



ICH日本シンポジウム(第26回ICH即時報告会)

S1:がん原性試験(見直し)

日本製薬工業協会 ICH S1 トピックリーダー

久田 茂

(あすか製薬株式会社 開発研究センター)

2012年7月25日

ICHがん原性試験ガイドライン

- **S1A:がん原性試験の実施要件(1995年11月)**
 - がん原性試験が必要な医薬品の規定
- **S1B:がん原性試験法(1997年7月)**
 - 腫瘍発生を指標とした2種動物
 - 主試験:原則としてラット2年間がん原性試験
 - 追加試験:Tgマウス短期がん原性試験, マウス2年間がん原性試験
 - 発がん機序解明とリスク評価
- **S1C(R2):がん原性試験の用量選択(2008年3月)**
 - 最高用量としてのエンドポイント(MTDなど)

がん原性試験ガイドライン 改訂提案

- がん原性が明かに陽性，あるいは陰性と予測される場合にラットがん原性試験を省略
 - 陰性の場合の省略：PhRMAの提案
 - PhRMA, JPMA, FDAの既存がん原性試験データの解析結果に基づいて
 - 陽性の場合の省略：EMAの提案
 - 発がんとの関連がよく知られている薬理作用に基づくがん原性予測

第1回EWG会議までの経緯

- 2011年2月 PhRMAによるS1Aガイドライン改訂提案
- 2011年3月 IWG結成が決定
- 2011年7月~9月 電話会議(3回)
- 2011年11月7~8日 ICHセビリア会議(IWG FtoF会議)
 - EWG結成, 正式トピック化は時期尚早(FDA, MHLW)
- 2011年12月 電話会議
- 2012年2月28日 電話会議
 - 6団体が正式トピック化に合意, CP修正版をSCIに提出
- 2012年4月24日 S1 EWG結成が決定
- 2012年6月4~7日 ICH福岡会議(第1回EWG会議)

第1回EWG会議参加メンバー



Party	Member
EFPIA	Ulrich Deschl (Topic Leader), Johannes Harleman (Deputy Topic Leader)
EU	Jan Willem van der Laan (Topic Leader), Beatriz Silva Lima (Deputy Topic Leader)
FDA	David Jacobson-Kram (Topic Leader), Todd Bourcier (Deputy Topic Leader)
JPMA	Shigeru Hisada (Topic Leader), Toyohiko Aoki (Deputy Topic Leader)
MHLW	Akiyoshi Nishikawa (Topic Leader), Kumiko Ogawa (Deputy Topic Leader), Mizuho Nonaka (Topic Expert)
PhRMA	Frank Sistare (EWG Rapporteur, Topic Leader), Michael Graziano (Deputy Topic Leader)
BIO	Shawn Heidel (Interested Party)
Health Canada	Alisa Vespa (Observer)

ICH S1 EWG福岡会議まとめ-1

- 6月4日
 - EWGとしてのスコープの確認(合意点と課題の確認)
 - S1 GL改定の様式についての各partyの意見聴取
 - 合意に至らず, "S1 modification"を用いる
 - 現有データベースの追加解析結果の討議: EMA, JPMA
- 6月5日
 - 追加データ調査の決定
 - “Prospective survey”の方法とスケジュール
 - MHLW課題の検討
 - がん原性試験でのみ認められる非腫瘍性病変
 - SCに対する発表スライドの作成

ICH S1 EWG福岡会議まとめ-2



- 6月6日

- SCに対する発表スライドの作成

- Prospective surveyを実施するために、ICHプロセスに従ったQ&A文書を作成することで一旦合意

- SC会議での発表

- Prospective survey実施のためにQ&A文書を作成することはICHプロセスに合わない(前例がない)
 - 不十分な根拠でのガイドライン改訂議論の是非
 - Chairman決裁: EWGの継続承認, SC報告に従ったCP修正を求める

- CP記載事項の検討, prospective surveyの根拠文書の内容討議

- 6月7日

- Prospective survey根拠文書内容の検討

S1ガイドライン改訂の様式

- 結論に達せず
 - S1を統合して改訂(S1(R1)?)
 - JPMA, EU
 - S1A 補遺
 - PhRMA
 - S1A 改訂
 - PhRMAを除く5団体
 - S1B 改訂 あるいは 補遺
- Prospective studyの結果に基づいて現行のガイドラインを見直す: **S1 modification**

がん原性試験省略仮説の共有化

- 仮説：
 - がん原性が明らかに（十分な根拠により）陽性または陰性と判断される場合にラットがん原性試験を省略可能（がん原性試験実施の価値がない）
 - 薬理作用などからがん原性陽性と予測され、そのリスクを表示する場合
 - 様々な知見からがん原性陰性と予測され、ヒトでの発がんリスクがないと判断される場合
 - 十分な根拠がない場合にはラットがん原性試験を実施

仮説検証のためのAction

- Retrospective survey
 - 現有データベースや文献の追加調査
- Prospective study
 - がん原性試験省略仮説検証の不可欠なステップ
 - これまでは、がん原性試験が実施された化合物について実施した調査 (retrospective survey) に基づいた議論がなされてきた
 - データベース化合物の偏りの可能性

Prospective survey (PS)

- Prospective surveyの期間中に実施される全てのがん原性試験を対象として実施し、仮説を検証する
 - プロトコール及びがん原性試験の要否を判断する薬理・毒性データ、及びそれらに基づく要否判断について報告書(white paper)を作成し、規制当局に提出
 - 当局と協議、がん原性試験の要否を仮想的に判断(virtual waiver)
 - S1Aに従ってがん原性試験を実施、終了後に、waiverの適否を検証
- PS実施のための文書をパブコメ聴取により作成する
- ICHプロセスに準拠するかどうかを含めて実施法は未定
- PMDAにおけるがん原性試験申請の仕組み、3地域の当局の連携体制については今後協議

PS根拠文書の内容と執筆分担

- Title:
Modifications to S1 Guidance on Rodent Carcinogenicity Testing of Human Pharmaceuticals

Summary [FDA]

Scope [ドラフト作成済み]

Introduction [EU]

Proposal [PhRMA]

Process [FDA]

Appendices

Weight of Evidence (WoE) Criteria

4 Example White Papers [PhRMA/JPMA]

Logistics – where to send the white papers [FDA/EU/MHLW]

文書の位置づけ, PS実施の体制に関しては合意に達していない

- S1 AddendumあるいはAction paperとして, ICHプロセスで実施
- Position paperとして, ICH外で実施する

PS根拠文書: Appendix

- がん原性試験省略のためのweight of evidenceに基づく指標
 - 発がん関連薬理作用等について (EU)
 - 慢性毒性試験における指標 (JPMA, EFPIA)
 - 曝露量としての安全域 (PhRMA)
 - 見逃される可能性のある非腫瘍性病変やホルモン作用 (MHLW/PMDA)
 - 遺伝毒性 (FDA)
 - 細胞増殖性評価, 薬効標的や偽陰性腫瘍が発生しやすい組織 (JPMA, EFPIA)
 - 例: 膀胱, 膵臓腺房細胞
- White paperの例示 (PhRMA, JPMA)
 - PhRMA, JPMAのデータベースから化合物を選択して作成する

今後の予定

- 2012年7～10月
 - 月次の電話会議
- 2012年11月 サンディエゴ会議
 - PS実施のためのposition paper案を完成
- 2012年11月～2013年5月
 - パブコメ聴取, コメント対応
- 2013年6月 ブラッセル会議
 - パブコメ対応完了, position paper最終化
 - PS実施方法の検討
- 2013年X月～2017年X月
 - PS実施(期間延長の可能性)
 - この間、並行してS1ガイドライン改訂案を検討する
- 2017年以降
 - Step 4