

第36回ICH即時報告会
安全性に関わるトピックの動向

(1) S1(R1): 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(R1)トピックリーダー

久田 茂

用語

- Expert Working Group (EWG)
 - 専門家作業部会
- Prospective Evaluation Period (PEP)
 - 2年間ラットがん原性試験省略仮説検証のための前向き評価期間
- Regulatory Notice Document (RND)
 - 規制通知文書(2年間ラットがん原性試験省略仮説、PEPの目的と方法を記載)
 - 2016年2月17日付事務連絡、厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課
- Carcinogenicity Assessment Document (CAD)
 - がん原性評価文書
 - 進行中(投与開始から1年以内)あるいは実施予定の2年間ラットがん原性試験の結果及びヒトでの発がんリスクを予測
- Final Summary Report (FSR)
 - がん原性要約報告書(試験結果の要約を規制当局に報告)
- Drug Regulatory Agency (DRA)
 - 規制当局

S1 EWG会議の概要

- がん原性試験ガイドライン改定に関わる前向き評価(PEP)が開始されて3年半が経過、企業からのがん原性評価文書(CAD)の提出と規制当局(DRA)の評価が進み、対応するラット2年間がん原性試験成績の報告も増えてきた。ICHモンリオール会議ではPEPの中間評価を主目的として、S1 EWGの対面会議が開催された。
 - 企業及びDRAによるCADの評価、並びにがん原性試験成績との比較
 - CADのカテゴリ評価が企業とDRAで一致あるいは一致しなかったケースの要因分析
 - S1ガイドライン改定の範囲と形式
 - マウス試験の必要性や試験方法
 - First -in-class (FIC) 化合物の発がんリスク予測の要件
 - ドラフトStep1文書素案の検討
 - S1ガイドライン改定に係る最新の科学的知見
 - S1ガイドライン改定のスケジュールの見直し

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
 - 1種の長期げっ歯類がん原性試験(通常ラット)
 - In vivo追加試験:Tgマウス短期がん原性試験等
 - もう1種のげっ歯類長期がん原性試験も容認
 - 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
 - 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
- 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、試験成績をDRAに提出し、CADの予測の妥当性を確認する
 - PEP実施のための規制通知(Regulatory Notice Document, RND)を各DRAから発出して、PEPを開始する
 - 医薬品のげっ歯類がん原性試験の変更(案)規制通知文書
 - 2013年10月25日、2016年2月17日、事務連絡(医薬品のがん原性試験に関するガイダンスの改正に係る前向き評価への参加協力の依頼について)
- 前向き評価の目標
 - 期間:2013年8月～2019年12月、CAD提出は、2017年12月まで
 - 一つ以上のDRAがカテゴリー3と判断したCAD 20報について、がん原性試験結果を得て発がん予測の妥当性を評価すること

がん原性試験ガイドライン改定検討の経緯

- 2011年 2月 PhRMAによるS1Aガイドライン改定提案
- 2011年 3月 Informal WG結成決定
- 2012年 2月 6団体が正式トピック化に合意 (IWG電話会議)
- **2012年 4月 S1 EWG結成が決定**
- 2012年11月 RND(案)最終化 (ICHサンディエゴ会議)
- **2013年 8月30日 RND公表 (ICH Website)、PEP開始**
- **2013年10月25日 事務連絡によりRNDの国内発出**
- 2015年 3月10日 RND改定 (CADレビューにHC参加)
- **2016年 1月22日 RND改定 (CADレビューにSM参加、PEPの延長、目標の変更)** 【HC: Health Canada、SM: Swissmedic】
- **2016年 2月17日 RND改定に関する事務連絡**
- 2016年 3月17日 The ICH S1 Regulatory Testing Paradigm of Carcinogenicity in rats. A Status Report 公開 (ICH Website)
- 2016年4月26日 ラットがん原性試験に関するICH S1規制側の考え方: 状況報告書、公開 (PMDA Website)
- 2017年5月29日～6月1日 S1 EWG対面会議 (モントリオール)

前向き調査の現状

- CAD提出: **40報** (17年5月)
 - FDA 31 (ジャクソンビル会議以降 +12)
 - PMDA ... 7 (// + 3)
 - EU 2 (// + 0)
- 内36報について、DRAによる評価が終了
 - DRAによる**カテゴリー3a** あるいは**3b 評価**: 14報
 - DRA未評価4報中3報が、企業評価でカテゴリー3
- DRAによるカテゴリー3評価CADが20報の目標に対して、現在、最大17報がカテゴリー3の見込み
- がん原性試験結果報告
 - 17年5月で17報のFSR(がん原性要約報告書)が提出 (FDA:13、PMDA: 3、EMA: 1)
 - 14報について、DRAのレビューが終了

14CADの中間解析結果

- FSRのレビューが終了した14 CAD:

- 企業評価:
カテゴリー(Cat) 3:10報、Cat 2:4報
- DRA評価:
Cat 3:5報、Cat 2:9報

CAD Categories & Concordance

| | Sponsor | DRA's |
|------------|---------|-------|
| Category 2 | 4 | 9 |
| Category 3 | 10 | 5 |

- 企業がCat 3と判定した10CAD:

- DRAとの一致は50%
- がん原性試験:いずれもCat3(3A→3Bを含む)

- 両者の予測が一致した5 CAD:

- がん原性試験結果はいずれもCat 3
- がん原性予測のモデルケース(FICを含めて)
- WOEアプローチに反映

- 両者予測が一致しなかった5 CAD(企業Cat 3 ⇒ DRA Cat 2):

- CADで提示の情報が不足が一因
- 情報不足が克服可能なもの、challengingなものがあった

中間解析結果に基づくS1ガイドライン 改定の方向性

- 判断が一致したCat 3の事例を考慮して、**WOEアプローチの改良**
- **ガイドライン改定はS1Bのaddendumとする**
 - addendum添付でR1とする案も残る
 - 併せて議論：
 - 2年間マウス試験の必要性、ラット試験を省略した場合のマウス試験の必要性、Cat 2の場合のがん原性評価
 - FIC化合物でのがん原性予測のあり方
- Draft addendumの作成を開始
 - 前向き評価の継続と平行して検討

S1ガイドライン改定に関連する最新情報の レビュー

- HESI Genomics Workshop (2017/5/25-26)
- Epigenetic impact
 - 西川先生が国内の取り組み(TG-GATE)を紹介
- ヒト、げっ歯類の公開遺伝子データベース
- JPMAによる非遺伝毒性げっ歯類発がん機序の網羅的文献調査の紹介

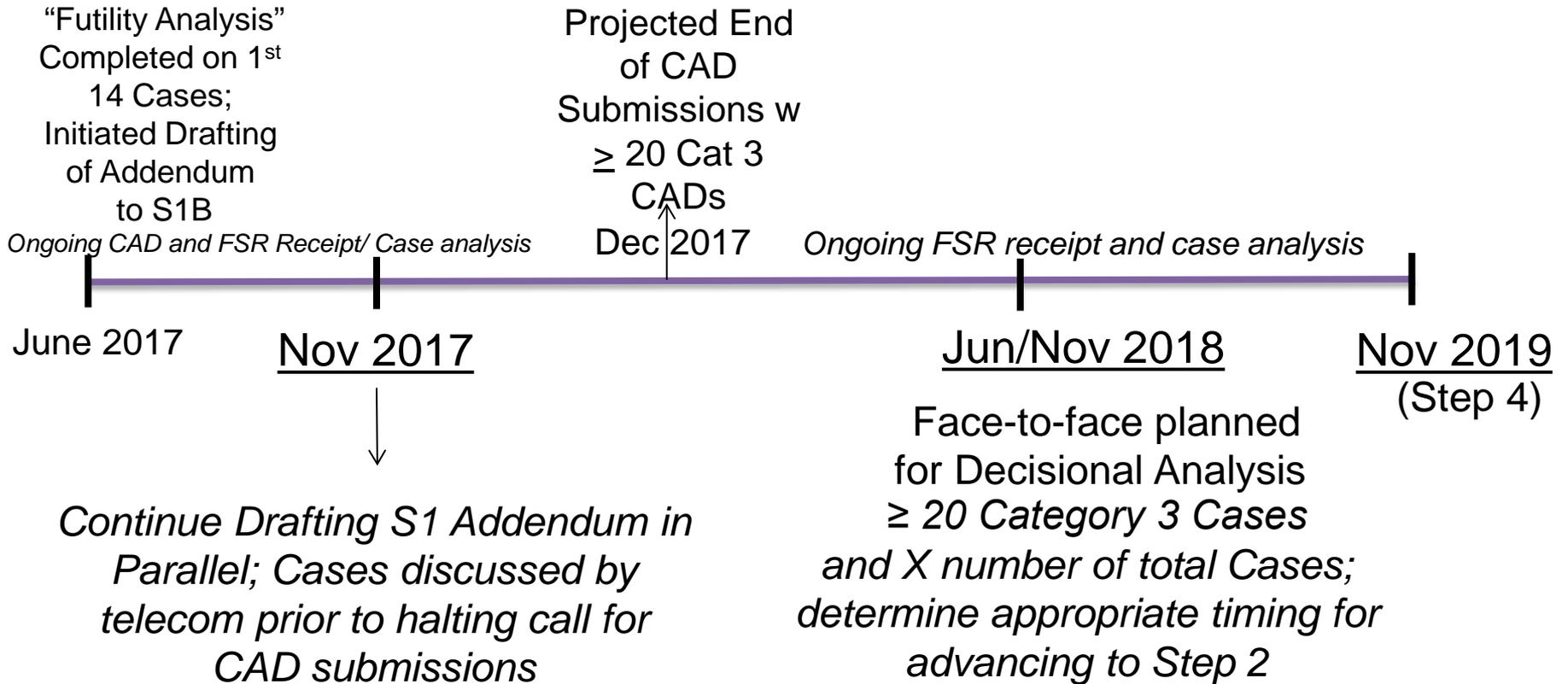
関連情報

- PMADA/MHLWによるラットの2年間試験でのみ検出される非腫瘍性病変に関する論文発表
 - [Nonaka M et al., Regul Toxicol Pharmacol.](#) 2017 Jun;86:199-204
 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28288808>

今後の予定

- モントリオール会議での進捗を反映したStatus Report作成を検討
- 啓蒙活動の継続
- DRAによるCAD及びがん原性試験成績の評価の継続
 - FSR 5報が評価待ち
 - 2017年にさらに11報のFSR提出が期待
 - 2018年はFSR 7報の提出が期待
- 次回対面会議まで、定期的に電話会議を開催
- 2018年6月あるいは11月に対面会議、Step 2達成
- 2019年11月にStep 4達成

Timeline to Launching Addendum to S1B:



前向き評価へのご協力のお願い

- DRA評価によるカテゴリー3のCAD数が、PEP成立のための目標とする20報に近づいてまいりました。
- CAD提出に御協力いただいた企業様には改めて厚く御礼申し上げます。
- 目標達成のために、がん原性試験が進行中の企業様には、是非ともCADの作成・提出をお願い致します(2017 12月まで)。
 - CAD作成の経験を積むことは前向き評価の目的の一つです。
- CAD提出された企業様には、ラット2年間がん原性試験の病理組織検査が確定後、早めにごがん原性要約報告書(FSR)をご提出いただきますよう、さらなるご協力・ご貢献をお願い致します。