

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)

ICH S1アテネハイブリッド会合の参加者

	In person	Web (*Core time 2hr/day)
US FDA	Timothy McGovern (Rapporteur) Todd Bourcier	
PhRMA	Ron Steigerwalt	Jose Lebron
EMA	Jan Willem van der Laan (Regulatory chair) Markku Pasanen	
EFPIA	John L Vahle	Thomas Nolte
MHLW/PMDA	Kumiko Ogawa Jihei Nishimura	Akiyoshi Nishikawa*
JPMA	Shigeru Hisada	Kenjiro Tsubota*
Health Canada	Alisa Vespa	Geoffrey Ebere*
Swissmedic		Tania Cavaliero Elisabeth Klenke
China		Tao Sun*
Korea		Jinhee Lee*
Total	10	9



S1B(R1) Addendum TESTING FOR CARCINOGENICITY OF PHARMACEUTICALS

Report to the Assembly Athens Meeting, 24 May 2022

**Speaker/ Rapporteur
Timothy McGovern, FDA US**

International Council for Harmonisation of Technical Requirements
for Pharmaceuticals for Human Use

Outline

- トピックの概要
- 会議前の状況
- 会議の進捗状況
- 会議終了時の状況
- 作業計画：主要なマイルストーンと活動
- まとめ
- アッセンブリへの要望
 - ✓ 作業計画の承認
 - ✓ 規制当局の論文公表に基づいて補遺を更新するための手順
 - ✓ IWGの結成に関する展望

トピックの概要

- この補遺は、S1Bが採用されて以来の科学の進歩、医薬品データセットのいくつかの後ろ向き研究、およびその後 ICHS1EWG が実施した国際的な前向き研究によって裏付けられている
- S1Bに対するこれらの変更により、患者さんの安全性を損なうことなく、医薬品のヒト発がん性のリスクに対処するための、より包括的で統合的な証拠の重み (WoE) アプローチが導入される
- 試験の付加価値は、ケースバイケースで評価され、2年間ラット試験を実施することなく発がん性評価を受け入れ可能か否かが判断される
- 個々の医薬品の2年間ラットがん原性試験の実施が、そのリスク評価に付加価値をもたらすか否かを判断するための基準について明確化したものである
- rasH2-Tgマウスモデルを用いた検討を総合的に分析し、50倍の血漿AUC曝露比(齧歯類:ヒト)が、発がん性評価の高用量として適切な基準であることが示された

Key Principles

6月14日最終版

Sponsor Assesses Key Biologic, Pharmacologic, and Toxicologic Information to Form a Carcinogenicity Assessment Strategy

Gather Data for Factors to Consider
(See Addendum Section 2.1)

Conduct an Integrated Analysis of WoE* Factors
(See Addendum Section 2.2 and Appendix Cases)

Carcinogenic potential
in humans is likely

Carcinogenic potential
in humans is unlikely

Carcinogenic potential
in humans is uncertain

Addendum Section 2

Document WoE assessment and seek regulatory consultation on not conducting a 2-year rat study and/or a mouse study**

Addendum Section 2

1. Document WoE assessment and seek regulatory consultation on not conducting a 2-year rat study
2. Mouse carcinogenicity study**

S1B Section 4

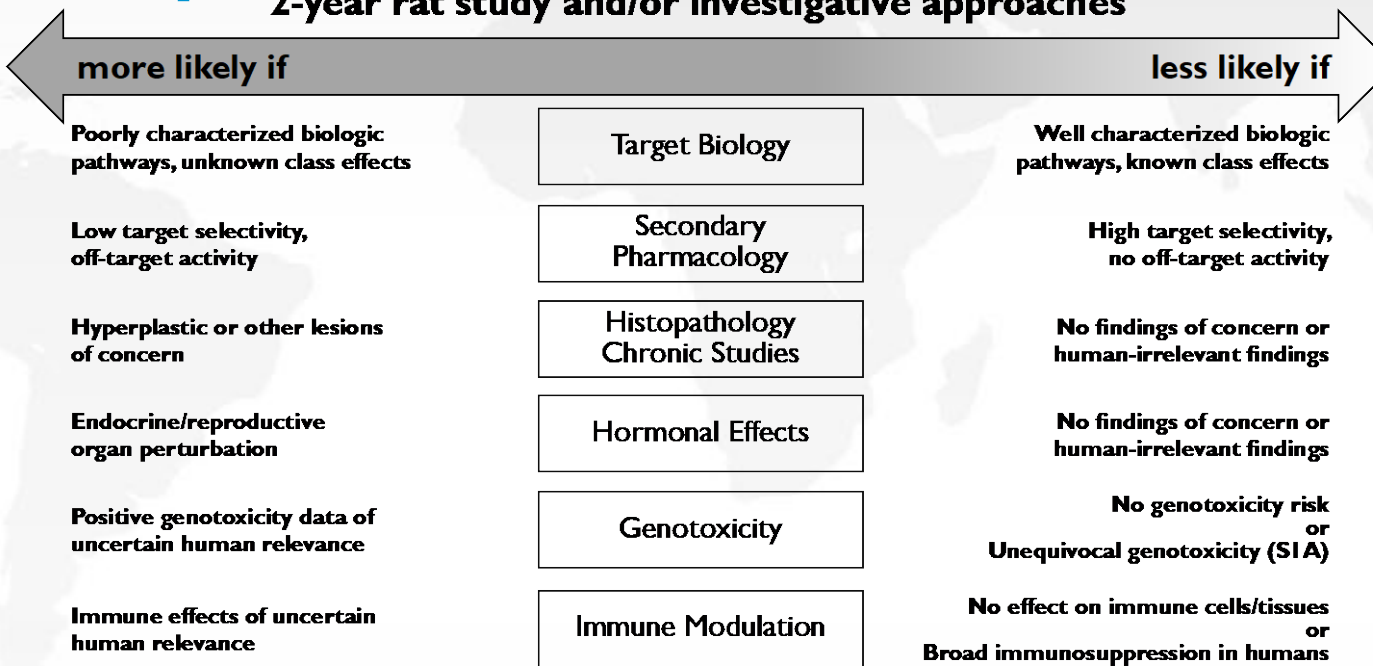
1. Long-term (2-year) carcinogenicity study
2. Additional *in vivo* carcinogenicity study

*WoE=Weight of Evidence, **In some cases a mouse study may not be appropriate (see Section 2.3)

Key Principles

6月14日最終版

2-year rat study and/or investigative approaches



Potential Investigative Approaches to Further Inform Concerns Identified by WoE (see Section 2.1)

Nonclinical Approaches: Including but not limited to special histochemical stains, molecular biomarkers, serum hormone levels, immune cell function, *in vitro* or *in vivo* test systems, data from emerging technologies.

Clinical Data Approaches: Generated to inform human mechanistic relevance at therapeutic doses and exposures (e.g., urine drug concentrations and evidence of crystal formation; targeted measurements of clinical plasma hormonal alterations; human imaging data).

When all WoE attributes align towards the right side of the figure, a conclusion that a 2-year rat study would not add value is more likely.

Key Principles

- rasH2-Tgマウスモデルを用いた検討を総合的に分析し、50倍の血漿AUC曝露比(齧歯類:ヒト)が、発がん性評価の高用量として適切な基準であることが示された

会議前の状況

- 補遺案は、パブリックコメントのためにICH規制メンバーによって発行され、ステップ2文書として2021年4月にサインオフされた
- 規制当局からの第4回ステータスレポートが、2021年6月にICHのWebサイトで公開された
- ステップ2文書へのパブリックコメント期間は、2021年12月に終了した
- 2022年1月に Hisada et alの論文公表 : Survey of tumorigenic sensitivity in 6-month rasH2-Tg mice studies compared with 2-year rodent assays
- パブリックコメントをレビューし、補遺を改訂するために、2021年12月から定期的にEWG会議が開催された

会議の進捗状況

- パブリックコメントのレビューと対応
 - 提起された主な問題：
 - WoEがラット2年間試験の実施を支持しない場合のマウス試験実施の必要性に関する当局間の不調和
 - プロセスの当局間調和と結論の相互認識
 - 推奨事項を示す決定木の要望
 - 以下の点の明確化
 - セクション2で記載されているWoE基準
 - マウス試験が不要なシナリオ（セクション2.3）
 - コメントに対処し、アプローチを明確にするために2つの新しい図を作成

- 当局間調和を図る記載に修正
- 実装後フォローアップの必要性

会議の進捗状況

- 脚注2の更新:

- ステップ2文書: 前向き研究の実施と結果が要約される。ICH WebサイトのRNDおよびステータスレポートが引用されている。将来的には規制当局による論文に置き換わる。これらの新しい引用はステップ4文書に表示され、この脚注は変更される。
- 規制当局による論文はまだ準備ができていない – 2023年第1四半期を目標とする。
- EWGは、前向き研究を簡単に要約するために本文を更新し、論文が利用可能になったときに更新することを目的として「プレースホルダー」脚注を挿入した。

会議の進捗状況

補遺本文の更新:

36 To determine whether the conclusions from these retrospective analyses could be confirmed in
37 a real-world setting (i.e., prior to knowledge of the 2-year rat carcinogenicity study outcomes),
38 an independent subsequent international prospective study was conducted under ICH *S1(R1)*
39 *Proposed Change to Rodent Carcinogenicity Testing of Pharmaceuticals – Regulatory Notice*
40 *Document*. The process and several status updates reporting results are posted and available at
41 the ICH website (ref link). Carcinogenicity assessment documents (CADs) and associated data
42 from 2-year rat carcinogenicity studies for 45 compounds were received and evaluated by
43 regulatory members of the ICH EWG. The conclusion from this prospective evaluation
44 confirmed that an integrated WoE approach could be used to adequately assess the human
45 carcinogenic risk for certain pharmaceuticals in lieu of conducting a 2-year rat study.²

脚注2の提案:

² Methods and results of the ICH S1 prospective evaluation study will be summarized in a future publication.



アッセンブリにて、規制当局による論文が公表された後、引用を更新する計画が承認された

ICH 会議終了時の状況

- ステップ4の直前:トピックリーダーの承認は2022年6月に予定されている
- 最終的な編集とフォーマットを完了するために、フォローアップWeb会議を計画している

➡ 6月7, 14日にEWG web会議を開催し、記載整備・最終確認がなされ、6月14日に合意し、ICH事務局に提出された

Work plan: Expected future Key Milestones

Expected Completion date	Deliverable
June 2022	各地域の規制システムに実装されるステップ4の文書として最終化予定
July 2022	ICH Webサイト用のトレーニングスライドを完成させる
1st Qtr 2023	前向き評価研究の科学論文の発行
2nd Qtr 2023	脚注2を更新し、前向き評価論文を参照する

まとめ

- S1B(R1) では、医薬品のヒト発がんリスク評価において、常に2年間ラット試験を実施する代わりに、ケースバイケースで評価されるWoE基準を使用する、より科学的根拠に基づいた統合的なアプローチを導入した。
- rasH2-Tgマウスを用いた発がん性試験における高用量選択の基準として、血漿曝露量AUC比が50倍であることが許容される。

まとめ

2011年のセビリヤ(IWG初回対面会議)から

- 11年間にわたる忍耐と支援に対してICH管理委員会及び総会に感謝する。
- 前向き研究の実施は、収集したデータに基づく提案を形にし、我々のアプローチを検証する「実世界」での経験を提供した。



The EWG is now ready for the beach

アッセンブリへの要望

- EWGは作業計画の承認を要請する。
 - EWGは、6月のトピックリーダーのサインオフ後、まもなくステップ4の採択を要請する。
- その他の要請
 - 前向き評価研究論文の発表後に補遺を更新する計画の可否
 - EWGは、補遺提案の影響と成果をモニターすることが重要であると考えている。我々は、IWGの結成に関する提案を検討している。

アッセンブリの対応とフォローアップ

- S1B(R1)の成立が承認され、アテネ会合後のEWGにおいて作成された最終合意案を6月14日に ICH事務局に提出した
- DRAによる根拠論文公表後の補遺の更新は可能とされ、6月21日から草稿の推敲を再開している
- IWG結成の可否については、保留(支持されていない)との認識
- eCTDの記載場所はmodule 4.2.3.4及びサマリーは2.4, 2.6.6
- 当該補遺に基づく機構内での運用について、ガイドライン発出後の対面助言の受け入れ態勢を整備中 (HPにて周知予定)



Thank you!

ICH 委員会、総会、CAD作成企業、
CAD審査委員会、班会議メンバー
はじめ、御協力いただきました多
くの皆様に深く感謝いたします

ICH Secretariat
Route Pré-Bois 20
1215 Geneva
Switzerland

E-mail: admin@ich.org

International Council for Harmonisation of Technical Requirements
for Pharmaceuticals for Human Use