

各都道府県衛生主管部（局）長殿

厚生省薬務局審査課長

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について

医薬品の製造（輸入）承認申請に際し添付すべき資料のうち、がん原性試験に関する資料については、平成元年9月11日薬審1第24号厚生省薬務局審査第一課長・審査第二課長・生物製剤課長通知別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」及び平成8年8月6日薬審第544号通知別添「医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンス」により取り扱っているところであるが、今般、別添のとおり「医薬品における原性試験の必要性に関するガイダンス」を定めたので、下記事項を御了知の上、貴管下医薬品製造（輸入販売）業者に対する周知方よろしく願いたい。

記

1. 背景

近年、優れた医薬品の国際的な研究開発の促進及び患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的ハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。このような要請に応えるため、日・米・EU三極医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議（ICH）が組織され、品質、安全性、有効性及び規制情報の4分野でハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われている。今回の「医薬品のがん原性試験を必要とする条件に関するガイダンス」（以下「ICHガイダンス」という。）の制定は、三極の合意に基づき行われるものである。

2. ICHガイダンスの要点

- (1) 標記ガイダンスは、日・米・EUのそれぞれのがん原性試験に関するガイドラインのうち、試験の必要性の問題を取り上げ、現在の科学技術水準を考慮して相互に受け入れ可能な基準として作成されたものである。したがって、平成元年9月11日薬審1第24号厚生省薬務局審査第一課長・審査第二課長・生物製剤課長通知別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」のうち「がん原性試験」（以下「現行ガイドライン」という。）については、ICHガイダンスに該当項目がある場合には当該指摘に基づいて試験を実施し、それ以外の項目については現行ガイドラインに従って実施すればよい。
- (2) がん原性試験を必要とする条件の基本的な考え方は、他の研究からがん原性が懸念されるような情報がある場合、及び患者に対する最大投薬期間である。他の研究からがん原性が懸念されるような情報がある場合とは、1) 遺伝毒性試験の所見から、2)

製品レベルの曝露においてヒトにがん原性を引き起こす恐れが前もって示されている場合、3) 構造活性相関から、遺伝毒性あるいはがん原性が示唆されている場合、4) 反復投与毒性試験において前腫瘍性変化等がみられる場合、5) 親化合物又は代謝物が長期間組織に停滞し局所の組織変化あるいは病的变化を引き起こす場合などがあげられる。また、臨床での投薬期間に関しては、6か月以上継続して用いられる医薬品、間欠的な方法でも繰り返し6か月以上にわたって適用される医薬品等については、がん原性試験が必要となる。余り頻繁には投与されることがない、又は曝露期間が短いような医薬品は発がんの懸念がなければがん原性試験を必要としない。その他、がん原性試験を必要としないケース、曝露経路の選択、誘導體その他の特定の医薬品に対する実施の必要性についても考え方が述べられている。

3. ガイダンスの取扱い

- (1) この通知の施行の日より、ICHガイダンスに該当項目がある場合には当該指摘に基づいて実施された試験による資料を医薬品の製造（輸入）承認申請に際し添付すべき毒性試験に関する資料とすることができる。
- (2) 現行ガイドラインに基づいて実施された試験による資料は、当分の間、引き続き、医薬品の製造（輸入）承認申請に際し添付すべき毒性試験に関する資料とすることができる。

4. その他

今後、現行ガイドラインを改正し、ICHガイダンスとの整合を図る予定である。

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

1. はじめに

がん原性試験の目的は動物において催腫瘍性の可能性を明らかにし、ヒトに対するリスクを評価することである。研究室レベルの研究、動物を用いた毒性試験、あるいはヒトでのデータなどから懸念される理由がある場合には、がん原性試験が必要となろう。げっ歯類におけるがん原性試験の実施の必要性は、患者の寿命の相当な期間にわたって定期的に投薬されることが予想される医薬品について制定されてきた。これらの試験におけるデザインや、得られた結果の解釈は、最近の遺伝毒性を検出するのに有用な試験法や、最新の全身曝露を評価できる技術進歩よりも前から行われていた。また、これらの試験は、非遺伝毒性物質による腫瘍発生について現在の理解がなされる以前から実施されていた。遺伝毒性試験やトキシコキネティクス、メカニズム試験などの成果は、現在では前臨床での安全性評価において日常的に適用されている。これら追補的データはがん原性試験を実施するか否かを考慮するだけでなく、試験成績をヒトでの安全性に関連づけて解釈するためにも重要である。がん原性試験は時間がかかり資源を消耗することから、ヒトでの曝露におけるがん原性の有無を評価するために、動物での生涯試験からの情報が必要となったときにのみ実施されるべきである。

2. 歴史的背景

日本では、1990年の医薬品毒性試験法ガイドラインによれば、臨床での使用期間が連続して6カ月あるいはそれ以上にわたる場合にはがん原性試験が要求されている。もしがん原性が懸念されるような医薬品では、6カ月未満であってもがん原性試験が必要となる場合もある。米国では、ほとんどの医薬品についてヒトで広範囲に用いられる前に動物でのがん原性が試験されている。米国FDAによれば、通常3カ月あるいはそれ以上にわたって用いられる医薬品はがん原性試験が必要である。EUでは、医療用製品管理規則でがん原性試験が要求される場合を規定している。そのような場合とは、長期にわたって投薬される場合、即ち連続して最低限6カ月、あるいは間欠的であっても頻度が高く総曝露量が類似していることなどである。

3. 本ガイダンスの目的

本ガイダンスの目的は、がん原性試験を必要とする条件を規定し、試験に必要以上に動物が用いられることを避けるための適切なガイダンスを提供し、その適用において世界的な行政的評価に一貫性を持たせることにある。これらの試験は現在容認されている科学的水準を反映する方法で実施されることが望ましい。

がん原性試験の必要性を決定する基本的な考え方の中には、患者における最大投薬期間ならびに他の研究からがん原性が懸念されるような情報が含まれる。考慮すべき他の要因としては、予想される患者の規模、がん原性の事前調査結果、全身曝露の程度、内因性物質との類似(相異)点、適切な試験計画、臨床開発との関連における試験の実施時期、などである。

4. 1 期間及び曝露

臨床での使用が少なくとも6カ月以上継続されるような医薬品においてはがん原性試

験が実施されるべきである。

ある種の化合物では6カ月を越えて連続的に用いられることはないかも知れないが、間欠的な方法で繰り返し用いられることがある。特に非連続的な処置の場合のがん原性の可能性に関しては、それが頻繁に用いられる場合、臨床的な処置期間をどのくらいとみなし、科学的に正当化することは困難なことが多い。慢性あるいは再発性の病態の治療において、間欠的な方法で頻繁に用いられる医薬品についてはがん原性試験が一般に必要となる。そのような病態の例として、アレルギー性鼻炎、うつ病、不安神経症などがある。また、曝露が長期間に及ぶようなある種のデリバリーシステムなどではがん原性試験が必要となる場合がある。余り頻繁に投与されない医薬品や曝露期間が短いような医薬品（例えば麻酔薬や放射性造影剤など）は、発がんの懸念がなければがん原性試験を必要としない。

4.2 発がん性が懸念される場合

がん原性試験の実施は発がん性が懸念されるような医薬品に対して推奨される。これらの事例を規定する基準については非常に注意深く考慮されるべきであり、それがほとんどのカテゴリーの医薬品においてがん原性試験を実施する最も重要な理由となるからである。次のような考慮されるべき幾つかの要因がある：(1)そのグループの製品にヒトにも関連すると思われる発がん性が前もって示されている、(2)発がん性のリスクが示唆されるような構造活性相関がある、(3)反復投与毒性試験において前がん病変がみられる、(4)親化合物あるいは代謝物が長期間組織に停滞し局所的な組織の反応やその他の病態生理学的反応を引き起こしている。

4.3 遺伝毒性

明らかな遺伝毒性物質は、他のデータがなければ、動物種を越えた発がん物質であることが推定され、ヒトに対する危険性があるものと見なされる。そのような化合物は長期がん原性試験を実施する必要はない。しかしながら、もしそのような医薬品がヒトに慢性的に投与されるものであれば、初期の腫瘍性変化を見つけるために慢性毒性試験（1年までの）が必要であろう。

化合物の遺伝毒性の評価では、全体としての所見を考慮し、*in vitro* および *in vivo* の両試験の本質的な意味と限界を認識すべきである。*in vitro* と *in vivo* の両試験の組み合わせ手法は遺伝毒性を持つ化合物が偽陰性の結果になるリスクを減らすようにデザインされている。どの遺伝毒性試験においても、一つの陽性結果は必ずしもその被験化合物がヒトに対して遺伝毒性の危険性を持つことを意味しない（医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目に関するICHガイダンス）。

4.4 適用並びに患者規模

がん原性試験が要求される場合、通常、市販承認を申請するまでに終了する必要がある。しかし大規模な臨床治験を実施するような場合には、患者集団に特に発がんの懸念がなければ、げっ歯類のがん原性試験を終了している必要はない。

ある種の難治性の疾患を治療するために開発される医薬品の場合、がん原性試験を市販承認前に実施する必要はなく、これらの試験は承認後に実施すべきである。このことは生命を脅かすような疾患、あるいは重度の消耗性疾患に用いられる医薬品で、満足すべき代替の治療法がないような場合、早期入手を促進することになる。

対象の患者集団で長期の延命が望めないような場合（2 - 3年以下）、がん原性試験は要求されない。例えば、進行した全身性疾患の治療を目的とした抗腫瘍剤などでは、通常、がん原性試験を必要としない。がん治療薬で、一般的に著効を示し、延命効果が著しいよ

うなケースでは、その後、続発性のがんの心配がある。そのような医薬品が非がん患者に対し補助療法として、あるいはがん以外の適用に拡大される場合には、がん原性試験が通常必要となる。

4.5 曝露経路

動物での曝露経路は、可能であれば臨床適用経路と同じであるべきである（医薬品のがん原性試験のための用量選択のICHガイダンス）。もし異なった投与経路において類似の代謝及び全身曝露が示されていれば、一つの経路によるがん原性試験を実施するのみでよく、臨床曝露経路に関連する臓器（例えば、吸入剤に対する肺）が被験物質に適切に曝露されていることが重要である。適切な曝露の証拠は薬物動態学的データから得られることがある（反復投与組織分布試験のICHガイダンス）。

4.6 全身曝露の範囲

局所に適用される医薬品（例えば皮膚および眼からの投与）に、がん原性試験が必要な場合がある。ヒトで局所経路から全身曝露が少ないような医薬品では、内部臓器に対する発がん性を評価するための経口投与による試験は必要ないであろう。光発がん性が想定され実施の必要性がある場合は、皮膚塗布によるがん原性試験（一般にマウス）が要求されることがある。眼からの経路で投与される医薬品では、懸念される要因がない場合や、はっきりした全身曝露がなければがん原性試験は要求されない。

同じ医薬品成分で、異なった塩、酸、あるいは塩基を持つもので、既にごがん原性試験が実施されている場合、薬物動態学的、薬力学的、あるいは毒性学的に大きな差がないということ を明らかにすべきである。曝露の変化やそれに伴う毒性の変化がみられる場合、更にごがん原性試験が必要かどうか決定するために、別の橋渡しとなる試験が必要となる場合もある。エステルや複合誘導体の場合は、更にごがん原性試験が必要かどうか評価するために同様なデータが価値あるものとなる。しかし、このことはケースバイケースで考慮されるべきである。

4.7 内因性ペプチド及びタンパク製剤あるいはそのアナログ

内因性ペプチドあるいはタンパク質及びそのアナログは、化学的合成品のほか、動物/ヒト材料からの抽出/精製あるいは組み換えDNA技術などバイオテクノロジー法で作られるが、特別の配慮が必要となることがある。

内因性物質を補充療法として必ず与えなくてはならないような場合（すなわち生理的レベル）、特に既に同様の製品（例えば、動物インシュリン、下垂体由来の成長ホルモン、及びカルシトニンなど）で臨床経験があるような場合には、がん原性試験は一般に必要ではない。

げっ歯類を用いた長期がん原性試験は通常必ずしも必要ではないが、治療期間、臨床適用、あるいは患者規模（中和抗体ができて反復投与試験の結果が引き出せず無効になってしまう）によっては、上記以外のバイオテクノロジー製品では考慮すべきである。がん原性試験は次のような状況の場合には必要となるかもしれない：(1)天然の生理活性物質の生物学的作用と著しく異なる製品、(2)天然の生理活性物質と比較して明らかな構造変化が起こるような修飾を施した製品、(3)存在する局所又は全身濃度をはるかに超えてヒトに投与される製品（すなわち薬理学的レベル）。

5. 追加試験の必要性

ヒトでの安全性を評価するために行われる動物のがん原性試験から得られた結果について、関連性があるのかどうかしばしば議論の的となる。作用メカニズムを検討し、ヒトでの発がん性の可能性があるのか、ないのかを確認するための更なる研究が必要となる場合がある。ヒトでの安全性において動物の腫瘍所見との関連性を評価することが重要と考えられるときには、メカニズム試験が有用である。

補遺

注1：3カ月の治療に用いられるとされるほとんどの医薬品は、また、6カ月にわたっても用いられると思われる。多くの医薬品研究や行政側グループの調査では、3カ月だけ用いられるような医薬品を見いだすことは出来なかった。