

## ICH S1B (R1): 医薬品のがん原性試験の改定

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

## Prospective study : 前向き評価研究

---

➤「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)



➤日・米・EU・Health Canada・Swissmedicにおいて、開発途中の医薬品について発がん性が予測可能か、国際共同前向き研究 (2013-2020)が実施された

# Carcinogenicity Assessment Document (CAD; がん原性評価文書) とFinal Study Report (FSR; ラットがん原性試験要約報告書)

---

## CAD: 開発中の医薬品のラットがん原性に関するデータ解析

- 証拠の重み付け要素 (WoE) の検討
- 実施中 (18→14カ月以内) の2年間ラットがん原性試験の結果予測 (陽性/標的臓器又は陰性)
- がん原性試験に関する総合評価及びヒトに対するリスク評価における2年間ラットがん原性試験の実施意義の予測
- 2年間ラットがん原性試験免除の可否説明及びカテゴリー分類

## FSR: 2年間ラットがん原性の結果要約

- 試験デザイン、生存率、体重推移、毒性影響、統計処理
- 腫瘍発現率の表

不足のデータを求めることができる



良性病変の情報、背景データなどが求められた

# 2013年10月から2020年12月末までの 前向き評価に提出された品目数

提出件数	FDA	EU	PMDA	合計	
がん原性試験 報告書/CAD提出数	36/38	2/2	7/8	45/48	1件のカテゴリ-3(一部) 2件のカテゴリ-2(合意) は中止/未提出
カテゴリ	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	14	17	45
規制当局 (合意)	3	18	7	5	45
規制当局 (一部)			5	7	

24/45=53%が実施の価値が低いと予測された  
その半分が規制当局内で合意された

## Addendum案の作成経緯

- 前向き評価の結果について、DRA会合で議論された問題点の共有
  - ・免疫毒性、マウス試験の扱いなど
- Addendum 案作成
  - ・企業グループで草案作成し、EWG全体で推敲
- Addendum の根拠となる前向き評価について、DRAでレポート作成準備
- rasH2-Tgマウスの最高用量設定に関する論文作成 JPMA に依頼

2021年2月4日	ICH S1 Addendum案をEWG内で合意し、ICH事務局に報告
2021年2月26日	ICH事務局によりICH S1B(R1)として扱うとの連絡
2021年3月15日	ICH S1B AddendumのStep 1文書としてサインオフ依頼
2021年5月10日	ICH S1B(R1) の Step 2文書としてICHウェブサイトに掲載

# ICH S1B(R1) Addendum案



## ICH S1B(R1) ICH Consensus Guideline

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

### ICH HARMONISED GUIDELINE

### ADDENDUM TO THE GUIDELINE ON TESTING FOR CARCINOGENICITY OF PHARMACEUTICALS S1B(R1)

Draft version

Endorsed on 10 May 2021

*Currently under public consultation*

### TABLE OF CONTENTS

<b>PREAMBLE</b> .....	<b>1</b>
<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
1.1 Scope of the Addendum .....	1
1.2 Purpose of the Addendum .....	1
1.3 Background .....	1
<b>2. A WEIGHT OF EVIDENCE APPROACH TO ASSESS THE HUMAN CARCINOGENIC POTENTIAL OF SMALL MOLECULE PHARMACEUTICALS</b> .....	<b>2</b>
2.1 Factors to Consider for a WoE Assessment .....	3
2.2 Integration of WoE Factors for Assessing Human Carcinogenic Risk .....	4
2.3 Mouse Carcinogenicity Studies .....	4
<b>3. CLARIFICATION OF CRITERIA FOR SELECTION OF HIGH DOSE FOR RASH2-TG MOUSE CARCINOGENICITY STUDIES</b> .....	<b>5</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>5</b>
<b>APPENDIX 1: CASE STUDIES APPLYING THE WEIGHT OF EVIDENCE APPROACH</b> ...	<b>7</b>

[https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_S1BR1\\_Step2\\_DraftGuideline\\_2021\\_0510.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_S1BR1_Step2_DraftGuideline_2021_0510.pdf)

# ICH S1B(R1) Addendum案 (和訳版)



医薬品規制調和国際会議

ICH 調和ガイドライン

## 医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの補遺 S1B(R1)

草案版

2021年5月10日承認

現在意見募集中

ICH S1B(R1)

ICH 合意ガイドライン

目次

序文 .....	1
1. 緒言 .....	1
1.1 本補遺の適用範囲 .....	1
1.2 本補遺の目的 .....	1
1.3 背景 .....	1
2. 低分子医薬品のヒトにおけるがん原性を評価するための証拠の重み付けアプローチ ..	2
2.1 WoE 評価で考慮すべき要素 .....	3
2.2 ヒト発がんリスク評価のための WoE 要素の統合 .....	4
2.3 マウスがん原性試験 .....	4
3. rasH2-Tg マウスがん原性試験の高用量選択基準に関する解説 .....	5
参考文献 .....	5
付録 1：証拠の重み付に基づくアプローチを適用した事例研究 .....	7

# ICH S1B(R1) Addendum案の目的

---

- 1) 発がん性評価に、より科学的なデータに基づく統合的解析を導入
  - 低分子医薬品のヒトへのがん原性リスクを評価するための新しい評価の枠組みの提供
  - WoEによるがん原性評価
  - ラット2年間がん原性試験の実施を免除できる可能性がある
- 2) rasH2-Tg マウスを用いた発がん性試験の高用量設定に臨床曝露量比(×50倍)に基づく設定を可能とする



# 低分子医薬品のがん原性試験の新しい枠組みの提案

現在の ICH S1B

(1998)

2種のげっ歯類を用いたがん原性試験

① 2種のげっ歯類を用いたがん原性試験  
(ラット2年間+マウス18カ月以上)

② 1種のげっ歯類を用いたがん原性試験  
(主にラット2年間)  
+  
短期または中期 *in vivo* げっ歯類試験

③ 証拠の重み付け (WoE) 手法による  
ラットがん原性評価 (情報ベース)  
+  
マウスがん原性試験  
(長期または遺伝子改変動物の短期)

ICH S1B (R1) による追加

## ICH S1B (R1): WoE評価で考慮すべき要素

- 1) 薬理学的観点からの発がん性に関するデータ
- 2) 副次的薬理作用からの発がん性に関するデータ  
(オフターゲットへの作用)
- 3) ラット反復投与毒性試験(26週)の病理組織学的データ
- 4) ホルモン変動
- 5) 遺伝毒性
- 6) 免疫調節

これらの点に懸念がないことを、該当薬物または類薬のデータあるいは、文献などで示す



2年間ラットがん原性試験を実施する代わりに、WoEアプローチによって、ヒトの発がんリスクを評価する

# マウス試験の扱いと rasH2-Tgマウス試験の高用量設定

WoE 評価により、2年間ラットがん原性試験は免除可能と判断されても、マウスのがん原性試験は従来のICH S1Bで指定されている2年間試験またはトランスジェニックモデルを用いた短期試験の何れかが推奨される。

## WoE評価が、マウスには外挿されない理由

- ・マウスでは一般的に、6カ月の慢性毒性試験は実施されないため、WoE評価の可否を検討可能なデータベースがない
- ・マウスのがん原性試験の結果は、ラットのがん原性試験の結果とは異なることがあるため、直接的な外挿はできない
- ・rasH2-Tgマウスを用いた6カ月試験は発がん性試験モデルとして許容される

## マウス試験の高用量設定：基本的には従来のS1C(R2)に従う

- ・野生型げっ歯類の2年間試験ではAUC血漿曝露比の25倍
- ・rasH2-Tgマウスのがん原性試験ではAUC血漿曝露比の50倍でよい
- ・他のトランスジェニック動物はデータが限定的であるため含まない

# ICH S1B (R1):パブリックコメント募集



INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED GUIDELINE

## ADDENDUM TO THE GUIDELINE ON TESTING FOR CARCINOGENICITY OF PHARMACEUTICALS S1B(R1)

Draft version  
Endorsed on 10 May 2021  
*Currently under public consultation*

<https://www.ich.org/page/safety-guidelines>

Region	Deadline for comments
FDA, USA	2021,
Health Canada, Canada	2021, October 8
Swissmedic, Switzerland	2021, October 22
EC, Europe	2021, October 22
Korea	2021,
NMPA, China	2021, August 31
TFDA, Chinese Taipei	2021, August 31
ANVISA, Brazil	No public consultation

日本のパブリックコメント期間

6月23日～9月20日

<https://public-comment.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495210097&Mode=0>

7月20日にWebによる説明会を予定