

ラットがん原性試験に関する ICHS1 規制側の考え方：状況報告書

序文

規制通知文書（以下、「RND」）の公表に伴って 2013 年 8 月に開始した前向き評価の状況を討議するため、2015 年 12 月に、米国フロリダ州ジャクソンビルにて ICH S1 専門家作業部会（以下、「EWG」）が開催された。本状況報告書では、評価の進捗状況及びこの評価が成功裏に完了することを確実にするため EWG によって策定された措置を示す。

背景：RND の仮説及び前向き評価

レトロスペクティブな分析結果に基づいて、ICH S1 EWG は、特定の医薬品について、証拠の重み付け（Weight of evidence、以下、「WOE」）による評価が、2 年間ラットがん原性試験を実施せずにヒトに対する発がんリスクはごくわずかである、あるいは逆に、ヒトにおいて発がんリスクが高いとの結論を下すのに十分な情報を提供しうる場合があるという仮説を立てた。EWG は ICH S1 ガイドラインを適切に改定するための情報を得るには、この仮説を検討するための前向き評価が必要であると考えた。そのため、2013 年 8 月に ICH ウェブサイトに掲示された RND において、企業が自発的にがん原性評価文書（以下、「CAD」）を規制当局に提出する前向き評価の開始を公表した。CAD では、開発中の医薬品の発がんの可能性を検討し、計画された 2 年間ラットがん原性試験の結果及び実施意義を予測する。その予測の確実性の程度に基づいて、企業はラットがん原性試験の必要性又は省略の可能性を示すことが望まれる。それぞれの参加規制当局は、提出された CAD を独立して審査し、企業の提案に対する同意又は不同意の根拠を記録する。次いで、2 年間ラットがん原性試験が完了しその成績が規制当局に報告されたならば、CAD において予測された 2 年間ラットがん原性試験実施の意義とその結果が、実際の 2 年間ラットがん原性試験の意義及び結果と照合される。予測の正確性及びすべての関係団体間における予測の一致の程度に関する成績は、WOE に基づいた評価が 2 年間ラットがん原性試験の適切な代替法となる

条件を明らかにするために役立つと思われる。この場合には、ガイドラインの改定後、規制当局によって2年間ラットがん原性試験の免除が許可される可能性がある。

前向き評価試験の状況（2015年12月）

参加規制当局：2013年8月に公表されたRNDにおいては、前向き評価に参加する規制当局は、米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）及び厚生労働省/独立行政法人医薬品医療機器総合機構（MHLW/PMDA）であった。その後、2014年春にカナダ保健省が、2015年秋にスイス医薬品庁が加わった。5つの国又は地域すべての規制当局は、RNDに記述されたプロセスに沿って前向き評価に正式に参加することになる。各規制当局の連絡先は2015年のRND改定版（2016年1月22日公表）に記載されている。

企業の参加及びCADの提出：2013年8月から2015年9月まで、規制当局はおよそ月に1件の割合で、25件のCADを受領し、審査した。提出されたCADの数は、この期間中にFDAの発がん性評価委員会（Executive Carcinogenicity Assessment Committee）によって受領された2年間ラット試験実施計画書の数の約1/3に相当する。できる限り多くの事例を収集するために、2013年のRNDでは、進行中のラットがん原性試験の投与開始後18ヵ月以内にCADを作成することを認めたが、さらに潜在的バイアスを最小限にするため企業にラットがん原性試験開始後12ヵ月以内にCADを作成するよう勧めていた。受領された25件のCADの中で、36%は進行中の2年間ラットがん原性試験の最初の年に作成され、64%は2年目に作成された。さらに2年目に作成されたCADのうち75%は、進行中のラットがん原性試験の17/18ヵ月目に作成された。ラットがん原性試験の「2年目」にCADが提出される事例は、2年間の収集期間を通して認められている。現在、前向き評価は3年目に入っており、さらにバイアスの懸念を軽減するために、EWGは2016年6月1日以降、CADの受領を進行中の2年間ラットがん原性試験の開始後14ヵ月以内に作成されたCADに限定することに同意した。この変更は2015年のRND改定版（2016年1月22日公表）に記載されている。

CAD カテゴリー及び一致：25件のCADには、いくつかの新規作用機序（ファースト・イン・クラス）の医薬品を含む、さまざまな薬効及び適応症が含まれてい

た。CAD の考察に基づいて、RND は企業に対して彼らの開発医薬品を以下のカテゴリーのうちの 1 つに分類するよう求めている：

- 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、げっ歯類のがん原性試験の実施意義はないと思われる。
- カテゴリー2：発がん性の可能性が不確かであるため、げっ歯類のがん原性試験の実施意義があると思われる。
- 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、ラットがん原性試験の実施意義はないと思われる。
- 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、ラットがん原性試験を実施する意義はないと思われる。

Table 1 に、25 件の CAD について、企業によって提示されたカテゴリー分類及び各規制当局による審査及び規制当局間での検討後に判定されたカテゴリーを要約する。大多数の企業（64 %）は カテゴリー3 を提案し、カテゴリー3a と 3b が半々であった。カテゴリー3a 又は 3b の分類は、2 年間ラットがん原性試験を必要とせずに既存のデータで当該化合物の発がんリスクを明らかにできることを示している。カテゴリー3 の化合物（2 年間ラットがん原性試験の免除が妥当とされる）は、現行の S1 ガイドラインからの乖離が最も大きくなるため、2013 年の RND では、目標とされた 50 件の CAD の 40 % 以上に相当する少なくとも 20 件のカテゴリー3 の CAD が、WOE に基づいた 2 年間ラットがん原性試験免除の実現可能性を検討するために必要であると想定された。

各 CAD の審査及び検討後、規制当局は、企業が 3a 及び 3b と判断した 16 件の CAD のうち 6 件について企業のカテゴリー分類に同意した（37 % の一致）。規制当局は、7 件の CAD についてはカテゴリー3a/3b という企業の提案に同意せず、当該化合物はカテゴリー2 に分類されるべきであり、2 年間ラットがん原性試験を実施する意義があると結論した。企業によって提案された残り 3 件のカテゴリー3a/3b の CAD については、規制当局間でカテゴリー判断について意見が一致せず、カテゴリー3a/3b について部分的な一致に留まった。

規制当局は、企業によって提案された 7 件のカテゴリー2 の CAD すべてについて、カテゴリー2（すなわち、2 年間ラットがん原性試験の実施意義がある）は適切な判断であることに合意した。

カテゴリー1（すなわち、ヒトにおける発がんリスクが明瞭であり、2年間ラットがん原性試験は不要である）として企業から提出された2件のCADのうち、規制当局は1件については合意したが、別の1件について発がんリスクの程度を明確にするために2年間ラットがん原性試験の実施意義があると結論し、そのためカテゴリー2の判断に至った。

Table 1. 2015年12月までに提出されたCADの企業及び規制当局によるカテゴリー判断

	企業	規制当局
カテゴリー1	2	1
カテゴリー2	7	15
カテゴリー3a	8	5
カテゴリー3b	8	1
規制当局間で部分的合意	0	3

WOE 要素：一般に、提出されたCADの内容は、各開発医薬品に対して適切に、2013年のRNDの添付資料に記述されたWOE要素のそれぞれに対応した記載がなされていた。受領されたCADの数は比較的少なく、CADでの予測と実際のラットがん原性試験結果の比較がまだなされていないため、この時点において各WOE項目の相対的な寄与及び意義に関する結論を下すのは、時期尚早であると思われる。したがって、ここでは規制当局がCADの審査と分類において遭遇した主要因に関して一般的なコメントを述べることにする。これらのコメントは、企業がCADを作成し、規制当局のS1審査委員会と見解が一致する可能性が高いカテゴリーを選択する助けになることを目的としている。規制当局によるカテゴリー分類のプロセスも当局自身が経験を積むためのものであることを考慮すべきである。

カテゴリー3a/3bに関する規制当局と企業間の一致：これらのCADでは、WOE要素のデータは化合物の発がん性の可能性に対する懸念がほとんどないことを支持する場合には十分であった。特に、薬剤の標的に関する薬理作用が一般的によく知られており、それらは発がんの経路に関わらず、また、慢性毒性試験における腫瘍発生に関連する毒性学的所見/ホルモン作用による所見（存在する場合）については適切に説明されており、発がんの懸念が生じなかった。注目すべきことに、6件のCADの各々は、

薬効分類が同じである別の化合物を用いた1つ以上のげっ歯類がん原性試験において「陰性」の結果が得られていた（公表又は未公表試験から）。オフターゲット作用の検索では、その範囲と確からしさには大きなばらつきがあるものの、懸念となる薬理学的相互作用は示されず、すべての化合物は、ICH S2 ガイドラインで推奨される一連の試験において、遺伝毒性を示さなかった。

カテゴリ3a/b に関する規制当局と企業間の判断の不一致： カテゴリ分類における企業と規制当局との判断の相違は、提示されたデータの科学的見解の相違及び CAD 作成における様々な不備から生じた。科学的見解の相違は、長期反復投与毒性試験で認められた毒性学的所見又はホルモン作用による所見の（発がんとの）関連性、化合物の多様な薬理作用やオフターゲット作用の影響、ならびに同一又は類似の薬効分類の別の化合物を用いた過去の成績の重要性を含むさまざまな側面で生じた。規制当局は、ファースト・イン・クラスに関して過去に同様の薬理作用を示す医薬品に関する経験がないため、カテゴリ3a/3b の判断を支持するためには、より高度な水準での根拠が必要であることに概ね合意した。CAD において、これらの記載が不足している場合、規制当局は当該 CAD をカテゴリ2 に分類する傾向があった。

そのような記載の不足が改善された場合には、規制当局によって（又は企業によって）異なるカテゴリ分類につながった可能性がある。例えば、発がん性の懸念の提起又は緩和を示す参考文献の提示がなかった；ヒト代謝物の比較曝露データがないことが多かった；毒性試験において認められた懸念すべき組織学的所見又はホルモンかく乱を示す所見の発がんとの関連性が適切に検討されていない例があった；標的選択性の評価が十分に記述されていないことが多かった；ならびに非げっ歯類の毒性試験又はヒトでの曝露情報からの発がん予測の裏付けとなる可能性のある情報が必ずしも検討されてはいなかった。げっ歯類のがん原性試験が有益な情報を提供しない可能性のある免疫調節薬などの少数の事例では、化合物による免疫調節又は免疫抑制の程度を明らかにする代替評価が十分には検討されていなかった。これまで、RND では CAD における記載不足の可能性に関して、企業と一次（CAD 提出先の）規制当局間における意見交換の手順については記述していなかった。

そのため、EWG はジャクソンビルでの会議で、今後、規制当局がカテゴリ分類に極めて重要と考えられる不足データを特定した場合には、CAD を受領した一次規制当局を通じて CAD を提出した企業に一回に限り不足情報の要求を通知できることに同意し

た。次いで、企業は、要求された情報を一次規制当局へ提出し、さらに考察を加えるかどうかを決定する。この CAD 審査プロセスの変更は、カテゴリー分類に関して規制当局と企業間、さらに規制当局自身の間での一致性を高めることを目的としている。

規制当局間でのカテゴリーに関する判断の相違：規制当局は、CAD を独立して審査、カテゴリー分類した後、規制当局内での一致率を検討し、カテゴリーに関する判断を統一するため電話会議を行った。3 件の CAD では、カテゴリーに関して部分的な一致となった。いずれの CAD でも、企業はカテゴリー 3a 又は 3b を提案し、規制当局の判断はカテゴリー 3a/3b とカテゴリー 2 に分かれた。実際に、3 件の CAD のうち 2 件の CAD では、個々の規制当局の CAD 審査委員会内における判断も統一されなかったことが報告され、関連する多様な基準を含む WOE に基づいたアプローチを適用する際の複雑性が強調された。さまざまなケースで、某規制当局は他の規制当局に比して、特定の所見、特に、化合物のホルモン作用を重視し、カテゴリー分類の判断に相違が生じることになった。別の CAD では、ファースト・イン・クラスの医薬品となる化合物は、その名の通り高い不確実性を伴っているため、当該医薬品の影響に関して、規制当局間（又は内部委員会メンバー間）で見解の相違が認められた。2 年間ラットがん原性試験の結果の評価時に、CAD において最も有益とされた WOE の基準によって明確な結論が得られるであろう。上記の情報要求及び WOE の基準に関する規制当局間での継続的な議論によって、各規制当局間でのカテゴリー分類の判断の相違は無くならなくとも、わずかになると期待される。

ラットがん原性試験結果の提出：25 件の提出された CAD に記載された 2 年間ラットがん原性試験の開始日に基づき、試験開始から 3 年の試験期間を考慮すれば、2 年間ラットがん原性試験の最終結果は 2017 年 11 月までに入手できる見込みである。2015 年 12 月現在、規制当局は入手可能な 5 件の試験結果のうち 3 件を受領したが、規制当局間で合同での審査はしていない。試験結果は、対応する CAD と同一のプロセスを通じて、要約報告書として提出されたが、最終試験報告書が該当規制当局へ提出されたかどうかは不明である。規制当局が最終試験報告書を受領する前に、規制当局の CAD 審査委員会が結論を出すことができるように、提出される要約報告書を、病理組織学的検査結果の表を添付した包括的文書とすることが重要であると強調されている。

EWG はジャクソンビルでの 2015 年の ICH 会議で、2 年間ラットがん原性試験の要約報告書の内容及び提出プロセスを討議した。この討議の結果は、2015 年の RND 改定

版（2016年1月22日公表、ICH ウェブサイトで入手できる）に記載されており、また2年間ラットがん原性試験の要約報告書の内容及び提出の選択肢を記載した別の文書がCADを提出したすべての企業に送付される予定である。

評価が成功裏に完了することを確実にするためEWGによって策定された措置：2013年のRNDでは、カテゴリ3a/bのCADが比較的多くの割合で含まれる約50件のCADを収集するために2年間の収集期間が必要であろうと予測されていた。企業の参加及び実際のCADの提出率に基づいて、EWGはCADの提出期間を2017年12月末まで2年間延長することに合意した。EWGは、2年間ラットがん原性試験の結果によって確認されたカテゴリ3のCADが、2年間ラットがん原性試験の免除を実現可能にする条件を決定づける可能性があるため、最も重要であると考えている。そのため、EWGは受領したCADの総数にかかわらず、20件のカテゴリ3のデータセット（すなわち、CAD+ラットがん原性試験報告書）が得られた場合に、S1ガイドライン改定の是非を決定するための解析を実施することが適切であることに合意した。適切な時期にその解析が可能となるために、カテゴリ3のCADは2年間ラットがん原性試験の免除が妥当であることについて、少なくとも1地域の規制当局が企業と同意するCADと定義する。EWGは、データセットに6件以上のカテゴリ3の事例及び10件以上のカテゴリ2の事例が含まれる場合、中間解析を実施すべきことにも合意した。改定の是非を決定するための解析は、S1ガイドラインの変更すべき範囲を決定することを目的としている。CAD提出期間を延長することにより、ラットがん原性試験報告書の提出期間も延長される。

前向き評価のこの2年間延長で、2016年11月頃に中間解析が、また2019年末までに20件以上のCADを用いたS1ガイドライン改定の是非を決定するための解析が可能になると期待される。上記に定義した一連のデータは、EWGがこのプロセスを前進させるために不可欠である。しかし、CADの提出における企業の参加は予想を下回り、評価期間の延長が必要となった。米国では、より多くの企業の参加を促すため、FDAの発がん性評価委員会から企業に提示する議事録に改めて前向き評価への参加を促す通知が含められた。EWGの規制当局メンバーは、この前向き評価に寄与してこなかったこれらの製薬企業に前向き評価への参加を再考し、参加するよう継続して促している。この前向き評価は、企業及び規制当局、双方の学習的プロセスとして役立ち、公

衆及び企業の双方にとっての利益となり得る、医薬品の発がん性評価のための **WOE** に基づいたアプローチの実現可能性を検討する際の決定的な要素になると考えられる。