

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

「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」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」、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」及び平成9年4月14日薬審第315号通知別添「医薬品のがん原性試験の必要性に関するガイダンス」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「医薬品のがん原性を検出するための試験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な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、その合意に基づき、「医薬品のがん原性試験を検出するための試験に関するガイダンス」（以下「ICHガイダンス」という。）が制定された。

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。従って、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) 現行ガイドラインでは、2種のげっ歯類を用いた長期がん原性試験を実施することとされていたが、ICHガイダンスでは、今後1種のげっ歯類を用いた長期発がん試験と1種の短期代替発がん試験(トランスジェニックマウス、新生児、二段階発がんモデル)の提出により、発がん性は評価可能であると変更された。

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。

医薬品のがん原性を検出するための試験に関するガイダンス

1. 目的

この文書は、医薬品のがん原性を評価する方法に関するガイダンスを示すものである。

2. 背景

従来、三極（欧州、日本、米国）における医薬品のがん原性を評価するための行政上の要求は、通常、ラットとマウスの 2 種のげっ歯類を用いる長期のがん原性試験を実施することと規定されていた。これらの試験には費用がかかりすぎることや、きわめて多くの動物が用いられていることから、ヒトへの安全性を損なうことなく 2 種のがん原性試験を 1 種にすることができるかどうかを検討することは ICH の使命にかなうものである。

このガイダンスは、他のガイダンス、特に下記のガイダンスと共に読まれるべきである。

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

S1C: 医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンス

化学物質（医薬品を含む）のヒトでのがん原性を評価するためのげっ歯類を用いた長期がん原性試験は現在、批判され、改善を求められている。1970 年代の始めから、多くの研究者によって、多種多様な実験的手法によってげっ歯類に腫瘍を発生させることが可能であることを示す多くの研究がなされてきた。それらの研究のいくつかは、現在においては、ヒトへのリスクアセスメントにおいてほとんど（あるいは全く）関係のないものがあることが示されている。本ガイダンスでは、がん原性評価の必要な医薬品において通常実施されている 2 種のげっ歯類による長期がん原性試験を実施せずに、発がん潜在能を評価する実験的方法が概説されている。個々のラットやマウスのがん原性試験がどのように評価に寄与しているか、また、ラットあるいはマウス 1 種のみを用いることによってヒトのリスクアセスメントのための必要な情報が失われる結果になるか否かが、6 団体・規制当局の調査により検討された。これらの調査は International Agency for Research on Cancer (IARC) , the U.S. Food and Drug Administration (FDA) , the U.S. Physicians' Desk Reference (PDR) , the Japanese Pharmaceutical Manufacturers' Association (JPMA) , the EU European Medicines Evaluation Agency (Committee for Proprietary Medicinal Products) (CPMP) および UK Center for Medicines Research (CMR) によりなされたものである。これらの調査の規模とその解析の主要な結論については第 3 回 ICH (1995) の報告集を参照されたい。

医薬品の治療用途と関係のないような長期がん原性試験の陽性結果は、行政側評価者、医薬品開発会社および社会全般のいずれもが苦慮しているところである。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る。

1 つの長期がん原性試験と他の適切な実験手法から得られたデータを総合的に評価する科学的判断の使用と定義される、「科学的根拠の重要度 (weight of evidence) 」の評価法は、ヒトに対するがん原性リスクの評価をさらに向上させることができる。

3. ガイダンスの範囲

このガイダンスは、ガイダンス S1A に示されているように、がん原性試験を必要とするすべての医薬品に適用される。バイオテクノロジー応用医薬品についてはガイドライン S6 を参照のこと。

4. ガイダンス

4.1 序文

医薬品のがん原性を検索するための対策は、いくつかの重要な情報が得られてからなされるが、それらには遺伝毒性 (ガイダンス S2A および S2B)、想定される患者集団、臨床適用量 (ガイダンス S1A)、動物とヒトにおける薬力学 (選択性、用量反応性) (ガイダンス S1C) ならびに反復投与毒性などである。動物 (非げっ歯類を含む) を用いた反復投与毒性試験において、被験物質に、ヒトへのリスク因子として考えられる免疫抑制作用、ホルモン活性作用や他の作用が示された場合、このような情報はがん原性評価のためのその後の試験計画にあたって考慮されるべきである (注 1 参照)。

4.2 発がん潜在能を検出する実験的方法

上記の序文に引用されている情報に基づいて試験方法を選択する際には、融通性と判断力を働かせるべきである。発がん過程は複雑であることから、全ての医薬品のヒトに対する発がん潜在能を確実に検出するための単一の試験方法はない。

基本原則

基本的な考え方は 1 種の長期げっ歯類がん原性試験に加えて 4.2.2 項に述べるタイプの新たな追加試験をもう一つ実施することが骨子となる (注 2 参照)。その新たな試験系は長期がん原性試験を補足し、その長期試験からは容易に得られないことができないような追加情報を提供することができる。

4.2.1 長期がん原性試験における動物種の選択

次に示すような情報を考慮した上で、選択される動物種は適切なものとするべきである。

- (a) 薬理学
- (b) 反復投与毒性試験
- (c) 代謝 (ガイダンス S1C および S3A も参照)
- (d) トキシコキネティクス (ガイダンス S1C、S3A ならびに S3B も参照)
- (e) 投与経路 (例えば通常あまり用いられない経路、すなわち経皮、吸入など)

もしも 1 種を選ぶのに明らかな根拠がなければ、長期がん原性試験においてはラットを選択することが推奨される。この見解は 6 項で示される要因に基づいている。

4.2.2 *In vivo* におけるがん原性検出のための追加試験

追加試験としては、以下の(a)ないし(b) が挙げられる (注 2 参照)。

(a) 短期あるいは中期の *In vivo* げっ歯類試験系

可能性のある試験として、*In vivo* におけるがん原性指標を考慮したモデルに注目すべきである。その例として、げっ歯類の 2 段階発がんモデル (イニシエーション・プロモーションモデル) やトランスジェニックげっ歯類動物ないし新生児げっ歯類動物を用いた発がんモデルが挙げられる (注 3 参照)。

(b) もう 1 種のげっ歯類動物による長期がん原性試験の実施も引き続き容認される。

4.2.3 短期あるいは中期がん原性試験系の選択上考慮すべき点

発がん潜在能の評価のための総合的な科学的根拠の重要度 (weight of evidence) に有用な情報を提供し得る試験法の選択には十分な注意が払われるべきである。この選択のための根拠は、文書化されるべきであり、また、試験法の選択時において利用できる医薬品についての情報 (薬力学やヒトとの暴露の違い等) あるいはその他の信頼できる情報に基づくべきである。この根拠には、その医薬品のために選択された試験法の長所および短所についての科学的な考察も含むべきである (注 4 参照)。

5. メカニズム研究

メカニズム研究はがん原性試験において腫瘍発生を認めた場合、その説明としてしばしば有用であり、ヒトのリスクアセスメントに関連するか、あるいはリスクを予見する情報を提供してくれる。探索的研究の必要性やその計画は、医薬品に特有な性質やがん原性試験の特異的な結果によって左右される。用量依存性やがん原性試験の実施条件との関連性はこれらの探索的研究において評価されるべきである。以下にその例をあげる。

5.1 細胞変化

関連する組織について、細胞レベルの変化を形態学的、組織化学的あるいは機能的な指標を用いて検査することができる。時には、アポトーシス、細胞増殖活性、肝の細胞変異巣、細胞間連絡の変化などについて、用量相関性に注目して検討される。

5.2 生化学的測定

催腫瘍性についての想定される機序にもよるが、検討すべき検査指標としては以下のものがあげられる。

- ・ 循環血液中のホルモン量 (例えば T3/T4、TSH、プロラクチン)
- ・ 成長因子
- ・ 2 u - グロブリンのような蛋白への結合
- ・ 組織酵素活性等

例えば、ホルモン不均衡の仮説に対しては、ホルモン不均衡を少なくとも部分的に補う試験を実施することにより、その仮説を検証することができる。

5.3 追加の遺伝毒性試験の考察 (ガイダンス S2A および S2B 参照)

標準的な遺伝毒性試験の組み合わせにおいて陰性であった物質について、明らかな非遺伝毒性メカニズムの証拠がないにもかかわらず、がん原性試験で陽性になった場合は、適切なモデルの追加遺伝毒性試験が必要なこともある。追加試験には、*In vitro* 試験の代謝活性化の条件を変えたり、腫瘍発生の標的臓器における遺伝毒性障害を計測する *In vivo* 試験等が含まれる（例えば、DNA 障害や修復試験、³²P - ポストラベリング法、導入遺伝子における変異の誘発等）。

5.4 試験計画の変更

被験物質の腫瘍発現機序を明らかにするためには、試験計画の変更が推奨される場合もある。その変更には、例えば、間欠的投与の結果や、投薬中止後の細胞変化の可逆性等を探索するための試験群の追加が含まれる。

6. 長期がん原性試験に最適な動物種を選択する際の総括的な考え方

他に明確な根拠がなければ、長期がん原性試験で選択する動物種は通常ラットであることを支持するいくつかの総括的な考え方がある。

6.1 医薬品のデータベース調査からの情報

6種のデータベースの調査においては、遺伝毒性、腫瘍発生率、動物の系統、投与経路及び投与量、薬理活性または薬効、開発ないしは規制の状況、がん原性試験結果に関連した開発中止の理由等が調査された。当然、各調査間では多くの重複例がみられたが、それは確かな結論を導くのに必ずしも障害にはならなかった。

解析による主な総合的結論は以下の通りである。

- a. 医薬品に関しては、マウスに腫瘍が発生したことが理由で規制の対象になったと判断された事例はほとんどないが、マウスのデータは科学的根拠の重要度 (Weight of evidence) による判断と、げっ歯類 2 種に腫瘍がみられた物質の同定に役立っていた。
- b. 1 種の動物のみに発がん性所見がみられた化合物のうち、「ラットのみ」の化合物の数は「マウスのみ」の化合物の数の約 2 倍であり、単純な意味で、ラットはマウスよりも感受性が高いといえる。
- c. 文献引用可能な他の調査と同様に、医薬品についての調査においてもげっ歯類の肝腫瘍が高い発生率を示すことが特徴的であった。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。

6.2 メカニズム研究の可能性

げっ歯類における非遺伝毒性物質の発がんには、種、系統および標的臓器についての高度な特異性が明らかで、用量反応関係において閾値の存在が明確なのが特徴である。近年のメカニズム研究

により、げっ歯類モデルに特異的な反応とヒトに関係する可能性のある変化を区別できるようになっている。研究の進歩はしばしば種や組織特異性についての知見が増えることと関連している。例えば、レセプターの関与する発がんが重要であるとの認識がますます高くなってきている。これらの研究は、ほとんどの場合ラットでなされており、マウスを用いることは稀である。

6.3 代謝動態

代謝的観点からは、ラットもマウスも長期がん原性試験を実施するのに最も適切な動物種であるとは思われない。しかしながら、現在、薬物動態と薬力学の関係が注目されてきており、更に P-450 アイソザイムに関する知識も急速に進歩している。これらの研究のほとんどすべてがラットとヒトに限られて実施されている。したがって、少なくとも近い将来、代謝に関与する P-450 アイソザイムについての特定の情報が評価において重要である限り、メカニズム研究においてマウスが有用な代謝の情報を供給するとは考えられない。

6.4 実用面

上述の二つの項目に加えてマウスを用いた探索的研究が実行可能かどうかという問題がある。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り、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の余分な動物が必要になる。

6.5 一種以上の動物による試験

現在使用可能な多くの短期および中期 *In vivo* 発がんモデルにはマウスが含まれている。発がん潜在能を一種以上の動物により検索することを考慮すべきであることから、これが重要かつ適切と考えられる場合には、ラットが長期がん原性試験にしばしば用いられることとなろう。

6.6 例外

上述のような考慮にもかかわらず、ラットよりもマウスあるいはその他のげっ歯類の方がメカニズム、代謝あるいはその他の背景から、ヒトのリスクアセスメントのための長期がん原性試験に適切であると正当化されるような場合もあるかもしれない (4.2.1 項と比較)。そのような場合においては、短期ないし中期発がんモデルとしてなおマウスを用いることは容認される。

7. 発がん潜在能の評価

げっ歯類における医薬品の催腫瘍作用は、腫瘍の発生頻度や潜伏期間、ヒトと比較した場合でのげっ歯類における医薬品の薬物動態およびげっ歯類での発がんがヒトと関連するかの決め手となる補足的なまたメカニズム的な研究の結果から評価されるべきである。

上記の試験から得られた成績は、その試験系の科学的見地からみた有用度を考慮にいれた総合的な科学的根拠の重要度 (weight of evidence) の一部として考えるべきである。

注

注 1. 細胞トランスフォーメーション試験のような *In vitro* 試験からのデータは、化合物の選択時期において有用な情報となる。

注 2. もし 1 種の短期ないし長期がん原性試験あるいは遺伝毒性試験の所見やその他の試験成績から、その医薬品が明らかにヒトに対して発がん性の危険性を示すようなことが示された場合には、第二の発がん性試験は必ずしも必要ないと思われる。

注 3. いくつかの試験法について、発がん性評価に有用か否かに関する研究が現在進められている。一般的には、これらの試験法は、ヒトに外挿でき、ヒトに対するリスク評価に応用できると考えられている発がんメカニズムに基づくべきである。さらに、これらは長期がん原性試験を補完し、かつ、長期試験から容易に得られることができない追加情報をもたらすものでなければならない。また、動物数、動物愛護や発がん評価過程における全体的な経済性等についても考慮されなければならない。下記の試験法は、上述の基準に合致し、今後の情報により改訂される可能性のある代表的な試験法リストである。

(a) げっ歯類を用いたイニシエーション・プロモーションモデル：肝発がん物質（および肝発がん修飾物質）を検索するためのラットのイニシエーション・プロモーションモデルは、イニシエーターを用い、その後、被験物質を数週間投与する。もう一つの多臓器発がんモデルは 5 つのイニシエーターを投与し、次いで被験物質を数ヶ月間投与する。

(b) p53^{+/-}欠損モデル、Tg.AC モデル、TgHras2 モデル、XPA 欠損モデル等を含むいくつかのトランスジェニックマウスの試験。

(c) 新生児げっ歯類モデル。

注 4. 追加 *In vivo* 試験を採用するにあたって、注 3 に記載されている基準に通常合致する試験法はいくつかあるが、個々の医薬品に対して全ての試験法が必ずしも同じように適しているとは限らない。以下の項目を、考慮すべきであり、またその選択の根拠として述べられる事柄の例である。

1. その検索は、長期試験で得られない有害性の確認およびリスク評価に有益な新しい情報をもたらすか。
2. その動物モデルからの結果は、その医薬品やこれと類似した構造や作用メカニズムを有する物質についての従来知見から生ずる発がん過程に関連した疑問に答えられるか。
3. その動物モデルにおける医薬品の代謝は、ヒトに対する発がんリスクの評価を妨害するか。
4. ヒトでの暴露に合致した適切な全身ないし局所暴露が可能か。
5. その動物モデルはその目的とする使用に対してどの程度広範に検証されているか。ヒトにするがん原性を検索するための新しい *In vivo* 試験法を使用する前には、その試験法が科学的根拠の重要度 (weight of evidence) に基づく評価に貢献出来るか否かについてその検出能を評価すべきである。多くの実験的研究が、これらの新しい短期ないし中期発がん試験の検証のため進行中である (1997 年の時点)。これらの研究には、げっ歯類においてがん原性が知られており、その発がんメカニズムが解明されているいくつかの選ばれた医薬品やヒトに対してはがん原性がないと考えられている非発がん物質等が用いられている。これらの検証のための研究結果が利用出来るようになった場合、どの試験系がヒトでの発がん性評価に最も適切かについてのより明確なガイダンスを示すことが可能であろう。

引用した他の ICH ガイダンス

- ・ガイダンス S2A: 医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目に関するガイダンス (Notes for Guidance on Specific Aspects of Regulatory Genotoxicity Tests)
- ・ガイダンス S2B: 医薬品の遺伝毒性試験の標準的組み合わせ (A Standard Battery of Genotoxicity Testing of Pharmaceuticals)
- ・ガイダンス S3A: トキシコキネティクス(毒性試験における全身的暴露の評価)に関するガイダンス(Notes for Guidance on Toxicokinetics. The assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies)
- ・ガイダンス S3B: 反復投与組織分布試験ガイダンス (Guidance on Repeat-Dose Tissue Distribution Studies)
- ・ガイドライン S6: バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床試験ガイドライン (Preclinical Testing of Biotechnology-derived Pharmaceuticals)