

## ICH S1 (R1): 医薬品の発がん性試験 (改定)

PMDA/MHLW

小川久美子(国立医薬品食品衛生研究所病理部)

西川秋佳(国立医薬品食品衛生研究所)

西村次平(PMDA)

JPMA

久田 茂(あすか製薬)

坪田健次郎(アステラス製薬)

## 背景

# 医薬品のがん原性試験に関するガイドライン - ICH S1

---

- 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 (Step 4: 1995年11月)
- S1B: 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 (Step 4: 1997年7月)
- S1C: 医薬品のがん原性試験の**用量設定**のガイダンス  
(2回改訂されており、最新版の Step 4: 2008年3月)

現在、本邦ではS1A/B/Cの内容が全て下記の通知に記載されている。「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」(平成20年[2008年]11月27日)

# 背景

## 発がん性評価のための試験法(現行)

### 1) 発がん物質の検出法

① : げっ歯類をもちいた長期発がん性試験

ラット(マウス) 各群50匹/性、3用量群+対照群

4~6週齢から2年間(マウスは18ヶ月)以上暴露

### 2) *in vivo* 追加試験(マウスの18ヶ月試験の代わりに)

② : 短期・中期 *in vivo* げっ歯類試験系

1) 二段階発がん試験

2) 遺伝子改変動物 (*rasH2*, Tg.Ac, *p53*<sup>+/-</sup>, XPA欠損 マウスなど)

3) 新生仔動物を用いる試験

### 3) その他の補助的試験(メカニズム研究)

1) 細胞増殖活性測定 (BrdU, PCNA, Ki-67)

2) アポトーシスの検出 (*in situ* end-labeling)

3) 肝の細胞変異巢

4) 細胞間連絡の変化

5) 酸化ストレス(8-OH-dG、過酸化脂質)の検出

## Regulatory Notice Document: RND 規制通知文書

---

➤「特定の条件を満たす場合は、ラット2年間がん原性試験の結果が予測可能であり、実施を省略できる」という仮説 (Toxicologic Pathology 39: 716-744, 2011)



➤上記の仮説を前向き評価にて検証する必要性について合意し、前向き評価の実施手順を規定した規制通知文書 RND が作成された(2013年10月発出)

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S1/S1\\_RND\\_Revisions\\_22Dec2015\\_Final.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S1/S1_RND_Revisions_22Dec2015_Final.pdf)

<https://www.pmda.go.jp/files/000210004.pdf>

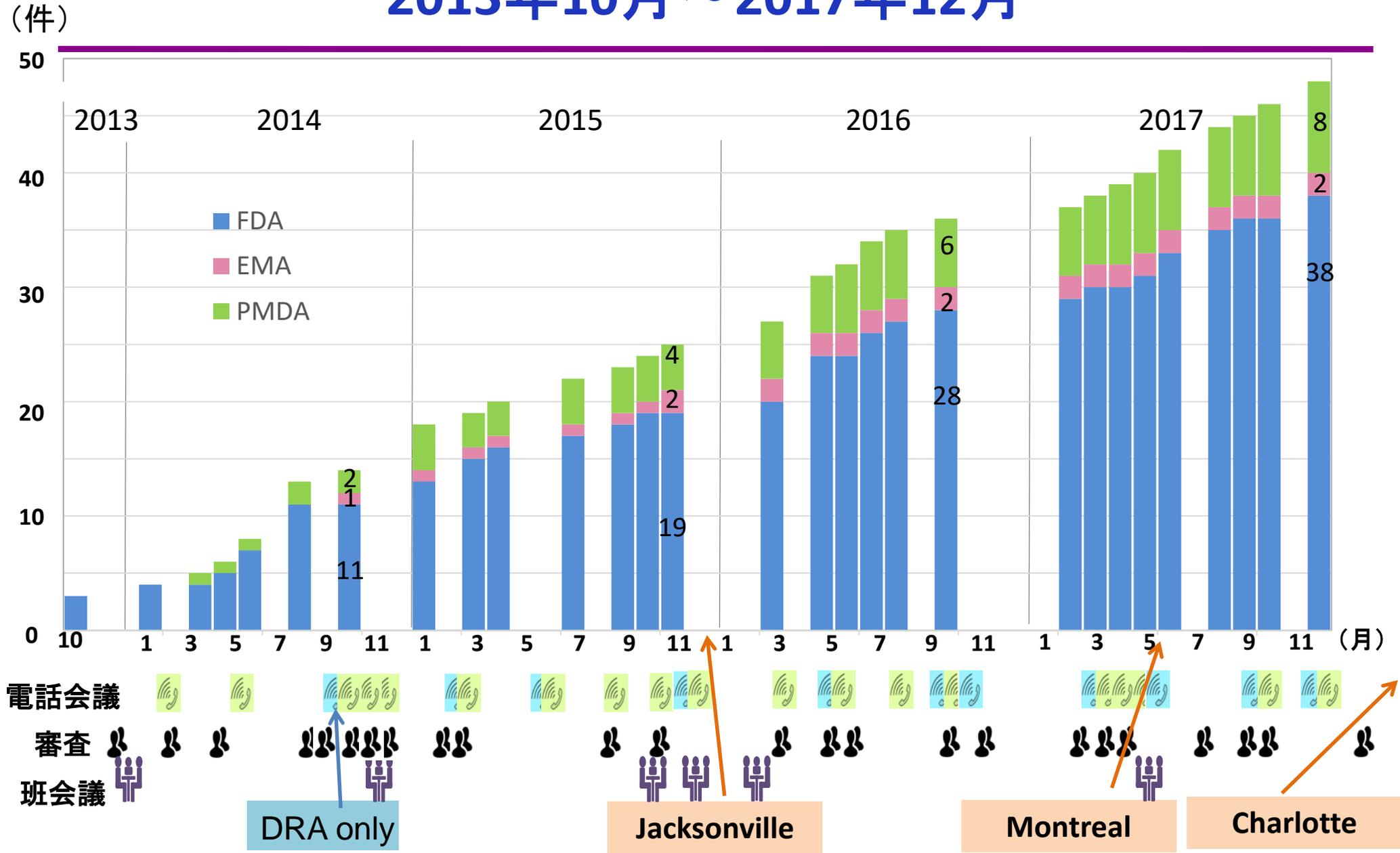
# Carcinogenicity Assessment Document (CAD; がん原性評価文書) への記載事項 証拠の重み付け (WoE) 要素

---

- 医薬品の標的及び投与経路の主薬理作用、副次的及び標的外の薬理作用、それらのラット及びヒトにおける知見  
(当該医薬品クラスのための他の化合物に関する既知の情報)
- 遺伝毒性試験の成績
- ラット反復投与毒性試験 (6カ月) の病理組織学的評価
- ラット慢性毒性試験における曝露マージン
- ラットとヒトの代謝プロファイル
- ホルモンかく乱作用の証拠
- 免疫抑制作用
- 特殊な試験及びエンドポイント
- 非げっ歯類長期試験の成績
- トランスジェニックマウス試験

# CAD 提出状況と EWG 活動

## 2013年10月～2017年12月



# 有効 CAD の提出状況と評価 1

## (2017年12月募集締切:Status report 2019)

CAD	FDA	EU	PMDA	合計
提出件数	38	2	8	48

	企業	規制当局
カテゴリー 1	3	3
カテゴリー 2	13	20
カテゴリー 3a/3b	32	25
合計	48	48

- スポンサーがカテゴリー3 (3a or 3b) とした品目は**32/48 (67%)**
- 1つ以上の規制当局がカテゴリー3 (3a or 3b) とした品目は**25/48 (52%)**
- カテゴリー3 について、スポンサーとの一致率は**25/32 (78%)**

# 有効 CAD の提出状況と評価 2

## (2017年12月募集締切:Status report 2019)

CAD	FDA	EU	PMDA	合計
提出件数	38	2	8	48

カテゴリー	企業の判断	規制当局の判断		
		全員一致	不一致	規制当局総数
3a	15	7	6	13
3b	17	4	6	10
2/3a/3b	-	-	2	2
合計	32	11	14	25

- 規制当局がカテゴリー3 と同意した品目のうち、  
全体合意が**11/25 (44%)**、不一致が**14/25 (56%)**

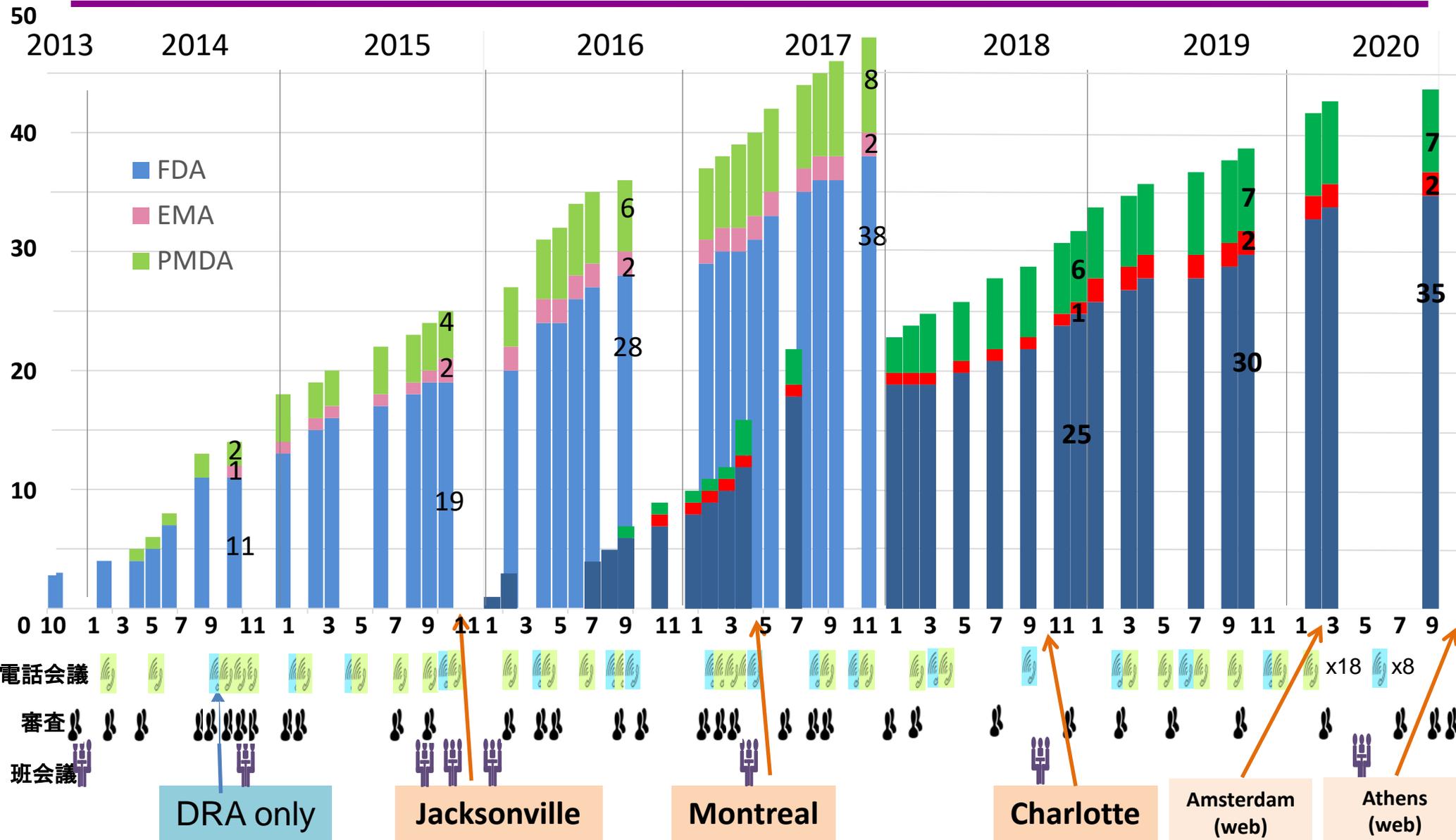
# ラットがん原性試験の要約報告書(FSR)の記載内容

- CTD2.6.6 及び CTD2.6.7 の形式で提出することも可能
- 過去に提出した対応するCAD又はカテゴリー分類の判断に関する考察は含めない
- 要約報告書においては、化合物の匿名化は必須ではないが、匿名化しても良い
- 要約報告書に記載すべき点
  - \* 試験デザイン : 用量、群の設定、群当たりの動物数、媒体、投与経路、投与法、高用量選択の根拠
  - \* 生存率データ : 投与した薬物の作用による変化がなければ概説生存率の変化が腫瘍の結果の解釈に関連すると考えられる場合は表形式のデータを含める
  - \* 体重 : 投与した薬物の作用による変化がなければ概説生存率の変化が腫瘍の結果の解釈に関連すると考えられる場合は表形式のデータを含める
  - \* 毒性 : 薬物関連性の変化の概説、腫瘍の結果に関連すると考えられる場合は表形式のデータを含める
  - \* 統計解析 : 使用した手法と結果の説明
  - \* 腫瘍発現率の表(監査済み)

# CAD 提出状況と EWG 活動

## 2013年10月～2020年12月

(件)



# 2020年12月末までの がん原性試験報告書の提出状況と評価

提出件数	FDA		EU	PMDA		合計
がん原性試験 報告書/CAD提出数	35/38		2/2	7/8		44/48
カテゴリー	1	2	3a	3b	合計	
条件	ヒトに対する発がん性ありと予測される場合	ヒトに対する発がん性不明と予測される場合	ラットに発がん性ありでも、ヒトに外挿できないと予測される場合	ラット及びヒトに発がん性なしと予測される場合		
ラットがん原性試験	ラベルすることにより省略可	実施の必要あり	実施の価値低い	実施の価値低い		
提出企業	3	11	13	17	44	
規制当局 (合意)	1	16	5	6	44	
規制当局 (一部)	4*		12 (合計23)			

残りは  
3(合意)が1件  
2(合意)が1件  
中止が2件

\*:1または2、あるいは提出企業が2で当局の一部が3

23/44=52%が実施の価値が低いと予測された品目

# Participating Mar 2020

## S1(R1) DRA Amsterdam meeting (web)

- EC: Jan Willem van der Laan (EWG Regulatory Chair)  
Markku Pasanen (Topic Leader)
- FDA: Todd Bourcier (Topic Leader)  
Timothy J McGovern (Deputy Topic Leader)
- Health Canada: Alisa Vespa (Topic Leader)  
Geoffrey Ebere
- MHLW/PMDA: Kumiko Ogawa (Topic Leader)  
Akiyoshi Nishikawa (Deputy Topic Leader)  
Jihe Nishimura (Expert)
- Swissmedic: Tania Cecilia Cavaliero (Topic Leader)

合計10名

3/11-13 => 3/11,12, 26, 4/2, 23

- 各規制当局の追加Caseに対する見解
- CADの解析に基づくWoEアプローチ利用  
方法の提案
- 問題点の抽出



# Discussion in DRAs

## 1. Criteria Analysis

Type	Case	Definition
Case Type A		Category (Cat) 2 unanimous by Sponsor and DRA's
Case Type B		Cat 3 proposed by Sponsor, not unanimous in DRA's
Case Type C		Cat 3 unanimous among Sponsor and DRA's, with consistent outcome
Case Type D		Cat 3 unanimous among Sponsor and DRA's, with inconsistent outcome
Case Type E		Cat 3 proposed by Sponsor, DRA Cat 2 unanimous
Case Type F		Involving Cat 1

Which criteria, if any, do you consider 'Gatekeeper' which alone, conclusively or primarily, excluded Cat 3?

Which criteria, if any, do you consider 'WoE' that together excluded Cat 3?

Which criteria were most persuasive in supporting a Cat 3 designation?

Are any of the supportive attributes considered critical and must be present to support a Cat 3?

What criteria should be added to or interpreted differently in the WoE that would likely improve accuracy of categorization?

# Discussion in DRAs

## 2. Key Factors

### Factors & considerations supporting or not supporting submission of a WoE approach for carcinogenicity assessment under ICH S1

Target Pharmacology	well characterized primary pharmacologic mechanism secondary pharmacology
Compound Toxicology (& Pharmacokinetics)	no concern of histopathological data in chronic rat toxicology studies
Hormonal Perturbation	no pathological changes in hormone-sensitive endocrine tissues in chronic rat toxicology studies
Genotoxicity	clearly non-genotoxic
Metabolites	sufficient evaluation of human metabolites
Immune Suppression	unresolved
Transgenic mouse study	unresolved (in general, results from rasH2-Tg mice study did not contribute to CAD. discussion of exposure margin)

# Participating Nov 2020

## S1(R1) EWG Athens meeting (web)

- ANVISA:
- BIO:
- EFPIA:
- EC:
- FDA:
- Health Canada
- JPMA:
- MFDS Korea:
- MHLW/PMDA:
- NMPA China:
- PhRMA:
- Swissmedic:

Maria Augusta Carvalho Rodrigues (Topic Leader) : absent  
Joseph Dybowski (Topic Leader)  
John Vahle (Topic Leader)  
Thomas Nolte (Deputy Topic Leader)  
Jan Willem van der Laan (EWG Regulatory Chair)  
Markku Pasanen (Topic Leader)  
Todd Bourcier (Topic Leader)  
Timothy J McGovern (Deputy Topic Leader)  
Alisa Vespa (Topic Leader)  
Geoffrey Ebere  
Shigeru Hisada (Topic Leader)  
Kenjiro Tsubota (Deputy Topic Leader)  
Jin Hee Lee (Topic Leader) : occasionally  
Kumiko Ogawa (Topic Leader)  
Akiyoshi Nishikawa (Deputy Topic Leader)  
Jihe Nishimura (Expert)  
Tao Sun (Topic Leader)  
Qingli Wang (Deputy Topic Leader)  
Frank D Sistare (EWG Rapporteur, Topic Leader)  
Michael Graziano (Deputy Topic Leader)  
Tania Cecilia Cavaliero (Topic Leader)

11/15-18 =>  
11/10,16, 17, 19,  
12/1, 3, 15  
合計20名

## Discussion in EWG

---

- Amsterdam DRA web 会合後の Vancouver EWG web 会議において、
  - DRA 内での議論内容について提示し、問題点を共有した。
  - WoE アプローチに基づいて、ラット2年間がん原性試験が免除された場合、rasH2-Tgマウスを用いた6カ月試験の実施が増す可能性があるため、投与用量設定のマージンについて、議論を開始した。
  - 企業側メンバーが Addendum 案の作成を担当。
- Addendum 案について、Athens EWG web 会議において議論、推敲  
現在の所、以下の構成予定
  - 本文(序文、WoEアプローチの方法、rasH2-Tgマウス試験の用量設定)
  - endnotes
  - Appendix (case studies)
- Addendum の根拠となる前向き評価について、レポート作成
- rasH2-Tgマウスの最高用量設定に関する論文作成