前向き評価期間中に変更となった場合には、速やかにCAD を提出した規制当局のCAD 事務局に連絡すること。

4. ラット2年間がん原性試験成績の提出及び評価について

CAD を提出した開発医薬品のラット2年間がん原性試験成績については、企業名を匿名化したがん原性試験の要約報告書を英文で作成すること。化合物名の匿名化は必須ではない。また、がん原性試験の最終報告書を、各地域の制度に従って規制当局に提出することとし、最終報告書の提出時期に応じて、以下の(1)又は(2)に従い、要約報告書等を各地域のCAD 事務局に提出すること。

(1) 2年間ラット試験最終報告書と要約報告書を同時に提出する場合

現行の各極の規制に従い(すなわち現行の規制当局への提出手順に従い)、2年間ラットがん原性試験報告書を適切な規制当局に提出する。

CAD の提出先と同じ規制当局のCAD 審査委員会の事務局に、以下のものを提出する：

1. 規制当局のCAD 審査委員会に対し、2年間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通知するカバーレター

カバーレターには過去に提出したCAD の個別情報も記載されていなければならない。企業は、このカバーレターに対応するCAD の中で作成された予測の精度に関する見解を含めることが可能であるが、それを試験結果の要約報告書に記載してはならない。

2. 2年間ラット試験の結果の要約報告書

要約報告書は CAD 審査委員会が腫瘍の結果を独自に審査できるよう十分に包括的なものでなければならず、また以下の重要な情報が含まれたものでなければならない。

- ・試験デザイン：用量、群の設定、群当たりの動物数、媒体、投与経路、投与方法、高用量選択の根拠
- ・生存率データ：薬物の作用がない場合は概説；生存率の変化が腫瘍の結果の解釈に関連すると考えられる場合は表形式データを含める。
- ・体重：薬物の作用がない場合は概説；体重の変化が腫瘍の結果の解釈に関連すると考えられる場合は表形式データを含める。
- ・毒性：薬物関連性の変化の概説、腫瘍の結果に関連すると考えられる変化を重視。
- ・統計解析：使用した手法と結果の説明。
- ・監査済みの2年間ラット試験最終報告書から導出した腫瘍発現率表

ICH M4S(R2)に則し、概要文を添付した試験の概要表は、包括的な要約報告書として容認される。

要約報告書では、過去の CAD またはカテゴリー分類についての考察は行わないこと。希望するのであれば、試験結果の要約報告書は引き続き匿名化しても良いが、要約報告書の匿名化は原則として不要である。

(2) 2年間ラット試験最終報告書の提出前に、要約報告書を規制当局へ提出する場合

2年間ラットがん原性試験の最終報告書を規制当局に提出する前に、要約報告書を規制当局の CAD 審査委員会に提出することが可能である。そのような場合、規制当局の CAD 審査委員会は試験結果を予備的なものと見なす。2年間ラットがん原性試験報告書が規制当局に通常の手順で提出された場合、試験結果の審

査が最終的な規制当局の判断とみなされる。

CAD を提出した開発医薬品について、2 年間ラットがん原性試験の最終報告書の提出が規制当局から求められない場合（例えば開発中止等の場合）であっても、上述のように、企業は試験報告書並びに要約報告書を、過去に提出した CAD の個別情報を記載したカバーレターとともに提出することが強く推奨される。

5. 国内問い合わせ先

本件について問い合わせる場合は、PMDA の CAD 事務局に、電子メールにて連絡されたい。

PMDA の CAD 事務局の連絡先 : PMDA-CAD@pmda.go.jp

以上