

### ICH S1 EWG (Addendum to S1)

### ヒト医薬品のげっ歯類発がん性試験について

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)

野中瑞穂(PMDA)

JPMA

久田 茂(あすか製薬)

坪田健次郎(アステラス製薬)

# 本日のトピックス

- 背景とこれまでの活動について
- シャーロット会合での議論
- 今後の予定

## 背景

# 医薬品のがん原性試験に関するガイドライン - ICH S1

---

- S1A: 医薬品におけるがん原性試験の**必要性**に関するガイダンス (Step 4: 1995年11月)
- S1B: 医薬品のがん原性を検出するための**試験**に関するガイダンス (Step 4: 1997年7月)
- S1C: 医薬品のがん原性試験の**用量設定**のガイダンス  
(2回改訂されており、最新版の Step 4: 2008年3月)

現在、本邦ではS1A/B/Cの内容が全て下記の通知に記載されている。「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」(平成20年[2008年]11月27日)

## Regulatory Notice Document: RND 規制通知文書

---

➤「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)

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S1/S1\\_RND\\_Revisions\\_22Dec2015\\_Final.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S1/S1_RND_Revisions_22Dec2015_Final.pdf)

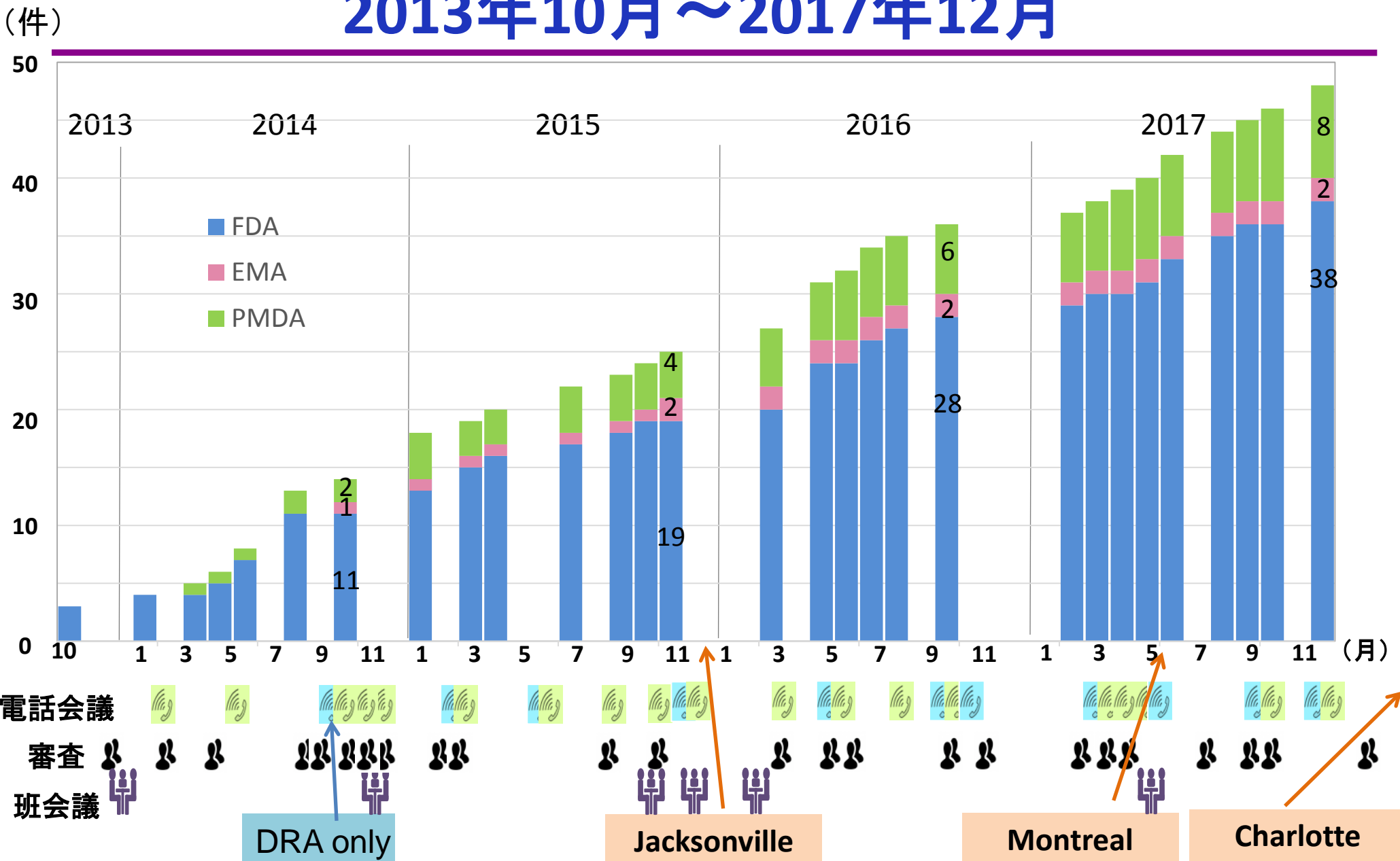
<https://www.pmda.go.jp/files/000210004.pdf>

# Carcinogenicity Assessment Document (CAD; がん原性評価文書) への記載事項 証拠の重み付け (WOE) 要素

---

- 医薬品の標的及び投与経路の主薬理作用、副次的及び標的外の薬理作用、それらのラット及びヒトにおける知見  
(当該医薬品クラスの他の化合物に関する既知の情報)
- 遺伝毒性試験の成績
- ラット反復投与毒性試験 (6カ月) 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
- ラットとヒトの代謝プロファイル
- 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

# CAD 提出状況と EWG 活動 2013年10月～2017年12月



# 2017年12月末までの 有効 CAD の提出状況と評価

CAD	FDA	EU	PMDA	合計	
提出件数	38	2	8	48	
カテゴリー	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	13	15	17	48
規制当局 (合意)	1	18	7	4	48
規制当局 (一部)	4*		14 (合計25)		

\*:1/2あるいは、  
提出企業2/規定当局の一部が3

25/48=52%

平成29年12月末までに20件収集するという  
本調査継続の条件は達成された

# ラットがん原性試験の要約報告書(FSR)の記載内容

- CTD2.6.6 及び CTD2.6.7 の形式で提出することも可能
- 過去に提出した対応するCAD又はカテゴリー分類の判断に関する考察は含めない
- 要約報告書においては、化合物の匿名化は必須ではないが、匿名化しても良い
- 要約報告書に記載すべき点
  - \* 試験デザイン : 用量、群の設定、群当たりの動物数、媒体、投与経路、投与法、高用量選択の根拠
  - \* 生存率データ : 投与した薬物の作用による変化がなければ概説  
生存率の変化が腫瘍の結果の解釈に関連すると考えられる場合は表形式のデータを含める
  - \* 体重 : 投与した薬物の作用による変化がなければ概説  
生存率の変化が腫瘍の結果の解釈に関連すると考えられる場合は表形式のデータを含める
  - \* 毒性 : 薬物関連性の変化の概説、腫瘍の結果に関連すると考えられる場合は表形式のデータを含める
  - \* 統計解析 : 使用した手法と結果の説明
  - \* 腫瘍発現率の表(監査済み)



# Participating Nov 2018 S1(R1) EWG Membership

- **ANVISA:** Maria Augusta Carvalho Rodrigues (Topic Leader)
- **BIO:** Joseph Dybowski (Topic Leader)
- **EFPIA:** John Vahle (Topic Leader)  
Thomas Nolte (Deputy Topic Leader)
- **EC:** 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** Geoffrey Ebere (Topic Leader)
- **JPMA:** Shigeru Hisada (Topic Leader)  
Kenjiro Tsubota (Deputy Topic Leader)
- **MFDS Korea:** Jong Kwon Lee (Topic Leader)
- **MHLW/PMDA:** Kumiko Ogawa (Topic Leader)  
Akiyoshi Nishikawa (Deputy Topic Leader)  
Mizuho Nonaka (Expert)
- **NMPA China:** Tao Sun (Topic Leader)  
Qingli Wang (Deputy Topic Leader)
- **PhRMA:** Frank D Sistare (EWG Rapporteur, Topic Leader)  
Michael Graziano (Deputy Topic Leader)
- **Swissmedic:** Tania Cecilia Cavaliero (Topic Leader)

# 現在の状況について

## ● 48 CADs 受領

- モントリオール会合: 14 の CAD-FSR について EWG 内で議論 (May 2017)
- シャーロット会合: 14 の追加のがん原性試験結果要約(FSRs) についてDRA間で議論済み
- 合計: 28 FSRs
  - 12 CADs がカテゴリー 3A/B と評価されている
- ガイダンスの補遺として、ドラフト作成開始

Category	# Sponsor's designation	# DRAs designation
<b>Charlotte: 14 Cases</b>		
1	2	2 (1 unanimous, 1 split)
2	4	6 (unanimous)
3A	3	2 (1 unanimous, 1 split)
3B	5	4 (1 unanimous, 3 split)

Category	# Sponsor's designation	# DRAs designation
<b>Charlotte + Montreal: 28 Cases</b>		
1	2	2 (1 unanimous, 1 split)
2	8	14 (unanimous)
3A	8	7 (4 unanimous, 3 split)
3B	10	5 (2 unanimous, 3 split)

## CAD-FSRの 比較検討

### 検討ポイント

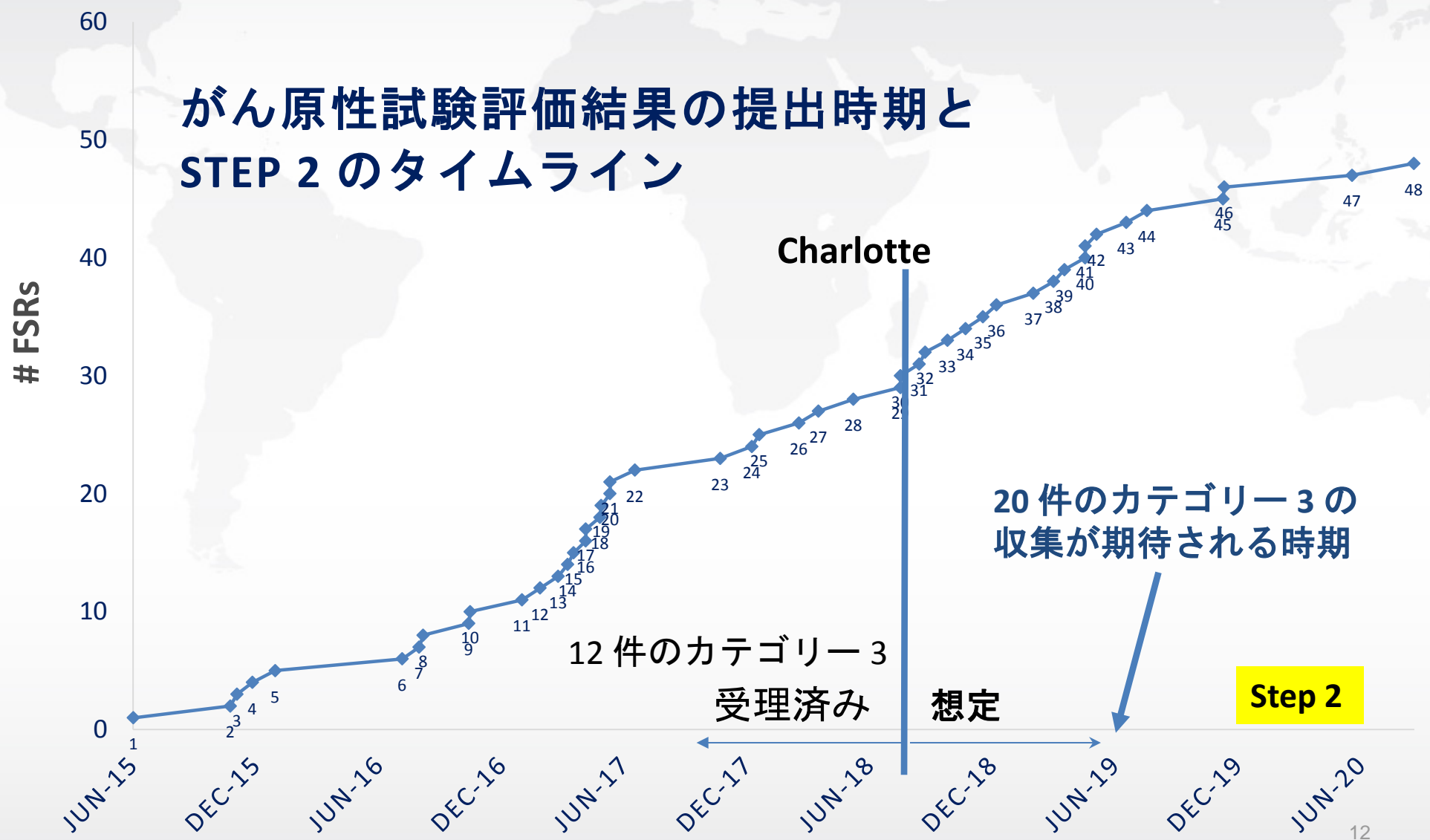
CAD 記載時期  
医薬品の大まかなクラス  
カテゴリーの根拠  
(スポンサー / 規制当局)  
がん原性試験結果の判断  
非腫瘍性変化

カテゴリーとがん原性試験結  
果との整合性  
(予測通りの点、予測外の点)



# 前向き評価の進捗

## がん原性試験評価結果の提出時期とSTEP 2のタイムライン



20件のカテゴリ3の収集が期待される時期

12件のカテゴリ3 受理済み

想定

Step 2

# 今後の予定

## 予測される達成時期

## 目標

2019年3月

- 現状報告書を ICH Website に掲載

2019年6月

- スコープ達成とS1補遺作成に最低必要なデータセットとして、合計20 (残り8) 件のカテゴリー 3の受理と解析

2019年

- 中間の電話会議と CAD-FSR 比較結果の共有
- ステップ1ドラフト案作成継続

2019年11月

- EWGでのステップ 1 達成

2020年3月

- ステップ 2B 達成とコンサルテーション開始

2020年11月

- ステップ 3 達成
- ステップ 4 準備

# シャーロット会合での合意

- 14件のCAD-FSRについて議論した
- 問題点
  - 設定したタイムライン達成の可否は、スポンサーからのがん原性試験報告の提出に依存する  
(EWG メンバーは可及的早期提出の協力を求める)
  - 地域間の評価の相異を最小化するアプローチ
- コミュニケーションの促進
- rasH2 TGマウスを含むマウス試験の意義及び用量設定クライテリアについては継続審議
- 次回の対面会合の目標を2019年11月とする