

安全性に関するトピックの動向

ICH S1

がん原性試験(改定)

(独)医薬品医療機器総合機構
野中瑞穂

医薬品のがん原性試験に関する ガイダンス（ICH S1）

- 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
（Step 4: 1995年11月）
- 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
（Step 4: 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回改定されており、最新版のStep 4: 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）

S1ガイダンス改定に関する用語

- Expert Working Group (EWG)
 - 専門家作業部会
- Prospective Evaluation Period (PEP)
 - 2年間ラットがん原性試験省略仮説検証のための前向き評価期間
- Regulatory Notice Document (RND)
 - 2年間ラットがん原性試験省略仮説、PEPの目的と方法を記載
 - 各当局で案を公表、パブコメ募集後に2013年8月確定
 - 2013年10月25日付事務連絡 厚生労働省審査管理課
- Carcinogenicity Assessment Document (CAD)
 - 進行中(投与開始から18カ月未満)又は実施予定の2年間ラットがん原性試験の要否を予測する評価報告書

S1ガイダンス改定の検討の経緯

- 2011年11月 ICH S1 Informal Working Group
対面会合(セビリア)
- 2012年6月 ICH S1 EWG発足 対面会合(福岡)
- 2012年11月 ICH S1 EWG 対面会合(サンディエゴ)
RND案の最終化
- 2013年1月～3月
国内においてRND案に対するパブリック
コメント募集
- 2013年6月 ICH S1 EWG 対面会合(ブリュッセル)
各極のパブリックコメントを踏まえて、
RNDの最終化
- 2013年8月 RNDがICHの公式Web Siteに公表
- 2013年10月 PEP開始、FDAにCAD提出
- 2013年10月25日 国内においてRNDなど関連文書発出

S1ガイダンス改定のための前向き評価の背景

仮説：WOEに基づき、ヒトにおける発がんリスクのカテゴリー分類が可能

証拠の重み付け

(WOE : weight of evidence)

【薬理作用】

【遺伝毒性】

【主にラット6カ月反復投与毒性試験における病理組織学的評価】

【ラット6カ月反復投与毒性試験における安全域】

【代謝のプロファイル
(ラットとヒトの比較)】

【ホルモンの攪乱作用】

【免疫抑制】

【特別な試験及び評価項目】

【非げっ歯類慢性毒性試験の結果】

【トランスジェニックマウス試験】

ヒトにおける発がんリスクのカテゴリー分類

【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、2年間ラッ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能性が高い。

【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。

S1ガイダンス改定の是非を判断するためには、上記の仮説を規制当局が主体となって前向き(Prospective)に検証する必要がある。

ICH S1 改定に向けた今後の予定

RNDの発出

→2013年8月 ICH Web Site
→ 2013年10月25日 国内発出

RNDの内容

- ・2年間ラットがん原性試験省略のための特定要件案を明記し、S1ガイダンスの改定の提案についての説明
- ・ガイダンス改定のために必要な前向き(Prospective)評価についての説明

今回の前向き評価はラットがん原性試験の要否が検討対象
マウスがん原性試験の要否は検討の対象外

PEP

2013年10月～2017年
CAD50以上、カテゴリ3
のCADが20程度収集されるまで評価期間継続
(延長の可能性あり)
Step 2ガイダンスの準備

前向き評価結果が改定方針と異なった場合

ガイダンス
改定作業中止

前向き評価結果が改定方針と一致した場合

Step 2ガイダンス
2017年11月

(PEP終了時期により延期の可能性)

Step 4 ガイダンス
2018年11月

(PEP終了時期により延期の可能性)

S1ガイダンス改定の提案が前向き評価結果に基づき 検証され、S1ガイダンス改定が将来実現された場合

ヒトにおける発がんリスクのカテゴリー分類

【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、2年間ラッ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能性が高い。

【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。

2年間ラットがん原性試験を含む全てのがん原性試験の免除申請(又は相談)

2年間ラットがん原性試験必須(現行通り)

2年間ラットがん原性試験免除申請(又は相談)

2年間ラットがん原性試験免除申請(又は相談)

2年間ラットがん原性試験免除申請(又は相談)

規制当局により、2年間ラットがん原性試験の免除の可否を検討

平成25年10月25日 事務連絡
厚生労働省医薬食品局審査管理課

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 評価への参加について(協力依頼)

医薬品のがん原性試験については、日米EU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ある。

これまで、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、ICH S1専門家作業部会で検討が進められてきたところであるが、今般、改定の検討に資する情報収集を目的とした評価を、**別添1**のとおり実施することとなった。そこで、当該評価に参加し、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御協力願いたい。

別添1: RND和訳

別添2: 前向き評価への参加要項

(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 (RND)

【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。

前向き評価期間(PEP)についての 留意点

- 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)。
- この前向き評価は、**2年間ラットがん原性試験の要否の検討が対象であり**、マウスがん原性試験の要否は検討対象外。(マウスがん原性試験の要否は現行S1Aガイダンスに基づき判断され、変更の予定は現時点ではない)

【対象となる開発医薬品】

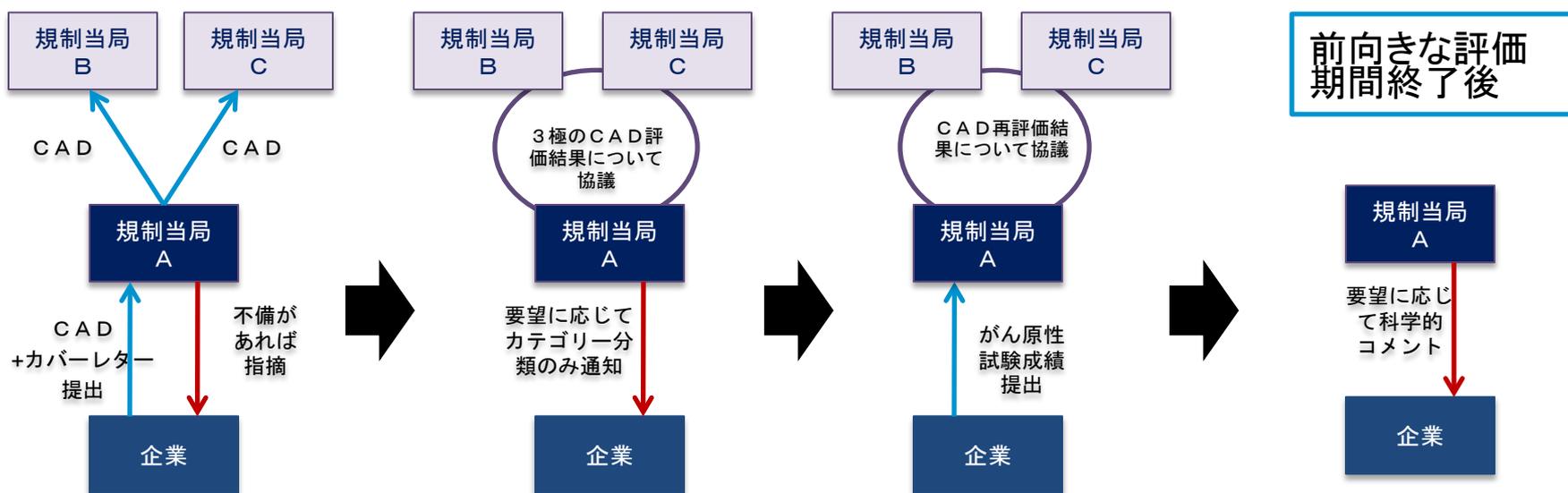
「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」(平成20年11月27日付け薬食審査発第1127001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)において2年間ラットがん原性試験の実施対象となる、開発中の低分子医薬品であり、かつ、2年間ラットがん原性試験が進行中で、CAD提出時点での投与期間が18カ月未満のもの。

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。

* (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」より抜粋

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

前向き評価に際して規制当局にご提出いただく書類

➤CAD

(化合物名及び企業名は匿名化して、英語で作成)

➤CADカバーレター

(化合物名及び連絡先を明記)

➤2年間ラットがん原性試験最終報告書

(通常の規制に従い提出。開発中止の場合には、
規制当局内のCAD事務局に提出)

➤2年間ラットがん原性試験の要約報告書

(化合物名を匿名化して、英語で作成)

今回の前向き評価については、製薬企業の皆様の御協力が必要不可欠です。有意義な評価が予定期間内に実施できるように、積極的な御協力をよろしくお願いいたします。

企業が作成して規制当局に提出するがん原性評価文書 (CAD: Carcinogenicity Assessment Document)

1. 2年間ラットがん原性試験(投与開始18カ月以内)について予測される試験結果
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2年間ラットがん原性試験の免除を裏付けるか否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

2年間ラットがん原性試験結果が判明する前の時点において、CADで検討する証拠の重み付け

(WOE : weight of evidence)

【薬理作用】

【遺伝毒性】

【主にラット6カ月反復投与毒性試験における病理組織学的評価】

【ラット6カ月反復投与毒性試験における安全域】

【代謝のプロファイル
(ラットとヒトの比較)】

【ホルモンの攪乱作用】

【免疫抑制】

【特別な試験及び評価項目】

【非げっ歯類慢性毒性試験の結果】

【トランスジェニックマウス試験】



ヒトにおける発がんリスクのカテゴリー分類

【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、2年間ラッ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能性が高い。

【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。

がん原性評価文書 (CAD) 提出用の書式

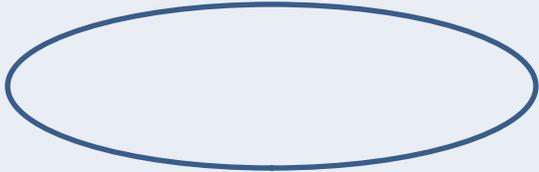
 CAD提出時記入箇所

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

Directions to sponsor: (記載方法についての説明文)

Tumor outcome from 2yr Rat Carcinogenicity Study

Prediction by Sponsor



Actual outcome According to Sponsor

Actual outcome According to DRA

Value to carcinogenicity assessment and human risk implications

Projected Value



Actual Value

Categorical Assignment and Waiver Request

Predicted Category

by sponsor



DRA Concurrence

Predicted Category

Actual Category

Waiver requested(Y/N)

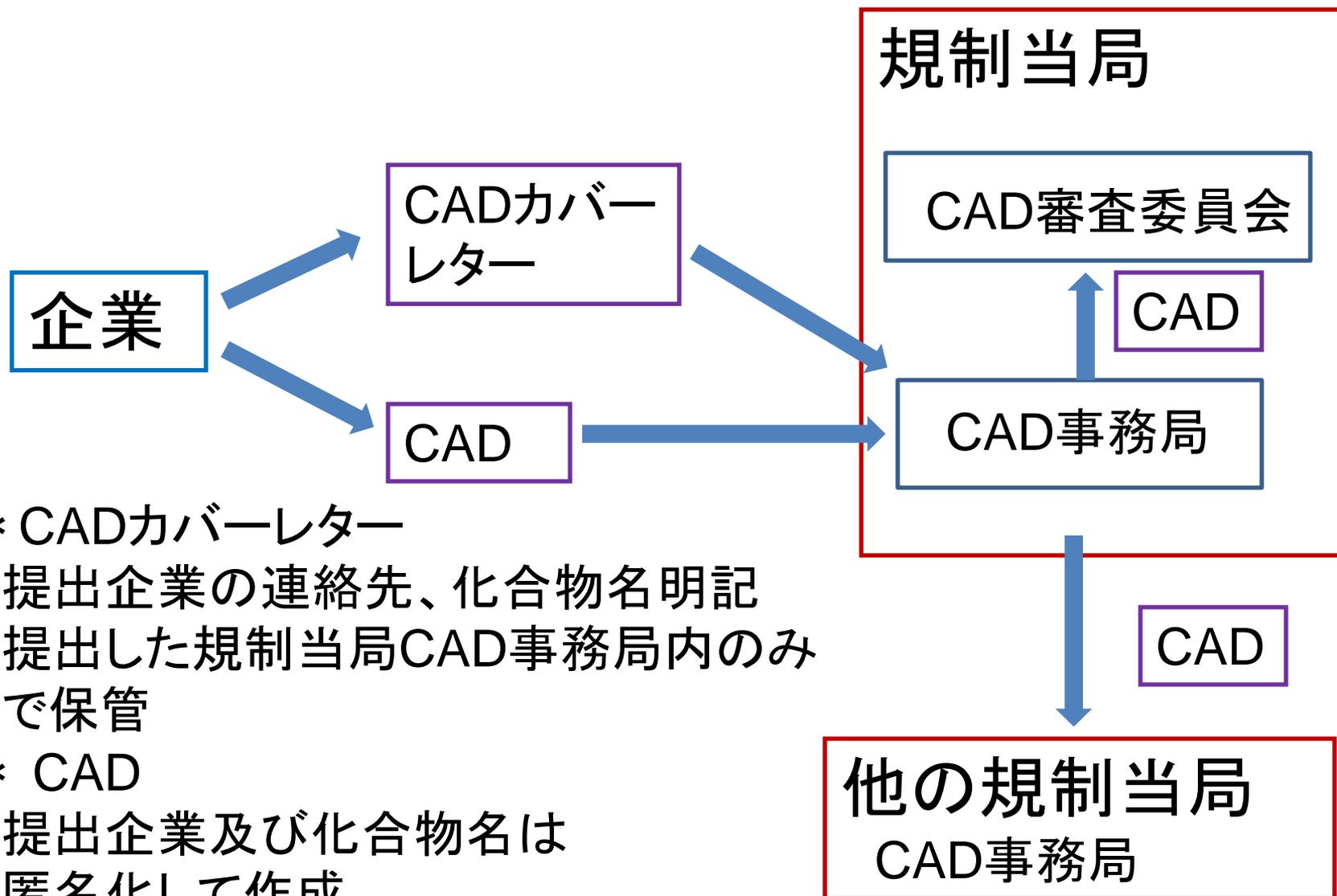


Waiver requested(Y/N)

Waiver requested(Y/N)

DRA:規制当局 (MHLW/PMDA、FDA及びEMA)

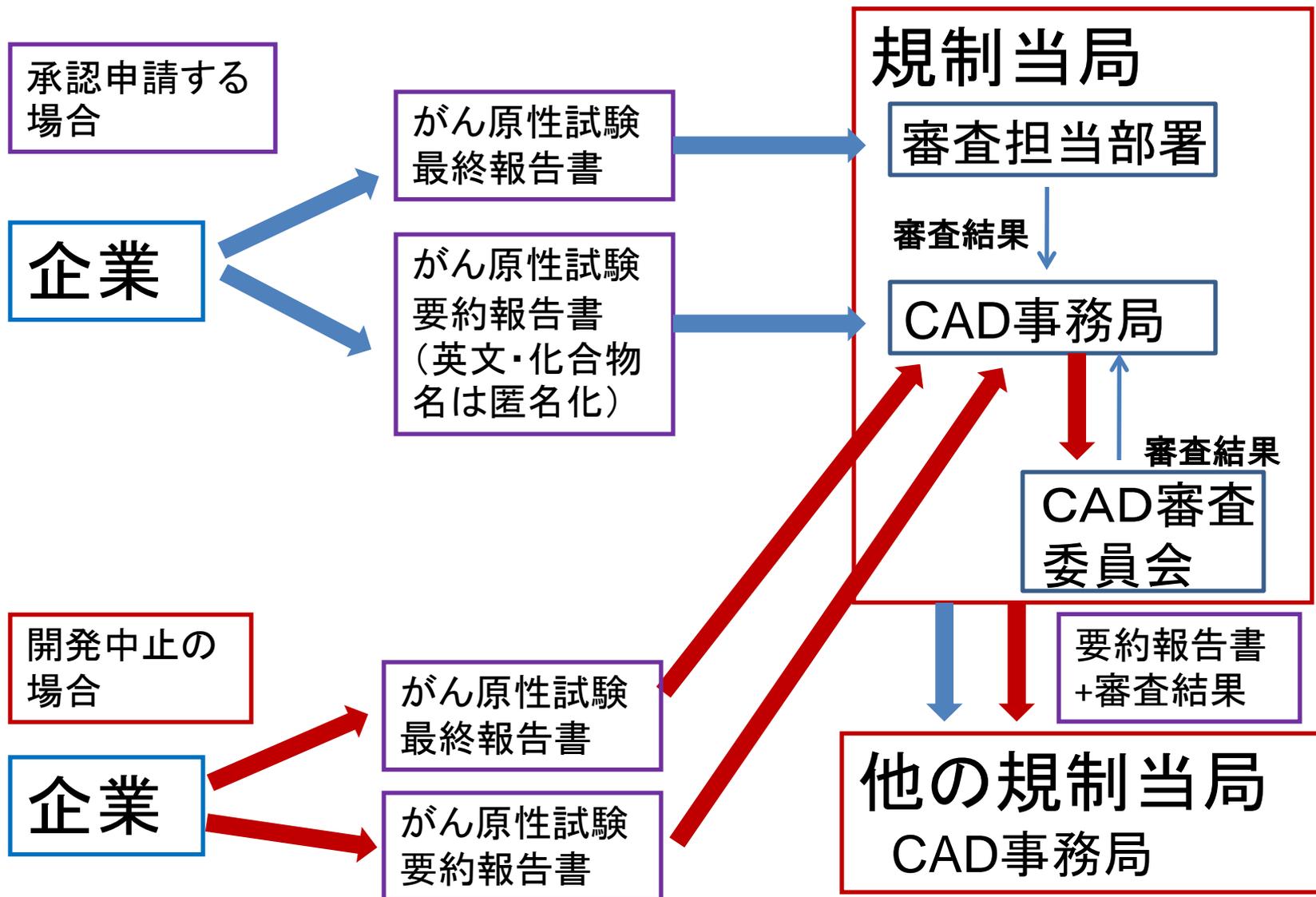
CAD及びCADカバーレターの提出について



* CADカバーレター
提出企業の連絡先、化合物名明記
提出した規制当局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

2年間ラットがん原性試験成績の提出について



国内における前向き評価体制

