

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

「医薬品のがん原性試験のための用量選択」補遺について

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「医薬品における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「医薬品のがん原性試験のための用量選択」補遺を定めたので、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のための用量選択」補遺（以下「ICHガイダンス」補遺という。）が制定された。

2.ICHガイダンス補遺の要点

（1）標記ガイダンス補遺は、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、用量選択の問題を取り上げ、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」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」（以下「現行ガイドライン等」という。）について、ICHガイダンス補遺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等に従って実施すればよい。

- (2) ICHガイダンス補遺では、その医薬品に遺伝毒性がなく、ヒトへの最大臨床用量が500mg/kgを超えず、かつ、げっ歯類における暴露量がヒト暴露量の10倍を満足する場合には、1500mg/kg/日を限界量としてよいこと、また、臨床用量が、500mg/日を超えた場合には、高用量は投与可能最大量まで増加すべきであることが述べられている。

3.ガイダンス補遺の取扱い

- (1) この通知の施行の日より、ICHガイダンス補遺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) 現行ガイドライン等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、現行ガイドライン等を改正し、ICHガイダンス補遺との整合を図る予定である。

「医薬品のがん原性試験のための用量設定」補遺

限界量

本ガイドラインに示された方法を用い、がん原性試験の高用量を設定する際には、用量として 1500 mg/kg/日を必ずしも超える必要はない（注 1 参照）。この限界量は、その医薬品に遺伝毒性がなく、かつ、ヒトにおける最大臨床用量が 500 mg/日を超えない場合にのみ適用される（注 2 参照）。

がん原性試験の用量設定とがん原性試験の結果の解釈を支持するため、医薬品およびその代謝物に対するげっ歯類とヒトの暴露量を比較する資料がまず用意されるべきである。その情報に基づいた場合、1500 mg/kg/日の動物での暴露量がヒトにおいて達成可能な暴露量に比較して十分高いことが保証されないため、1500 mg/kg/日の限界が許容できない場合もあり得る。げっ歯類における 1500 mg/kg/日の全身暴露量は、ヒトでの予定臨床用量における暴露量より少なくとも 1 階数倍（10 倍）以上でなければならない。（もし、そうではない場合、その都度、げっ歯類での暴露量が増加するよう努力するか、あるいは、使用する動物モデルを再考すべきである。）もし、ヒトの用量が 500 mg/日を超える場合は、高用量は投与可能最大量まで増加させることになる。

注 1 :

およそ 900 のがん原性試験からなる FDA のがん原性データベースの調査では、高用量として 1000 mg/kg ないしそれ以上の用量を用いた試験がおよそ 20 試験実施されている。これらの試験のうち、約 10 試験はがん原性陽性であった。これらの中の 7 試験では 1000 mg/kg あるいはそれ以上の用量でのみ陽性であり、その中の 2 試験は 2 種の動物種において陽性であった（しかし、その発がん作用は両動物種の 1000 mg/kg 以上で陽性を示したのではなく、1 種の動物においてのみ 1000 mg/kg 以上で陽性を示した）。

1 動物種のみで陽性を示したいくつかのがん原性試験の事例では、1000 mg/kg 以上の用量においてのみ陽性であった。その医薬品が 1000 mg/kg 以上でのみ陽性を示したと思われる 1 試験では、標準的組み合わせの遺伝毒性試験では陰性であったが、標準的組み合わせ以外のいくつかの遺伝毒性試験において陽性結果が得られている。これらの結果から、1000 mg/kg の限界量を採用した場合、遺伝毒性発がん物質は検出できない可能性があり、その危険性を除外するため、がん原性試験のための限界量は、1000mg/kg よりもむしろ 1500 mg/kg に設定すべきである。

注 2 :

非遺伝毒性の医薬品がヒトの暴露量の 25 倍以上の用量でのみげっ歯類でがん原性陽性を示した場合には、その発がんはヒトに対しても同様なリスクを示唆するものではないことが ICH において既に同意されている。

げっ歯類とヒトとの全身暴露量の比較は、mg/kg より mg/m² に基づいた用量により実施した方がより適切であることが示されている（S1C 文書「医薬品のがん原性試験のための用量設定のガ

イダンス」の注 4 参照)。したがって、ヒトの用量はがん原性試験の高用量より少なくとも mg/m² 換算で 25 倍低くすべきである。係数の 6-7 (6.5) はラットの用量を mg/kg から mg/m² に換算するために用いられ、係数 40 はヒトの用量を mg/kg から mg/m² に変換するために使用される。このように、算定されたヒトに対するげっ歯類の 25 倍の全身暴露量比は、mg/m² 換算では 25 倍であり、mg/kg 換算では 150 倍($150 = 25 \times 40 / 6.5$) となる。したがって、ヒトの用量が 10 mg/kg/日以下 (約 500 mg/日以下) の場合には、ラットでは高用量として 1500 mg/kg を用いて試験を実施することが可能である。