



ICH S1 Expert Working Group Meeting

Frank D. Sistare
EWG Rapporteur
PhRMA

Jan Willem van der Laan
EWG Regulatory Chair
EMA

December 10, 2015

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

Participating Dec 2015 S1 EWG Membership

- **Biotech Industry:** Shawn Heidel (Interested Party)
- **DRA Korea:** Jong Kwon Lee (Expert)
- **EFPIA:** Ulrich Deschl (Topic Leader)
- **EMA:** 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)
- **JPMA:** Shigeru Hisada (Topic Leader)
Toyohiko Aoki (Deputy Topic Leader)
Ryo Fukuda (Expert)
- **MHLW:** Akiyoshi Nishikawa (Topic Leader)
Kumiko Ogawa (Deputy Topic Leader)
Mizuho Nonaka (Expert)
- **PhRMA:** Frank D Sistare (EWG Rapporteur, Topic Leader)
Michael Graziano (Deputy Topic Leader)
- **Swissmedic:** Tania Cecilia Cavaliero (Topic Leader)

S1ガイドライン改定の背景

- 2012年4月 S1 EWG結成
 - ヒトでの発がんリスクを予測するWeight of evidence (WOE) の要素を検討（主な根拠は”Toxicologic Pathology 39: 716-744, 2011”等のレトロスペクティブな解析結果）
 - WOEに基づき、ラット2年間がん原性試験の省略の可否を検証するためにプロスペクティブな評価が必要
- 2013年8月 Regulatory Notice Document (RND) を ICH HPに公開
- 2013年10月 「医薬品のがん原性試験に関するガイダンス改正に係る前向き評価への参加について（協力依頼）」（事務連絡、平成25年10月25日付）を発出し、前向き評価開始

証拠の重み付け（WOE）要素

- 当該医薬品の標的及び経路の薬理作用、二次的及び標的外の薬理作用、標的分布に関するラット及びヒトにおける知見
- 遺伝毒性試験の成績
- ラット反復投与毒性試験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
- 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

RND 記載のカテゴリー分類

カテゴリー	条件	ラットがん原性試験
1	ヒトに対する発がん性あり と予測される場合	ラベルすることにより 省略可
2	ヒトに対する発がん性不明 と予測される場合	実施の必要あり
3a	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	実施の価値低い
3b	ラット及びヒトに発がん性なし と予測される場合	実施の価値低い

2013年ブリュッセル会合からジャクソンビル会合までの活動

1) RNDに基づく前向き評価の進捗状況

- ・ 2013年8月RND公表後、現在までに27ヵ月経過し、25件のCADが提出され、規制側の評価が終了（ヘルスカナダとスイスメディックが途中参加）
- ・ CADに対応する3件のラット2年間がん原性試験成績が提出されているが、規制側の評価は未実施

2) ICH S1の活動に関連する論文報告、国際会議での発表、Webinar開催等を実施

CAD作成者と規制側の CAD カテゴリー分類

	Sponsor	DRAs
Category 1	2	1
Category 2	7	15
Category 3	16	6
Partial DRA Alignment	-	3

カテゴリー3のCAD

- ・ CAD作成側 16件
- ・ 全規制当局がカテゴリー3と判断したCAD 6件
- ・ **規制当局の全体又は一部がカテゴリー3と判断したCAD 9件**

ジャクソンビル会合におけるS1 EWG協議事項（1）

- 1) 企業側のカテゴリー3に規制側が同意できなかった背景
 - ・ 情報が不十分
 - ・ 考察に対する見解の相違
 - ・ First in classについてはより多くの情報が必要

- 2) 前向き評価期間の延長（当初のCAD募集期間は2015年末まで）
 - ・ CAD合計50件の目標よりも、カテゴリー3の件数が重要
 - ・ 少なくとも1規制当局がカテゴリー3と判断したCADを2017年末までに20件以上集積することを新たな目標として設定（2018年末までにカテゴリー3のCADに対応するラット2年間がん原性試験成績を20件以上集積）

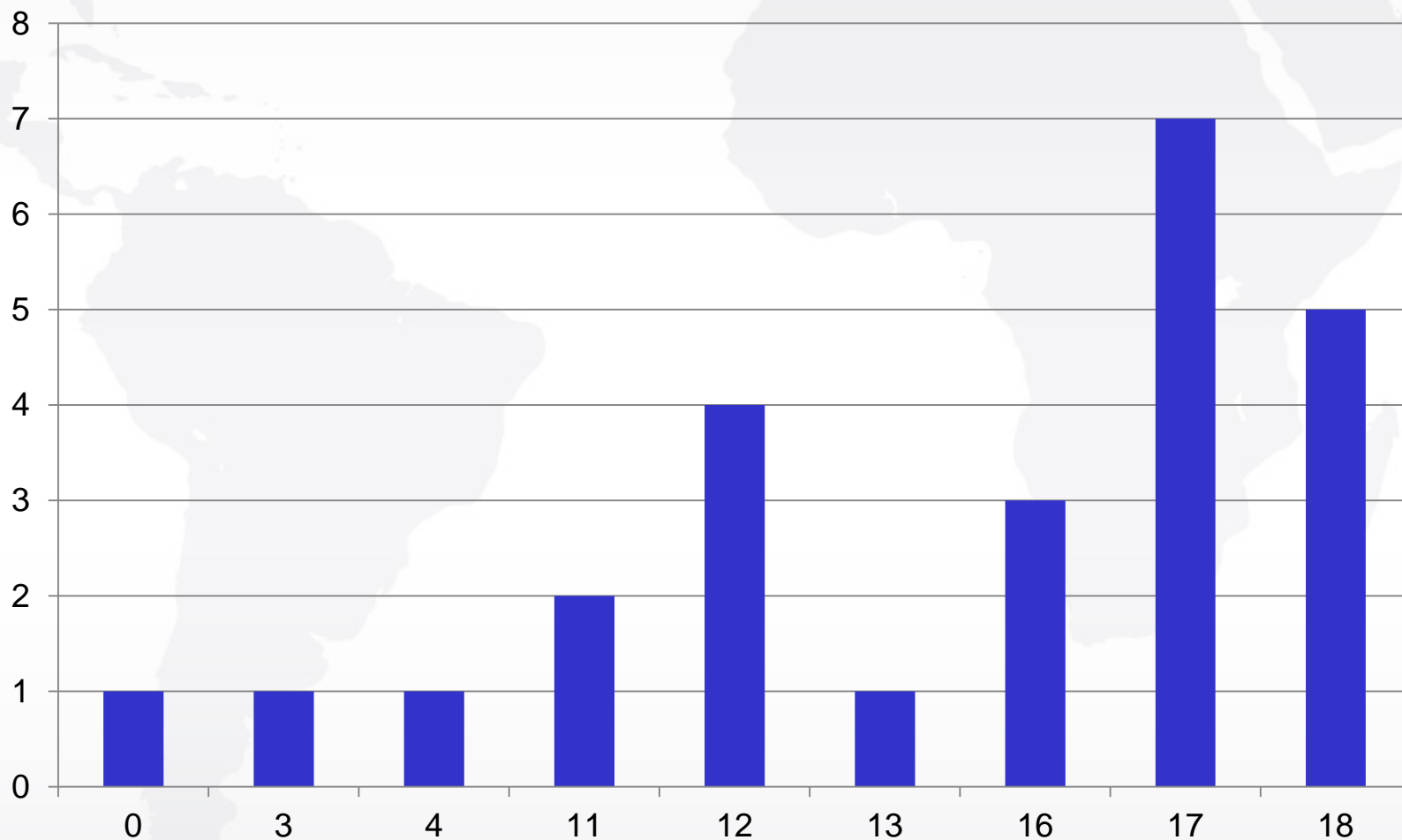
- 3) カテゴリー判断において不足情報があれば、規制側のCAD審査後でも企業側からの当該情報に基づきCAD再審査が実施可能

ジャクソンビル会合におけるS1 EWG協議事項（2）

- 4) CADに対応するラットがん原性試験成績の提出・審査方法
 - ・ 提出方法の概要をRNDに追記し、別途要領を作成
 - ・ CADとの対応を伏せて初回審査後に、CADとの対応を明らかにした上で再審査
- 5) 前向き評価の成果は、S1Bガイドラインの補遺として作成する予定
- 6) 規制側は、前向き評価のStatus ReportをICH Websiteに公表
- 7) RNDの改定点
 - ・ 前向き評価に規制当局としてスイスメディックの参加を追記
 - ・ ラットがん原性試験成績の提出方法を追記
 - ・ CAD提出時期について、ラット2年間がん原性試験投与開始から18ヵ月以内の規定を14ヵ月以内に変更（2016年6月1日以降）

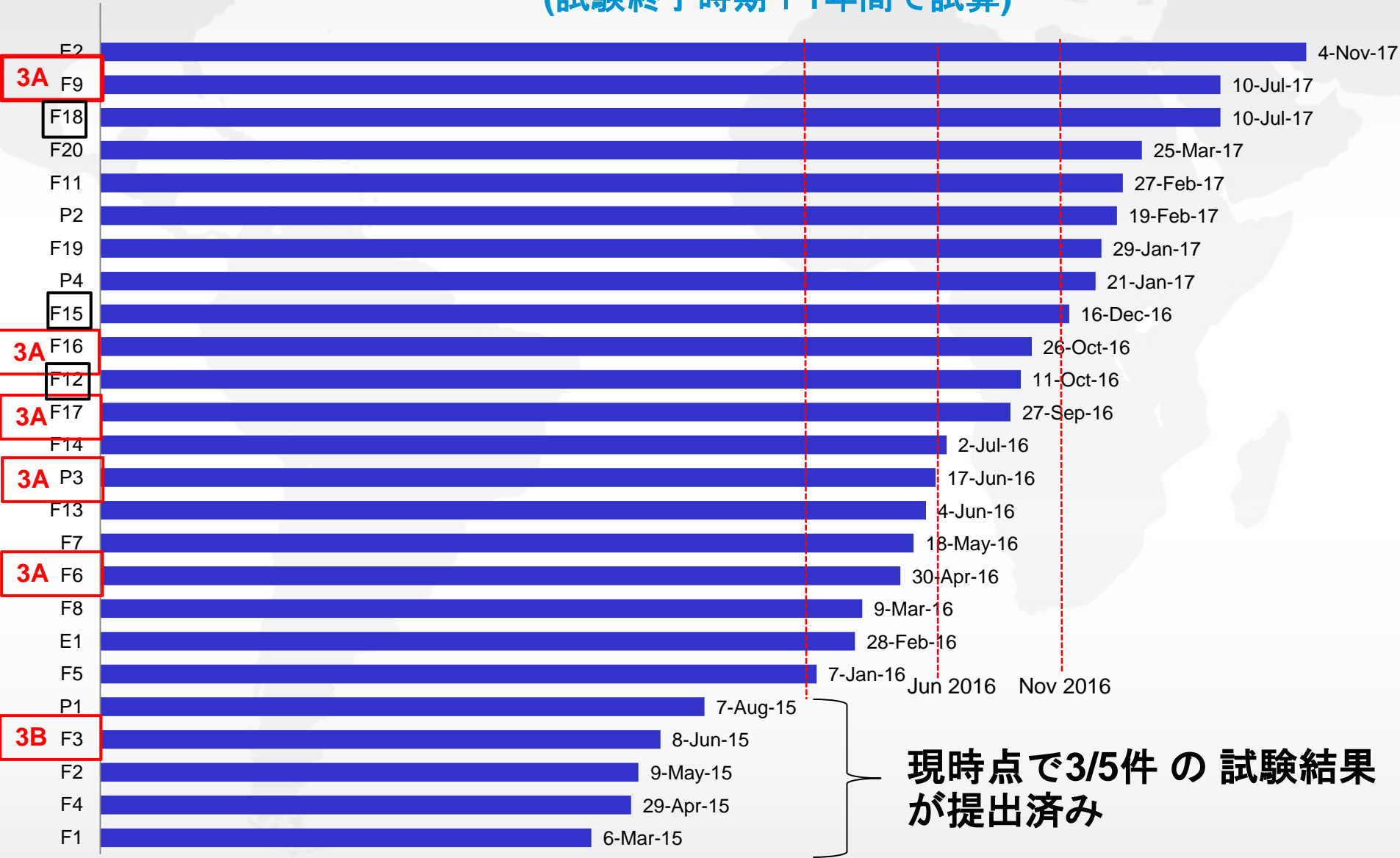
RND改定事項のうち、CAD作成時期の変更に関する参考資料

CAD提出時のラット2年間がん原性試験開始からの時期



実施中のラット2年間がん原性試験の投与開始からの時期 (月)

2015年11月までに提出されたCADの ラット2年間がん原性試験成績提出時期 (試験終了時期+1年間で試算)



現時点で3/5件の試験結果が提出済み

S1 EWG の今後の活動

- 改定RNDのICH Website公表（2016年1月）
- 規制側による前向き評価（CADとがん原性試験成績）の継続とその進捗状況のICH Website公表
- 電話会議を適宜継続
- 前向き評価中間解析に係る対面会合の可能性（2016年11月）

S1改定のスケジュール変更 (カテゴリー3の事例が20以上必要)

がん原性試験開始後14カ
月以内のCADのみ受理
(2016年6月以降)

CAD提出の終了 (前向
き評価継続には20件以
上のCat 3 CADsが必要)

