

# 安全性に関するトピックの動向： 1) S1: がん原性試験(改定)

日本製薬工業協会ICHプロジェクト委員会  
S1トピックリーダー  
久田 茂

2013年7月26日  
第28回ICH即時報告会

# 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)

# がん原性評価法変更案

- 以下の**証拠の重み付(WOE)要素**を考慮してラットがん原性試験結果及び実施の意義、ヒトでの発がんリスクを予測する
  - 主薬効薬理、副次的薬理及び非特異的(オフターゲット)薬理作用、薬理標的分布
  - 遺伝毒性試験結果
  - ラット慢性毒性試験病理組織検査結果、安全域
  - ホルモン攪乱作用
  - 免疫抑制
  - その他試験、評価項目
  - 非げっ歯類慢性毒性試験
  - Tgマウス試験
- 被験物質を**発がんリスクの観点**から以下の**カテゴリーに分類**
  - カテゴリー1:ヒト、ラットに発がんリスク
  - カテゴリー2 :ヒトの発がんリスクが不明
  - カテゴリー3:ヒトの発がんリスク無し
    - a:ラットの発がんリスクあり
    - b:ラットの発がんリスクなし
- ラットがん原性試験実施の価値
  - **カテゴリー1、3:実施する価値は低い**
  - カテゴリー2:実施する必要あり

# がん原性試験ガイドライン改定の進め方

- がん原性評価法変更案の検証

- 2年間の前向き評価期間(Prospective Evaluation Period, PEP)を設けて検証し、その結果に基づいて、がん原性試験ガイドラインを改定する
  - 変更案は、PhRMA、JPMA、FDAの既存のデータセットの解析から得られたため

- PEPの実施方法

- 進行中あるいは開始されるラットがん原性試験の結果とヒトでの発がんリスクを予測するがん原性評価文書(Carcinogenicity Assessment Document, CAD)を作成して規制当局(DRA)に提出する。がん原性試験が終了したならば、試験成績もDRAに提出し、CADを評価する
- PEP実施のための規制通知(Regulatory Notice Document, RND)を各規制当局から発出して、PEPを開始する

- RNDの最終化

- RND案を3極規制当局から発出し、パブリックコメントを収集する
- 得られたパブリックコメントを反映させてRNDを最終化する

# ブリュッセル会議までの経緯

- 2011年2月 PhRMAによるS1Aガイドライン改訂提案
- 2011年3月 Informal WG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セビア会議**(Informal WG 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SC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)
  - がん原性評価法変更案合意、PEP概要合意、RND概要検討
- 2012年7月~10月 電話会議(4回)
- **2012年11月12~15日 ICHサンディエゴ会議**(第2回EWG会議)
  - RND案最終化
- 2013年1月~5月 電話会議(4回)
- **2013年6月4~6日 ICHブリュッセル会議**(第3回EWG会議)

# サンディエゴ会議以降の対応(1)

- RND案の公表とパブコメ収集
  - RND案の和訳と公表(2013年1月15日)
  - パブコメ収集(1月15日~3月15日)
- パブコメのとりまとめ
  - 18ステークホルダーから92件のコメント
  - RND変更に関わるもの、RNDの内容に関するものに分類、前者について討議
    - 35コメントを15に集約
  - 主なコメント
    - CAD、がん原性試験報告書の提出先の一元化
    - CAD提出の義務化
    - 企業とDRA、DRA間の予測の一致率を求める意味
    - 慢性毒性試験結果が得られていない時点でのCAD作成
    - CADに対するDRAのコメントのフィードバック
    - 6か月以上の投与で発生する慢性毒性の見逃しの懸念
    - PEPを設ける根拠、CADの目標数50の根拠
    - PEPに関するより具体的な記載
    - PEP開始時に投与開始後18ヵ月をわずかに超えてしまうがん原性試験の扱い
    - WOE要素としての安全域を慢性毒性試験で発がんリスク因子が認められる場合も検討すべき
    - Tgマウス試験が有用である事例の提示

# RND Public comments (MHLW)

92 public comments from 18 stakeholders received at MHLW

Category	Number of comments
A: no need to discuss	34
B: need to discuss probably at EWG	9→ 4 (Summarized)
C: need to discuss at EWG	26→11 (Summarized)
D: need to discuss for Q&A in JAPAN	23
Total	92

15 comments & Proposed outcome

# サンディエゴ会議以降の対応(2)

- 薬効用量及び曝露量に関する追加調査(安全域に関する議論に対応するため)
  - － JPMAがん原性データセットを対象とした追加調査
  - － 慢性毒性試験における発がんリスク因子の有無にかかわらず、安全域の議論が有効な場合がある、との結論
    - DRA案では、発がんリスク因子がない場合について記載
- 前向き調査期間中に進行中・開始予定のがん原性試験数の緊急調査
  - － 調査開始時(2014年6月)で15試験が進行中



# ICH S1 EWGブリュッセル会議

# Participating June 2013 S1 EWG Membership

- **DRA China**
- **DRA Korea**
- **DRA Singapore**
- **EFPIA:**
- **EFTA:**
- **EU:**
- **FDA:**
- **Health Canada**
- **JPMA:**
- **MHLW:**
- **PhRMA:**

**Yan Huo (Observer)**

**Jong Kwon Lee (Observer)**

**Toh Tiong (Observer)**

**Ulrich Deschl (Topic Leader)**

**Ian Pyrah (Deputy Topic Leader)**

**Steven Spanhaak (Expert)**

**Tania Cecilia Cavaliero (Observer)**

**Jan Willem van der Laan (EWG Regulatory Chair, Topic Leader)**

**David Jacobson-Kram (Topic Leader)**

**Todd Bourcier (Deputy Topic Leader)**

**Celia Lourenco (Observer)**

**Shigeru Hisada (Topic Leader)**

**Toyohiko Aoki (Deputy Topic Leader)**

**Ryo Fukuda (Expert)**

**Akiyoshi Nishikawa (Topic Leader)**

**Kumiko Ogawa (Deputy Topic Leader)**

**Mizuho Nonaka (Expert)**

**Frank Sistare (EWG Rapporteur, Topic Leader)**

**Michael Graziano (Deputy Topic Leader)**

**Joseph DeGeorge (Safety Coordinator)**

# ブリュッセルS1 EWG会議：総括

- “Regulatory Notice for Public Input” Document (RND)に対するパブリックコメントに対する対応を討議して、**RNDを修正**。最終化に近い形に到達
- RNDの大きな修正点
  - CAD、がん原性試験成績の提出法と規制当局による評価体制
  - 規制当局によるCADに関するコメントの企業へのフィードバック
  - マウスがん原性試験の必要性の確認
  - 評価CADの目標数50とその内容の確認
  - CAD作成見込み数に基づくStep 4までのスケジュールの見直し

# EWG会議の経過

- Day1 (6/4)
  - Step 4までのスケジュール
  - RND案に対するパブリックコメントの検討: 科学的論点
  - RNDの修正検討
- Day2 (6/5)
  - RNDの修正検討
  - RND案に対するパブリックコメントの検討: 手続き上の論点
  - RND修正案文言確認
- Day3 (6/6)
  - SCプレゼン用のスライド作成、SC報告
  - RND修正案line-by-lineで確認
  - CADひな形(RND Appendix 2)、CAD評価のプロセス、CADに関する当局からのフィードバックについて討議、RND修正

# RND案に対するパブリックコメント

- パブリックコメント

- がん原性評価法の変更に関する反対のコメントはなかった

- 受領コメント

- EMA : 6 ステークホルダー(SH)から

- PMDA : 18 SHから

- FDA : 10 SHから

- コメントの概要

- 科学的コメント: 12に分類

- 前向き評価実施上のコメント: 12に分類

# 変更点1: マウスがん原性試験

- マウスがん原性試験の位置付け
  - S1Bガイドラインの基本的枠組みは変えない
  - カテゴリー1: ヒトでの発がんリスクあり
    - **ラット、マウスのがん原性試験は不要**
      - 現行S1Aガイドラインに従ってがん原性試験が省略可能
  - カテゴリー2: ヒトでの発がんリスクが不明
    - **ラット、マウスのがん原性試験が必要**
  - カテゴリー3: ヒトでの発がんリスクなし
    - **ラットがん原性試験は不要**
    - **マウスがん原性試験が必要**
      - Tgマウス短期がん原性試験が有用

# 変更点2: CAD目標数

- 前向き評価に必要なCAD数
  - がん原性試験成績が得られて**検証されたCADの目標数を50とする**
    - 既存のデータベースの解析に基づいたがん原性評価法変更仮説を、さらにprospectiveに評価することから十分なパワーがある
  - **40%以上のカテゴリー3化合物が含まれている必要がある**
    - カテゴリー3a、3bの評価が重要
    - 3団体による既存データベースでは、カテゴリー3b(true negative)の化合物が共通して約35%存在

# 変更点3: CADの提出とフィードバック

- CAD提出のタイミング
  - 慢性毒性試験の結果を踏まえて、がん原性試験の投与開始18か月以内に提出
  - がん原性試験の投与開始1年以内であることが望ましい
- CADの提出
  - 臨床試験実施地域の1規制当局に提出
    - カバーレター(企業名、薬物名等記載)
    - Appendix 2 templateを含む匿名化CAD(機密事項をマスク、電子データ)
  - CADを受領した規制当局は、匿名化CADのみを他の規制当局に配布
    - 事務局が受領、匿名化CADのみを3極DRAのレビュー委員に配布
    - 匿名化CADを当局レビュー委員が評価
      - がん原性試験成績評価におけるバイアスを排除
- CADに対する規制当局のコメントのフィードバック
  - 企業が希望すれば、3規制当局はCADにおけるカテゴリー分類に対するコメントを速やかにフィードバックする



# Appendix 2: Template for Use in Submitting Carcinogenicity Assessment Documents



## Appendix 2: Template for Use in Submitting Carcinogenicity Assessment Documents

Check one: 1) \_\_\_ Sponsor DOES wish to receive DRA feedback.  
 → → 2) \_\_\_ Sponsor DOES NOT wish to receive DRA feedback.

<p><i>Directions to Sponsor: Complete the left-side column for prediction of rat tumor outcome, value to overall carcinogenicity assessment and human risk implications, and categorical assignment/waiver support. The reviewing DRA will complete the 'DRA Concurrence' cell after review of the CAD, and will complete the right-side column after review of the 2yr rat carcinogenicity study report.</i></p>		
<p><b>Tumor Outcome from 2yr Rat Carcinogenicity Study</b></p>		
<p><b>Prediction by Sponsor</b>                  (positive/negative; and target organs)                  (consider "unknown prediction" only for Category 2)</p>	<p><b>Actual Outcome According to Sponsor</b>                  (positive/negative; and target organs)</p>	
	<p><b>Actual Outcome According to DRA</b>                  (positive/negative; and target organs)</p>	
<p><b>Value to carcinogenicity assessment and human risk implications</b></p>		
<p><b>Projected Value</b></p>	<p><b>Actual Value</b></p>	
<p><b>Categorical Assignment and Waiver Request</b></p>		
<p><b>Predicted Category</b></p>	<p><b>DRA Concurrence (Y/N)</b>  <b>Predicted Category</b></p>	<p><b>Actual Category</b></p>
<p>Waiver requested (Y/N)</p>	<p>Waiver supported (Y/N)</p>	<p>Waiver supported (Y/N)</p>

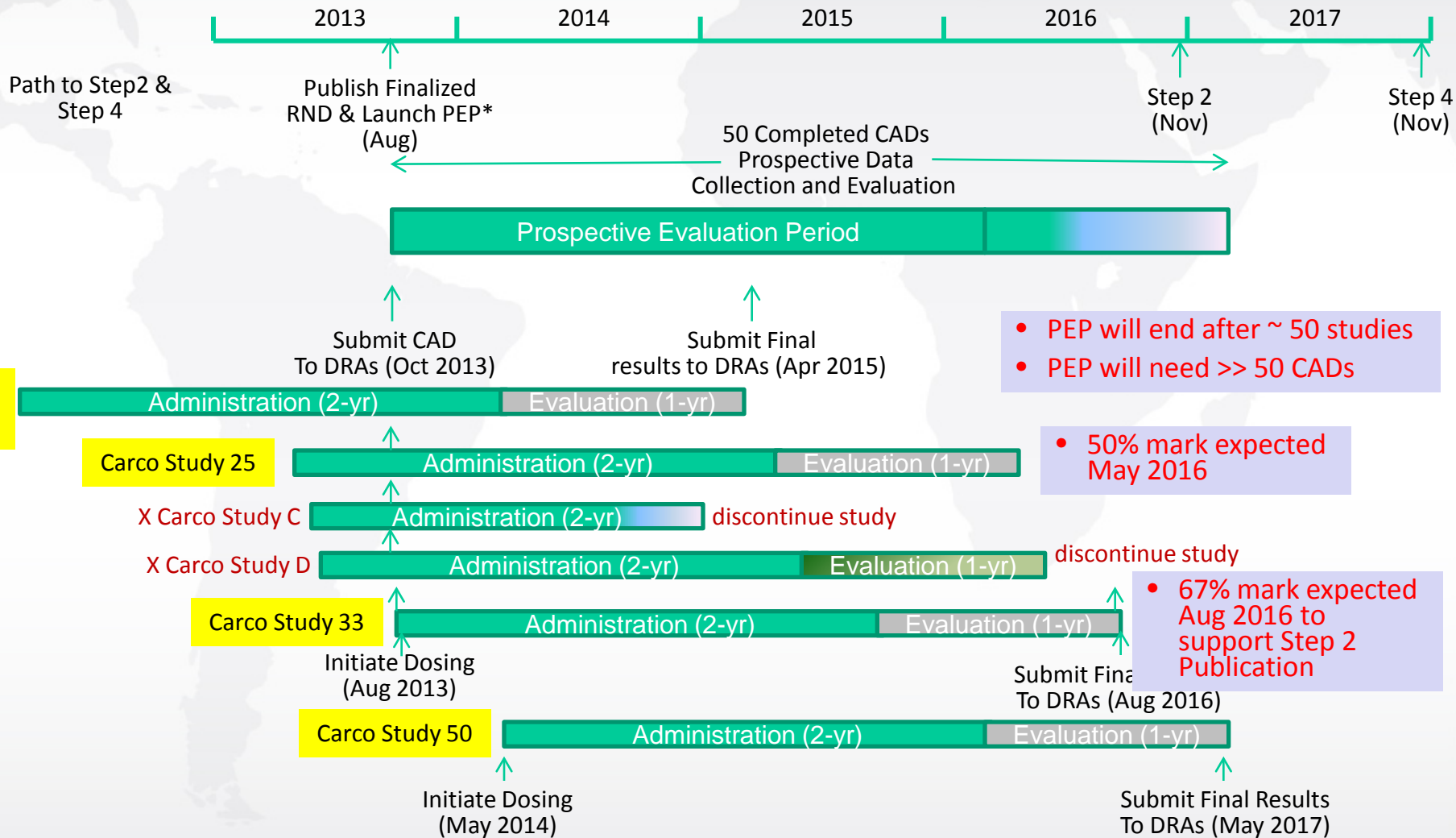
# 変更点4:がん原性試験成績の提出、 規制当局の評価体制

- 継続検討課題:がん原性試験成績の提出と当局による評価
  - ブリュッセル会議後の電話会議等により決定
  - － 申請予定の化合物
    - 提出物:フルレポート(最終報告書):申請予定当局
      - » 申請時期に関わらず最終報告書が完了したならば、できるだけ早く提出していただくようお願いする
      - － サマリー(匿名化):CAD提出当局、申請予定当局に提出した旨を連絡
    - 申請当局の審査部門がレポートを評価
      - 匿名化評価報告書作成→他の規制当局と共有
  - － 開発中止等、申請しない化合物
    - 報告書あるいはサマリーをCAD提出当局(Primary DRA)に提出
    - Primary DRAが結果を評価し、匿名化した評価報告書を作成
- 規制当局の定期的会合による評価
  - － 定期的にCAD及びがん原性試験成績の評価を行う
  - － 企業が希望すればPEP終了後に、評価結果(general comments)をそれぞれの企業にフィードバックする

# 変更点5: スケジュール変更

- 評価CAD数 50 を達成するためには:
  - 前向き評価期間開始時、**進行中のがん原性試験数が少なくとも50試験必要**
  - **がん原性試験成績が得られるまで(前向き評価に最低)3年が必要**
- 現状では、前向き評価期間開始時に3極で実施中のがん原性試験は50試験前後(未満)
- したがって、以下のスケジュール変更が必要
  - **前向き評価期間**
    - **少なくとも2017年まで延長**
  - 前向き評価期間の結果を踏まえて、**Step2ガイドライン作成**
    - **2017年11月(あるいはそれ以降)**
  - **Step4ガイドライン作成**
    - **2018年11月(あるいはそれ以降)**
  - スケジュール変更はSCにより了承

# Prospective Evaluation Period Project Plan (assuming 25 rat carco studies submitted/yr)



\*PEP: Prospective Evaluation Period

# Results of Industry Surveys

To meet Nov 2017 Goal for Step 4, need at least 30 Rat Carco Studies Underway (@<18 months) and need to accrue at least 20 more starts over the following 9 months to reach submission of 50 CADs w Completed Studies

Industry Survey	Studies Underway	Estimated Per Year Additional Rollout Rate
JPMA Survey	15	7
EFPIA Survey	need to add	need to add
US/ IQ-PSLG Survey	8	17

## Caveats:

- 1) Anonymous surveys so uncertain of company overlap across organizations
- 2) Not all carcinogenicity study starts will reach completion

EFPIA, PhRMAと同程度の試験数を見込む。3極間の試験数に重複の可能性はある

# June 2013 Revised Timelines for S1 EWG Pathway to Step 4

**Draft  
Regulatory Notice  
Document (RND) for  
Public Input**  
(Final @ Nov 2012 Mtg)

RND published regionally  
by 3 Health Authorities for 60 - 90 days  
Public Input; also posted to ICH Website  
*Seeks input on proposal, criteria and  
on prospective data collection period*

**Public Comments  
incorporated into  
a Revised RND**  
(Begin revisions @ June 2013 Mtg)

**Finalized Regulatory  
Notice Document:**  
A) Proposes modification to S1  
Guidance w specific criteria for  
justifying a carco study waiver  
B) Explains the design and  
launches the prospective non-  
binding trial evaluation period  
(RND Finalized July 2013)

Publish  
via ICH  
Process  
Aug 2013

**Prospective  
Data Collection  
& Preparation of  
Draft Step 2**  
**2014 – 2016/17:**  
**2 possible outcomes**  
(Publish Peer-Reviewed  
Scientific Manuscript  
In 2017)

Data support  
Step 2 Document  
w/ revision

Data refute  
Proposal to  
Modify S1

**Step 4 Guideline**  
(??>Nov 2018???)

**Step 2 Document  
Published for  
Public Input**  
(??Nov 2017???)

**Abandon Effort**

# 今後の対応

- RND最終化に向けて
  - 6-7月の電話会議、メールベースでRND最終化
    - CAD及びがん原性試験成績の提出、当局による評価体制、オブザーバー当局へのCAD開示について討議  
→ほぼ固まった
  - 8月末、ICH Web siteにて、RNDを公開
    - 8月末、RNDをICH Web siteで公開
    - 3~6か月で各極当局からRNDを発出→「前向き評価期間」開始
- 製薬協対応
  - 9月、S1 EWGに対応するタスクフォースを立ち上げ
    - CADサンプル集作成、非遺伝毒性発がん物質資料集作成
    - S1 EWGの課題に対応
    - 新しがん原性評価法への理解を深め、各社にフィードバック

# お願い

- がん原性評価法変更案を検証するために実施される「前向き評価期間」は、がん原性試験法ガイドライン改定の検討のために非常に重要です。
- 「前向き評価期間」において、CADを作成し当局からのフィードバックを受けて、新しいがん原性評価の経験を積むことが不可欠です。
- 「前向き評価期間」に進行中あるいは開始されるラットがん原性試験が予定されている企業様には、「前向き評価」へのご参加を切にお願い致します。