

事務連絡  
令和7年3月24日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
審査センター

医薬品安全性相談 (ICH S1B (R1) ガイドラインに係る相談) を活用した PMDA との協議  
及び承認申請時の留意事項について  
(Early Consideration)

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、「PMDA」という。) の審査等業務に対し、ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

医薬品のがん原性評価においては、ICH Harmonised Guideline S1B (R1), Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals (以下、「ICH S1B (R1) ガイドライン」という。) の内容を含む「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」(令和5年3月10日付け薬生薬審発 0310 第1号) が発出されたことにより、ヒトにおける発がんリスクを評価するためのプロセスが拡張され、発がんに関連することが知られている複数の要素の統合的な証拠の重み付け (Weight of Evidence、以下、「WoE」という。) 評価に基づき、2年間ラットがん原性試験の免除の可否を検討することが可能となりました。また、PMDAにおいて同日の令和5年3月10日に医薬品安全性相談 (ICH S1B (R1) ガイドラインに係る相談) が新設され、PMDA と医薬品開発企業との間で、WoE を用いた2年間ラットがん原性試験の免除の可否の妥当性について協議することが可能となったところです。

今般、PMDA 審査センター毒性領域では、医薬品安全性相談 (ICH S1B (R1) ガイドラインに係る相談) を活用した PMDA との協議及び承認申請時の留意事項を整理しましたので、別添のとおりお知らせいたします。

なお、Early consideration とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新たに得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

(別記)

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

一般社団法人欧州製薬団体連合会

(別添)

医薬品安全性相談 (ICH S1B (R1) ガイドラインに係る相談) を活用した PMDA との協議  
及び承認申請時の留意事項について  
(Early Consideration)

令和 7 年 3 月 24 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
審査センター

1. はじめに

医薬品規制調和国際会議 (以下、「ICH」という。))<sup>1)</sup>における合意に基づき、ICH Harmonised Guideline S1B (R1), Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals<sup>1)</sup> (以下、「ICH S1B (R1) ガイドライン」という。)が発出されたことを踏まえ、開発中の医薬品の非臨床試験、公開情報等から得られる、薬物標的の生物学的特性並びに親化合物及びヒト主要代謝物の主薬理作用、親化合物及びヒト主要代謝物の副次的薬理作用、親化合物及びヒト主要代謝物の曝露マージン<sup>2)</sup>を含む 26 週間ラット反復投与毒性試験の病理組織学的データ、ホルモン変動、遺伝毒性、免疫調節等の発がん性に関連する各種要素に対する証拠の重み付け (Weight of Evidence、以下、「WoE」という。)を統合的に評価 (以下、「WoE 評価」という。)することで、2 年間ラットがん原性試験がヒト発がんリスク評価に価値を付与するか否かを結論付けることが可能となった。従来、医薬品のがん原性評価では 2 種 (ラット及びマウス) のがん原性試験が実施されてきたが、ICH S1B (R1) ガイドラインで WoE 評価に基づく新たながん原性評価の考え方が示されたことで、3Rs (代替法の利用、使用動物数の削減、動物の苦痛の軽減) の観点を考慮し、ヒトの安全性に対する付加価値の乏しい試験の実施を避けつつ、安全かつ倫理的な医薬品開発の推進に寄与することが期待されている。

本邦では、2023 年 3 月に ICH S1B (R1) ガイドラインに係る国内通知<sup>3)</sup>が発出されるとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、「PMDA」という。)において医薬品安全性相談 (ICH S1B (R1) ガイドラインに係る相談) (以下、「S1B (R1) 相談」という。)<sup>4)</sup>が新設され、ICH S1B (R1) ガイドラインに基づくラットがん原性試験の免除の可否の妥

<sup>1)</sup> ICH Harmonised Guideline. S1B (R1): Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals (4 August 2022)

<sup>2)</sup> 通常、曝露マージンは、動物での濃度-時間曲線下面積 (AUC : Area under the concentration-time curve) の群平均値と、ヒトでの最大推奨臨床用量 (MRHD : Maximum recommended human dose) での AUC の群平均値を用いて算出する。なお、場合によっては、AUC よりも最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub> : Maximum plasma concentration) の群平均値に基づく算出が適切なこともある。

<sup>3)</sup> 「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」(令和 5 年 3 月 10 日付け薬生薬審発 0310 第 1 号)

<sup>4)</sup> 医薬品安全性相談 (ICH S1B (R1) ガイドラインに係る相談)  
(<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0117.html>)

当性等について、PMDA と協議することが可能となった。医薬品開発者は、ICH S1B (R1) ガイドラインに基づき、開発中の医薬品の WoE 要素に係る成績や公開情報を十分に検討し、製造販売承認申請のタイミングを考慮した上で、WoE 評価を用いたラットがん原性試験の実施免除、又は従来の 2 種 (ラット及びマウス) のがん原性試験実施のいずれかの開発戦略を選択し、前者を選択した場合には WoE 評価の妥当性について、PMDA と協議する必要がある。

以上の点を踏まえ、本文書では、S1B (R1) 相談を活用した PMDA との協議及び承認申請時の留意事項について示す。

## 2. S1B (R1) 相談を活用した PMDA との協議及び承認申請時の留意事項

S1B (R1) 相談を実施するに当たり、次の点に留意する必要がある。

- ① 事前面談の実施が必須であり、当該事前面談で提出された資料及び事前面談での論点整理を踏まえ、S1B (R1) 相談が可能と判断された場合に限り S1B (R1) 相談を申し込むことが可能であること
- ② S1B (R1) 相談における相談資料は対面助言実施日の約 13 週間前に提出する必要があること
- ③ 専門協議の開催が必須であること

なお、S1B (R1) 相談の詳細な手順は、PMDA の最新の実施要綱の別添 1-2<sup>5)</sup>及び HP<sup>4)</sup>に掲載されているので参照されたい。

また、S1B (R1) 相談の実施及び承認申請に当たり、特に留意すべき事項について Q&A 形式で示す。ただし、本文書に挙げた各事項は、随時見直されることに留意されたい。

### Q1. 事前面談 (必須) での提出資料について教えてほしい。

事前面談では、対面助言前の論点整理の一環として、相談資料 (案) で説明が不足している事項を中心に PMDA のコメントを伝達することから、可能な限り相談資料 (案) を提出されたい。相談資料 (案) の提出が困難な場合には、相談資料の概略 (概略の補足説明を含む) を提出することも可能であるが、事前面談での論点整理の課題が多い場合には、課題に対応した資料を準備した上で、再度、事前面談の実施を求める場合があることに留意されたい。

相談資料には、PMDA の最新の実施要綱の別添 1-2<sup>5)</sup>に記載されている以下の記載事項に加え、薬物標的が新規であるのか否かの説明、26 週間ラット反復投与毒性試験の「「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について」(平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査発 0219 第 4 号) に基づく最高用量の設定理

<sup>5)</sup> 「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施要綱等について」(平成 24 年 3 月 2 日付け薬機発第 0302070 号) の別添 1-2 (<https://www.pmda.go.jp/files/000251251.pdf>)

由や毒性学的意義がないと判断された変化を含む病理組織学的成績、各々の WoE 評価に関する医薬品開発者の考察を記載されたい。また、WoE に係る各種要素の考察に、公表文献等を活用する場合は、公表論文の概要を記載した上で、考察が明確になるように記載する必要がある。薬物標的の生物学的特性及び主薬理学的作用に関連する発がん修飾作用に係る公表文献に関しては、発がん可能性の促進及び抑制に係る公表論文が存在するかどうかを検索し、それら内容を相談資料中に記載されたい。なお、医薬品開発者が懸念される成績を否定する場合には、詳細な考察の記載が必要であることに留意されたい。

対面助言のうち、医薬品安全性相談 (ICH S1B(R1)ガイドラインに係る相談) に関する実施要綱 (抜粋)  
9. 相談資料に盛り込む内容

- ・ ICH S1B(R1)ガイドラインに係る相談の実施に至った経緯及び背景情報並びに Weight of Evidence アプローチに関係する各要素の成績概要及びその解釈を示した資料 (邦文とする。なお、邦文の資料に加え、英文の資料が提出可能である場合には、英文資料も提出すること。)
- ・ 予定している承認用法・用量における有効成分の全身曝露量 (Cmax、AUC 等) と主要な毒性試験における各投与量 (無毒性量及び最高用量を含む) 投与時の全身曝露量 (Cmax、AUC 等) を比較した一覧表。代謝物に懸念がある場合には、代謝物の全身曝露量を比較した一覧表 (治験薬概要書等に該当する一覧表が記載されている場合は、それに替えることができる。)
- ・ 上記相談資料の根拠となる資料 (最終報告書、公表文献・情報、同様の作用機序を有する医薬品等のがん原性試験成績の有無に関する知見、その他説明に資する資料等)
- ・ 最新の治験薬概要書
- ・ 海外規制当局における ICH S1B(R1)に基づくラットがん原性試験の免除に関する判断結果及び判断の根拠となった提出資料 (該当する場合に限る。)

Q2. S1B (R1) 相談を行うにあたり、26 週間ラット反復投与毒性試験の成績が得られていない開発の早期に、その時点での利用可能なラットの成績に基づき、2 年間ラットがん原性試験の実施の要否を相談することは可能か教えてほしい。例えば、13 週間ラット反復投与毒性試験が完了しているが、26 週間ラット反復投与毒性試験が実施されていない又は実施中の場合など、26 週間ラット反復投与毒性試験で懸念が生じなかった場合という前提の下で、S1B (R1) 相談を申し込むことは可能か教えてほしい。

26 週間ラット反復投与毒性試験の最終報告書が得られていない段階で、S1B (R1) 相談を申し込むことは困難である。ICH S1B (R1) ガイドラインでは、2 年間ラットがん原性試験の発がん性を予想するために、特に 26 週間ラット反復投与毒性試験の病理組織学的検査の結果及び考察が重要視されている。そのため、ICH S1B (R1) ガイドラインの WoE 評価に基づく 2 年間ラットがん原性試験の免除申請にあたっては、26 週間ラット反復投与毒性試験の最終報告書が得られた段階で、事前面談を申し込まれたい。

Q3. 2 年間ラットがん原性試験の実施をはじめから決めている場合に、WoE 評価による考察を行う必要があるのか教えてほしい。

ICH S1B (R1) ガイドラインでは、ICH S1A ガイドラインに基づく、がん原性試験が必要となるすべての開発医薬品に対して、WoE 評価により 2 年間ラットがん原性試験実施の要

否を検討するよう推奨している。そのため、十分な WoE 評価をせずに、2 年間ラットがん原性試験を実施することは、3Rs の観点からも推奨されない。医薬品開発者が WoE 評価により、2 年間ラットがん原性試験が必要と判断した場合には、その判断根拠を保管するとともに、CTD2.6.6 項及び/又は 2 年間ラットがん原性試験の最終報告書等にラットがん原性試験の実施経緯を記載されたい。なお、2 年間ラットがん原性試験を実施する方針の妥当性について、当該試験の実施前に PMDA の合意を得る必要はない。

**Q4. ICH S1B (R1) ガイドラインの WoE 評価に基づく 2 年間ラットがん原性試験の省略に係る相談は、グローバル開発の場合でも一つの当局との相談でよいか教えてほしい。**

ICH S1B (R1) ガイドラインの WoE 評価に基づく 2 年間ラットがん原性試験の免除に関しては、製造販売承認申請を行う規制当局ごとに、協議する必要がある。そのため、規制当局間で判断が異なる場合があることに留意されたい。

**Q5. 反復投与毒性試験をマウスで実施している場合、従来であればラットの反復投与毒性試験はがん原性試験の用量設定試験としての 13 週間試験が最長となっていたが、今後はラット 2 年間がん原性試験の省略も見据えて 26 週間ラット反復投与毒性試験を実施することも選択肢となる可能性がある。ラットについて 13 週間の試験ではなく 26 週間の試験を実施し、2 年間ラットがん原性試験の用量設定試験とすることは許容可能か教えてほしい。**

2 年間ラットがん原性試験の用量設定に資する成績が得られる場合には、26 週間ラット反復投与毒性試験を 2 年間ラットがん原性試験の用量設定試験とすることは可能である。

**Q6. S1B (R1) 相談で 2 年間ラットがん原性試験が不要と判断された後に、新たな成績や情報が得られた際の対応について教えてほしい。**

S1B (R1) 相談で 2 年間ラットがん原性試験が不要と判断された後に、発がんの懸念に関連し得る新たな成績や情報が得られた場合には、新たな成績や情報が実施済みの WoE 評価に与える影響を評価し、ラットがん原性試験の実施の必要性について再検討を行う必要がある。なお、発がんの懸念に関連し得る情報として、以下の例が挙げられるが、この限りではない。

<例>

- 開発医薬品のマウスがん原性試験の陽性結果
- 開発医薬品の薬剤標的の生物学的特性/薬理学的機序に係る新たな情報（同じ薬理作用機序を有する他剤のがん原性情報等も含む。）
- 開発医薬品における臨床試験での腫瘍発生の情報

また、WoE の再評価の結果については、医薬品開発者と PMDA との判断の相違により、開発医薬品の開発スケジュールや承認申請に影響を及ぼすことがないよう、適宜、PMDA と

協議することを推奨する。

Q7. ICH S1B (R1) ガイドラインに基づき、2年間ラットがん原性試験の実施意義は低いと判断された場合、承認申請時には、どのような資料を、どの **Module** に格納すればよいか教えてほしい。

ICH S1B (R1) ガイドラインに基づき、ラットがん原性試験が免除された場合には、WoE 評価に基づきラットがん原性試験を免除可能と判断した経緯、理由、評価、結論等を記載した資料（以下、「WoE 評価に基づくがん原性評価書」という。）を作成の上、「Module 4.2.3.4, Rodent Carcinogenicity」に WoE 評価に基づくがん原性評価書を格納されたい。また、CTD2.6.6 項にも、WoE の評価結果を記載されたい。なお、Q6 とも関連するが、S1B (R1) 相談で2年間ラットがん原性試験が不要と判断された後に、新たな成績や情報が得られた場合には、更新された WoE 評価に基づくがん原性評価書を「Module 4.2.3.4, Rodent Carcinogenicity」に格納されたい。