

平成 24 年 1 月 25 日

平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金研究

医薬品の品質, 有効性及び安全性確保のための手法の国際的整合性を旨とした調査と妥当性研究

「がん原性試験についての調査研究」

第 4 回分班会議 議事録(案)

日時・場所

平成 24 年 1 月 17 日(火)14:00~17:00

東京都健康安全研究センター 3 号館 3 階ゼミナール室

出席者

研究分担者: 中江大(東京都健康安全研究センター)

研究協力者: 小野寺博志(PMDA), 野中瑞穂(PMDA), 小川久美子(国立医薬品食品衛生研究所), 久田茂(あすか製薬), 青木豊彦(エーザイ), 務台衛(田辺三菱製薬), 甘粕晃平(PMDA・議事録担当)

アドバイザー: 中村和市(塩野義製薬), 西川秋佳(国立医薬品食品衛生研究所)

議事内容

1. 開会の辞

2. 議題

3. 本年度の調査研究結果

3.1 進捗状況

1) ICH S1A Informal WG 電話会議(平成 23 年 12 月 13 日実施)での討議内容について(西川)

✓ 電話会議では, S1A EWG 設立のために必要な Concept Paper 案の条件等について討議された。

✓ MHLW としては, 以下の意見を述べた。

- NEG CARC 基準では False Negative 率が高いと考える。具体的な数値を示すことは困難であるが, 許容可能な程度に False Negative 率を低減できる方策が必要である。

- 2 年間のがん原性試験のみで認められる非腫瘍性病変については, EWG 設立後に解決されれば問題ない。

- 薬理作用から発がん性が予測される場合にラット 2 年間のがん原性試験を実施せずに注意喚起で対応しても良いとする EMA の提案には, off-target 作用による発がんの懸念等が存在するため, 同意できない。

✓ FDA から, 薬理作用からの発がん性の予測については検討中である旨が報告された。

✓ 電話会議の結果, 以下の対応がなされることとなった。

- PhRMA は, Concept Paper 案の改訂を行い, MHLW や FDA からの懸念を反映させる。

- EMA は、on-target pharmacology のみならず、off-target 作用についても検討を行い、規制当局(EMA, FDA, MHLW)での意見交換を行う。

2) EWG 設立に向けた今後の対応について

✓ NEG CARC 基準について

- JPMA としては、病理組織学的検査及びホルモン作用の検討を詳細に行うことにより False Negative 率の低減は可能と考えることから、NEG CARC 基準に薬理作用を追加する必要は低いと考える。(久田)
 - ⇒ PhRMA 及び JPMA により実施されたがん原性予測に関する検討は企業からのアンケート調査を基にしたデータベースを用いて実施されており、薬理作用等から予測ができず、発がん機序が不明である化合物についてはデータベースに含まれていない可能性がある。そのような観点からも、NEG CARC 基準において FN 率を低減するために薬理作用を追加することについては慎重に検討する必要があると考える。(小野寺)
- JPMA としては、NEG CARC 基準を適用してラット 2 年間がん原性試験を行わない場合には、確実に増殖性変化やホルモン作用を検出できるようにするため、一般毒性試験や生殖発生毒性試験等に検査項目を追加することを検討する必要がある。(久田)
 - ⇒ NEG CARC 基準を適用してラット 2 年間がん原性試験を行わない場合には、スクリーニング検査として、ヒト試料を用いて各種成長因子やホルモン分泌への影響やトキシコゲノミクス等の検討を必須とすることも一案であると考え。(小野寺, 中江)
- がん原性試験の要否を検討する時期には、ほとんどの毒性試験が実施済みであるものとする。NEG CARC 基準を適用する場合には、ホルモン作用について一般毒性試験及び生殖発生毒性試験等で検討することになると想定されるが、ホルモン作用の検討を行う試験及び時期、並びに評価項目を定義しておく必要がある。(中江)
 - ⇒ ホルモン作用については、病理組織学的所見及び臓器重量に基づいて評価できると考えており、ホルモン濃度の測定を意図したものではない。(久田)
- 遺伝毒性についても、コアバッテリー試験のうちいずれかの試験で陽性結果が得られた場合には「遺伝毒性あり」と判断しており、ICH S2 ガイドラインに基づく遺伝毒性の総合評価とは異なっている。NEG CARC 基準をガイドライン化する際には、NEG CARC 基準を適用する場合の遺伝毒性の評価方法を明確に定義する必要がある。また、今般 S2 ガイドラインは改訂されており、コアバッテリー試験の組合せを変更することも可能となっている。NEG CARC 基準を適用する場合の遺伝毒性試験の組合せについても規定しておく必要がある。(中江)
 - ⇒ 改訂された S2 ガイドラインでは、染色体異常試験の最高用量が下げられたため、染色体異常試験における偽陽性は減少すると考えられる。(久田)

- ⇒ FDA からは遺伝毒性陽性となる代謝物に対する懸念も表明されており、これについても今後検討が必要になる可能性がある。
- ✓ 薬理作用から発がん性が予測される場合にラット 2 年間がん原性試験を実施しなくとも良いとする EMA の提案について
- 薬理作用から発がん性が予測される場合にラット 2 年間がん原性試験を実施せずに注意喚起で対応しても良いとする EMA の提案と NEG CARC 基準とを両立させる場合、以下の様な決定樹が提案される可能性がある。このような提案がなされた場合の対応についても、検討しておく必要がある。(西川)
 - ① 各被験薬について、薬理作用から発がん性の懸念の有無を判断する。
 - ② 薬理作用から発がん性の懸念がある被験薬の場合
 - 2 年間がん原性試験を不要として、適切な注意喚起で対応する。
 - 2 年間がん原性試験を実施する。
 - ③ 薬理作用から発がん性が予測されない被験薬の場合、NEG CARC 基準を適用して 2 年間がん原性試験の要否を検討する。
 - ⇒ これまでの審査では、ラット 2 年間がん原性試験で腫瘍性病変が認められた場合、発がん機序や用量反応性、安全域も検討した上で承認可能と判断する場合もあった。ラット 2 年間がん原性試験を実施しない場合、上記のようなリスク評価ができなくなるため、発がんリスクとのトレードオフが成り立つような疾患領域の治療薬に限定されるのであれば、薬理作用から発がん性の懸念がある場合にラット 2 年間がん原性試験を実施せずとも承認できる可能性はあると考える。薬理作用から発がん性が予測される場合にラット 2 年間がん原性試験を実施しないで良い疾患領域を限定するための条件検討については EWG 設立後に実施することも可能と考える。(小野寺)
 - がん原性試験の要否の判断基準に、その薬剤の Class effect を考慮すべきか否かについても慎重に検討する必要がある。First-in-class の薬剤についてはがん原性試験を必須とし、例えば 4th 以降については不要と判断することは、規制当局としては公平性の観点からは問題があるように思う。(小野寺)

追加コメント:久田

上述の①、②、③によるラットがん原性試験省略のスキームにおける問題点は、薬理作用から発がんの可能性を表示してラットがん原性試験を省略した場合に、当該薬理作用以外の機序による発がん(off target 薬理作用/毒性による発がん)が見落とされる可能性があることである。

しかし、薬理作用による発がんリスクが想定される場合でも、慢性毒性試験等の所見から、それ以外の発がんの可能性が示された場合、すなわち、薬効標的以外の部位に増殖性病変が認められた場合等にはラットがん原性試験を必須とする規定を加えることにより、

off target 発がんを見逃す危険性が回避できると考えられる。

この修正により、薬理作用による発がん予測と NEG CARC Rat 基準による発がん陰性の予測が矛盾なく統合できると思われる。本修正スキームにおいても、NEG CARC Rat 基準の本質的な課題は普遍であり、FN 腫瘍の毒性学的意義の評価・検討及びがん原性試験を省略する場合の追加試験の必要性等について検討を継続することが肝要と考える。

3) その他

- ✓ 2月28日(火)に次回の電話会議が開催される予定である。この会議で、EWG 設立の要否が決定される予定である。

4. その他

4.1. 分班会議の報告書について

本日の議論内容については、報告書として公表する。

本年度の研究報告書を3月中に作成予定である。内容について確認依頼を行う可能性があるため、適宜対応いただきたい。

4.2. 次年度からの研究班の体制について

次年度より西川先生(国立衛研)が本研究班の研究分担者を務める。

以上

Concept Paper
S1: Rodent Carcinogenicity Studies for Human Pharmaceuticals
March 8, 2012

Type of Harmonisation Action Proposed

A change to the current S1 harmonized guidelines on rodent carcinogenicity testing is proposed to be published through the ICH process. Change is needed in order to introduce a more comprehensive and integrated approach to addressing the risk of human carcinogenicity of pharmaceuticals. This change is also expected to clarify and update the criteria for deciding whether the conduct of a two-year rodent carcinogenicity study of a given pharmaceutical would add value to this risk assessment. This initiative is driven by the retrospective analyses of several data sets reflecting three decades of experience with such testing. Because the proposed harmonization action, as described below in greater detail and agreed to by all parties, would impact both S1A as well as S1B, the best solution for delivering the desired change while minimizing existing guidance modification will be more crisply defined within 3 months.

Statement of the Perceived Problem

The three current ICH guidelines, namely S1A The Need for Long-term Rodent Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals, S1B Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals, and S1C(R2) Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals provide recommendations on which pharmaceuticals warrant carcinogenicity testing, appropriate approaches for evaluating carcinogenicity potential, and appropriate dose selection, respectively.

The current S1A guideline discusses the criteria used to determine whether an evaluation of the carcinogenic potential of a pharmaceutical is considered necessary. The S1A guideline treats pharmaceuticals differently based on duration of exposure, *a priori* concern about carcinogenic potential, and clinical indication. However, among pharmaceuticals that require evaluation of carcinogenic potential, S1A does not provide guidance on experimental strategies that could appropriately evaluate the carcinogenic risk presented by a given pharmaceutical.

On the other hand the current S1B guideline discusses the experimental approaches intended to assess carcinogenic potential of a pharmaceutical when such an evaluation is indicated by the criteria discussed in S1A. The S1B guideline effectively treats pharmaceuticals equally in recommending that all drugs needing carcinogenic assessment be evaluated in a two-year rat bioassay and a two-year or shorter term mouse bioassay. The S1B guideline does not discuss the potentially important contribution that aspects of the pharmacology and toxicology of a given pharmaceutical might provide in terms of identifying the degree of carcinogenic risk or in modifying an investigational approach suitable to address that risk beyond the standard two-year bioassay. The carcinogenic evaluation of a pharmaceutical

expected to induce tumors, for example, based on its known pharmacological or toxicological actions, might not be further informed by conducting two-year bioassays if sufficient evidence exists from relevant endpoints in shorter term studies.

Guidance is needed therefore, from an Expert Working Group to help determine whether aspects of a pharmaceutical's pharmacology and toxicology, as currently evaluated in nonclinical programs, can be used to adequately assess the degree of carcinogenic risk short of conducting two-year rodent bioassays. The EWG will investigate whether alternative or additional testing strategies to the current approach could enhance assessment of carcinogenic risk of pharmaceuticals. These activities will enable the EWG to address and clarify the conditions under which two-year bioassays will either add value or not add value to an assessment of a pharmaceutical's carcinogenic potential. This work is expected to strengthen the testing strategy for predicting human carcinogens, and lead to a reduction in the number of two-year rodent bioassays.

Proposal

It is expected that this proposal will modify the ICH S1 rodent carcinogenicity testing guidelines, by advancing an approach in which the need for 2-year bioassays are not automatically triggered, but evaluated instead based on a case-by-case approach taking both predicted positive carcinogenicity study outcomes as well as negative outcomes into consideration for a scientifically justifiable waiver.

It is proposed that knowledge of pharmacologic targets and pathways together with toxicological data can provide preliminary characterization of the carcinogenic potential of some pharmaceuticals sufficient to determine whether the conduct of two-year rodent bioassays would add value to that assessment.

The scope of data necessary to preliminarily assess the carcinogenic potential of new compounds, and whether two-year studies would add value, will require extensive definition, and would be a major focus of the EWG's activity. Pivotal considerations to a preliminary carcinogenicity assessment might include criteria such as the genotoxicity profile, evidence of 'histologic risk factors of neoplasia' in chronic toxicology studies, and evidence of hormonal disruption. These criteria will need to be well-defined and consistently applied, but it is recognized that these endpoints must be considered in assessing carcinogenic risk of any pharmaceutical. Other pivotal considerations would include primary and secondary pharmacology, known drug class effects and nonclinical and clinical experience with the drug class, and the degree to which the rodent models the human in terms of pharmacology, PK/ ADME, and, if known, human toxicology of the pharmaceutical in question. A global harmonized process may be needed for regulatory agencies to review sponsor-submitted proposals for concurrence and to address perceived data gaps in the assessments.

Conceptually, the data necessary for a preliminary carcinogenicity assessment could in some cases be limited to knowledge of the basic pharmacology of compounds found to interact with pathways or targets implicated in carcinogenesis (e.g., immunosuppressants, hormones, growth factor signaling pathways). Or, the assessment could be extensive in the case of compounds with new or poorly defined

mechanisms of action. For the latter, additional studies may be needed to address concerns identified in completed studies or to fill perceived gaps in the data before prospectively deciding the value of conducting two-year rodent bioassays. Types of additional data could include (but may not be limited to) knowledge of drug class effects, toxicogenomic and cancer pathways analyses, available human data, expanded relevant endpoints in toxicology studies, and results from *in vitro* or short- or medium term *in vivo* models of tumor initiation/promotion.

Little or no evidence of a carcinogenic hazard, based on the preliminary assessment for a given compound, would provide sponsors the option to justify with a rationale for why conducting the two-year studies would not add value to the assessment of carcinogenic risk. For any pharmaceutical, the sponsor may also choose to conduct a two-year bioassay. The EWG must provide guidance on the scope of data necessary to justify omitting two-year bioassays, considering the endpoints discussed above.

Furthermore, when a preliminary assessment of a pharmaceutical provides clear or equivocal evidence of a carcinogenic hazard sponsors would need to justify a plan to address the risk. Such a plan may include a justification for not conducting the two-year rodent studies based on the strength of the identified risk. On the other hand, a sponsor may further characterize the predicted risk with additional investigational studies that could include two-year bioassays or alternative mouse models (rasH2, p53, etc.). The type of plan accepted would be informed by several considerations that will vary by drug; such additional considerations beyond those currently stated in S1A should be defined by the EWG in the revised guidance. Pivotal new considerations may include for example, the pharmacology of the compound, and/or the presence or absence of certain histopathologic changes in 6-month studies.

This staged weight-of-evidence approach takes into account our knowledge of pathways implicated in rodent and human carcinogenesis as well as the ‘negative’ predictivity demonstrated by databases compiled by PhRMA, FDA, and JPMA. It also allows for additional investigational studies in cases where existing data are considered insufficient to address concerns, and allows flexibility for incorporating new methodologies as they emerge. It is hoped that this proposal moves the assessment strategy toward a better prediction of carcinogenic risk to human subjects in addition to anticipating the outcome of 2-year rodent bioassays and the expected value or lack thereof from conducting them.

Issues to be Resolved

The following major issues have been defined by initial analyses of the data sets:

- Target and pathway related mechanistic/pharmacologic and understood secondary pharmacologic characteristics may contribute to the prediction of outcomes of carcinogenicity studies, and may improve prediction of potential human carcinogens. How this information will be used in a prospective way to define carcinogenicity testing strategies needs to be defined. Additional analyses confirming the value of this approach are needed.
- Off-target unexpected pharmacologic and toxicologic criteria such as histopathology from chronic toxicology studies, genetic toxicology testing and evidence of hormonal perturbations may also contribute to the prediction of

outcomes of carcinogenicity studies. How these endpoints will be defined and how this information will be used in a prospective way to define carcinogenicity testing strategies also need to be explored.

- Which additional data may be needed to provide assurances of patient safety when waiving the need to conduct 2-year rodent carcinogenicity studies.
- Limited analyses of some of the data sets suggests that 2-year rat studies may provide new toxicological data unrelated to tumor findings that were not detected in 6-month chronic rat studies or chronic non-rodent studies. A thorough assessment of their relevance to human health is needed which may influence further testing strategies.
- Alignment would be needed on developing a process for reaching timely global decisions between sponsors and regulatory authorities in the course of drug development with regard to the carcinogenicity testing strategy.
- Once defined, a prospective evaluation period of the proposed testing strategy will be needed.

Historical Background to the Proposal

Recent efforts (Reddy *et al*, 2010, *Vet Pathol* 47, 614-629) demonstrate good concordance between negative histopathology findings on a whole-animal basis from a chronic rat toxicology study, and negative outcome in a 2-year rat carcinogenicity study. These promising results triggered a PhRMA consortium to accumulate and critically analyze data from 182 compounds tested in chronic rat studies and 2-year rat carcinogenicity studies across 3 decades by 13 pharmaceutical companies, including the analyses of the results of genetic toxicology tests and evidence of on-target endocrine pharmacology and off-target hormonal perturbation in any toxicology study. Both successfully marketed pharmaceuticals as well as compounds discontinued from development were included (Sistare *et al*, 2011). In addition, the same assessment was applied to 86 IARC Human Carcinogens. The PhRMA database has been shared with FDA, EMA and MHLW. The JPMA and FDA have each conducted independent analyses of separate databases that include an additional 60 and 50 pharmaceuticals, respectively. The decision paradigm (NEG CARC) demonstrated potential to eliminate approximately 40% of rat 2-year testing across the historical data set without compromise to patient safety. Concerns were raised however that the proposed NEG CARC paradigm may allow an undefined percentage of pharmaceuticals with human relevant cancer risk to prospectively escape detection, that the empirical basis of NEG CARC as applied to the databases would be impractical in practice, and also that non-proliferative histopathologic changes of concern to humans may be missed if 2 years of testing in the rat are eliminated and reliance is placed on 6-month studies as the longest duration rat studies.

A critical and unblinded assessment of the PhRMA database was conducted by the EMA and shared confidentially with FDA and MHLW. The results from those critical analyses support the conclusion that understanding of target and biological pathway associated pharmacology and toxicology strengthens the overall value of the approach to stratifying human carcinogenic risk and assessing the added value of conducting a 2-year rat bioassay.

Establishing an Expert Working Group

The Expert Working Group (EWG) will consist of two members (nonclinical experts) nominated by the six parties of the ICH, and one member nominated by each of those parties interested in Observer participation.

Timeline

The request will be submitted to the ICH Steering Committee in March 2012 to establish a formal Expert Working Group, allowing the EWG to meet face-to-face in June, 2012. If approved, the request will also be made of the ICH Steering Committee for this new EWG to meet by teleconference in order to reach agreement to a more precisely defined S1 modification strategy. Target date for this agreement milestone is May, 2012.

The EWG will further analyze all available data addressing the proposal, and prepare a *Step 2* document and publish for consultation in June, 2014. After collecting and incorporating public comments, including results from prospective analyses, a *Step 4* document is planned to be finalized in June, 2017.

Business Plan
S1: Rodent Carcinogenicity Studies for Human Pharmaceuticals
March 12, 2012

Introduction

A change to the current S1 harmonized guidelines on rodent carcinogenicity testing is proposed to be published through the ICH process. Change is needed in order to introduce a more comprehensive and integrated approach to addressing the risk of human carcinogenicity of pharmaceuticals. This change is expected to clarify and update the criteria for deciding whether the conduct of a 2-year rodent carcinogenicity study of a given pharmaceutical would add value to this risk assessment. This initiative is driven by the retrospective analyses of several data sets reflecting three decades of experience with such testing.

1. The issue and its costs

- *What problem/issue is the proposal expected to tackle?*

The proposed change to the current S1 harmonized guideline is expected to improve the testing strategy for assessing the human risk of pharmaceuticals while reducing the frequency for conducting 2-year rat carcinogenicity studies. A sufficiently robust testing strategy that would enable omission of 2-year rat studies will require supportive data and a prospective assessment of proposed criteria, in order to justify adoption.

- *What are the costs (social/health and financial) to our stakeholders associated with the current situation or associated with “non action”?*

A published proposed decision paradigm suggested by PhRMA indicates that the outcome of past positive rat 2-year rat carcinogenicity studies with pharmaceutical candidates could be predicted with 80% accuracy from information available from shorter term studies. Additional analyses of these and other data support the notion that known target-related and secondary pharmacology can provide additional insight and might further improve the prediction of human carcinogenicity of pharmaceuticals. These analyses suggest that the number of 2-year rat studies could be reduced under certain conditions by approximately 40% or more, without significant risk to the public health. Conducting unnecessary 2-year rat testing: (1) uses ~600 animals for each 2-year rat carcinogenicity study conducted; (2) adds 2 to 3 years for completion of nonclinical studies supporting registration, and in so doing can prolong the regulatory process and can delay patient access to those new medications; (3) expends industry resources to plan, conduct, analyze, and report (and also Regulatory Authority resources to review) - up to an estimated \$3.75 M in costs for all efforts associated with the completion and evaluation of each unnecessary 2-year rat carcinogenicity study.

2. Planning

- *What are the main deliverables?*

A Step 4 change to ICH S1 Guidance: The results from the PhRMA data survey on 182 pharmaceuticals and 86 additional IARC chemicals classified as likely human carcinogens have been published. The PhRMA database has been shared with regulatory authorities. Additional databases have been generated by JPMA and FDA and analyses conducted by EMA and all have been shared, and more publications are expected.

- *What resources (financial and human) would be required?*

- (1) Constitution and active/dedicated participation by industry, regulatory, and ad hoc advisory members of the expert working group,
- (2) PhRMA, EFPIA and JPMA companies dedicated staff to mine existing data and have exhausted all sources of data available to them prior to 2008. However, FDA, PMDA and EMA may wish to mine independent datasets not available to PhRMA, EFPIA and JPMA companies from smaller non-member pharmaceutical companies or from the approximately 50 compounds for which carcinogenicity data has been generated since 2008. It is unclear whether regulatory authorities will be able to gather the human resources needed for such an additional effort and what impact on timing this may have. Regulatory authorities may need the option of specifying a prospective assessment strategy to "practice" this approach, which may involve a post marketing requirement for sponsors granted a waiver based on meeting EWG-proposed criteria.

- *What are the time-frame and key milestones of the project?*

A *Step 1* document will be outlined during the first EWG meeting in Fukuoka in June 2012 and completed at the Nov 2012 meeting where all aspects are expected to be covered. A *Step 2* document is expected by June 2014. Additional pilot experience will be generated after *Step 2* and completed prior to *Step 4*. After collecting and incorporating public comments, a *Step 4* document will be finalized in June 2017.

3. The impacts of the project

- *What are the likely benefits (social, health and financial) to our key stakeholders of the fulfillment of the objective?*

The analyses of several published databases suggest that certain test criteria together with knowledge of drug primary and secondary pharmacologic actions can be used to correctly predict rat carcinogenicity outcome with good sensitivity. Improving the testing strategy is expected to reduce the number of 2-year rodent studies conducted in assessing the carcinogenic potential of human pharmaceuticals. Approximately 600 fewer animals would be spared for each 2-year rat carcinogenicity study avoided. An additional 400 fewer animals would be used for each pharmaceutical if the approach and timeline considerations encourage expanded use of an alternative mouse model of carcinogenicity in place of the conventional 2-year mouse study. The timeline for completion of nonclinical studies supporting registration potentially could be shortened by 2 to 3 years and registration timelines could be accelerated depending on the clinical program timeline. Both industry and regulatory resources applied in

support of product development and review may be reduced, including up to an estimated \$3.75 M reduction in costs for all efforts associated with the completion and evaluation of each 2-year rat carcinogenicity study. The potential to eliminate much of the uncertainty around carcinogenic risk earlier in development would be significant and could improve portfolio management.

- *What are the regulatory implications of the proposed work – is the topic feasible (implementable) from a regulatory standpoint?*

The regulatory implications are on the one hand, resource savings from NOT having to review and assess 2-year rat carcinogenicity studies for compounds that would have little or no impact on regulatory decision-making. On the other hand, regulatory authorities will need to agree globally on a new process and clear criteria that involve an assessment of the adequacy and the interpretation of such shorter term test results for exempting the conduct of a 2-year rat carcinogenicity study. This would increase the regulatory review time dedicated to assessing waiver requests, and in developing guidelines for communicating risk in drug labels in cases where 2-year rat studies have been waived. An overall effect on regulatory resources cannot be established yet.

Regulatory authorities may further need assurances that no human relevant chronic study findings should be seen in the rat beyond 6-months of dosing since this would be the longest rat study duration to support marketing if the proposal is adopted. Furthermore a revision to ICH S1 may need to specify that ICH M3 and S4 Q&A's may need to be addressed if this issue is deemed to be of significance.

4. **Post-hoc evaluation**

- *How and when will the results of the work be evaluated?*
Not applicable.

ICH S1 EWG Work Plan 12/March/2012

Topic Adopted: *Now Being Proposed Here for Formal Adoption*

Rapporteur: *TBD / Co-Rapporteur TBD*

Last Face-to-Face Meeting: *10/November/2011 (of S1A IWG)*

1. Anticipated Milestones *(A high-level summary of the main deliverable(s) & timeframe(s) should be provided in the table below)*

| Completion Date | Deliverable |
|-----------------|------------------|
| 30/June/2014 | Step 2 Guideline |
| 30/June/2017 | Step 4 Guideline |

2. Timelines *(Short-term timelines should be provided in the table below e.g., for work between now & next meeting)*

| Date | Task / Activity | Details |
|---------------------------------|--|---|
| 8/March/2012 - 12/March/2012 | Submission by IWG of Consensus S1 Concept Paper and Consensus S1 Business Plan to ICH Secretariat | ➤ Request to form Formal S1 EWG |
| Day/April/2012 | Seek approval from ICH Steering Committee to form formal EWG | ➤ If approved, each Party to then name members to EWG |
| TBD/May/2012 | EWG members to meet by teleconference | ➤ EWG to establish a precisely defined S1 modification strategy (e.g., revision, addendum to S1A, S1B; or new S1D?) |

3. Summary of Any Current Issues

The ICH S1A IWG requests ICH Steering Committee approval to form a formal EWG. A consensus Concept Paper and Business Plan approved by all 6 parties is attached.

Once EWG members are assigned, Steering Committee approval is requested to enable EWG to meet by teleconference prior to initial face-to-face meeting to more precisely define the S1 component guideline(s) to be modified and the specific modification vehicle.

4. Necessity of Face-to-Face Meeting at the Next ICH Meeting

In line with the work plan presented above, the consensus view of the EWG/IWG on the necessity for the group to meet face-to-face at the time of the next ICH SC and EWG/IWG meetings should be presented here.

If there is agreement within the EWG/IWG on the need for a meeting, then a description of the work that would be undertaken during the meeting should be provided in the table below.

| Date | Task / Activity | Details |
|-------------------|---|--|
| <i>Day 1 a.m.</i> | <i>1) Discuss scope of S1 modification strategy 2) Review databases, publications, and analyses</i> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Confirmation of alignment on scope/ vehicle of S1 modification</i> ➤ <i>Strengths & weaknesses defined from PhRMA, FDA, JPMA, EMA databases and analyses</i> ➤ <i>Align on value of older (e.g., Van Oosterhout, 1997; Contrera 1997) and newer publications (Alden 2011, Friedrich 2011)</i> |
| <i>Day 1 p.m.</i> | <i>3) Continue review of databases, publications, & analyses</i> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Define need for further details or data to supplement databases and publications</i> ➤ <i>Conclusions on value and contribution of knowledge of on-target and secondary pharmacology</i> |
| <i>Day 2 a.m.</i> | <i>1) Review value of 2 yr rat for non-neoplastic tox findings</i> | ➤ <i>Objective: Reach conclusion on next steps needed to address concerns from non-neoplastic toxicities seen in 2 yr rat</i> |
| <i>Day 2 p.m.</i> | <i>2) Discuss value of new tools, and additional data to mitigate need for 2-yr carco studies</i> | ➤ <i>Align on which new tools add value to improving detection of on-target, secondary pharmacology and off-target effects driving tumorigenesis</i> |
| <i>Day 3 a.m.</i> | <i>1) Continue discussion of new tools and additional data</i> | ➤ <i>Alignment objective, continued</i> |
| <i>Day 3 p.m.</i> | <i>2) Begin Drafting Step 1 Document</i> | ➤ <i>Define gaps and formulate assignments to get to Step 1 by next face-to-face meeting</i> |
| <i>Day 4 a.m.</i> | <i>1) Prepare summary to Steering Committee</i> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Brief summary of the week's accomplishments</i> ➤ <i>Brief summary of next steps and targeted deliverables</i> |
| <i>Day 4 p.m.</i> | <i>2) Deliver summary of accomplishments and next steps to Steering Committee</i> | ➤ <i>Solicit Steering Committee Feedback</i> |

安全性に関するトピックの動向：

ICH S10：光安全性の評価*²

中江 大*¹

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス
Vol. 42, No. 8 別刷 (2011 年)
一般財団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

安全性に関するトピックの動向：

ICH S10：光安全性の評価*²

中江 大*¹

1. ICH S10の目的

本トピックのEWG設置の目的は、光安全性評価のために協調したガイドラインを作成することで、光安全性試験の必要性に関して信頼性のある直接的な判断基準を設定し、光毒性物質を正確に同定する適切な試験法を見出すことにあります。また、不要な試験を省き、医薬品開発においてコスト及び動物等のリソースを削減することです。

2. ICH S10の経緯 (Table 1)

各国・地域で光安全性評価に関する古いガイドラインがありますが、現状に見合っていない上、日本では明確なガイドラインがありませんでした。その後EFPIAやJPMAがそれぞれ調査を行い、ICHプロセスとして2009年10月のセントルイス会議のブレインストーミングで新たなトピックとして提案し、その後タリン会議を経て福岡会議でEWGが発足し、ガイドラインの策定作業を開始することとなりました。

福岡会議が行われる前の段階のコンセプトペーパーあるいはビジネスプランの策定において、Table 2に示す事前の課題が掲げられました。

3. S10 ガイドライン

3.1 Step 1 骨子と文書化主管パーティ (Table 3)

福岡会議で議論が開始される前に、JPMAとMHLWの間で意見を統一しました。それに基づいて最初、ガイ

ドラインの骨子はFDAのガイダンスをたたき台にしようとする者が各パーティに提案しましたが、様々な支障があるとの理由で、ブランクペーパーから始めることとなりました。そこでStep 1の骨子を作成し、福岡会議で議論しました。

福岡会議での議論を踏まえ、各項目について、カッコ内に記載してあるパーティが責任をもって、次のシンシナティ会議までにワーディングの原案を作ることとなっています。

なお、2.5や4.項などの臨床に関わるものは、シンシナティ会議後に持ち越します(後述)。

福岡会議ではStep 1のいくつかの項目について、予備的な議論ができましたので説明します。

3.2 ガイドラインの目的

本ガイドラインがどのような目的を持つかということは、本稿の第1項でも説明したS10設置の目的と重なる部分があります。すなわち、光安全性試験の国際標準を推奨し、医薬品の臨床試験並びに市販承認のために必要な試験方法の統一を進めることです。

重要なことは、このガイドラインが光安全性試験の開始に関する判断基準と、ICH M3R(2)ガイドライン¹⁾の第14章の記載内容に追加すべき事項を内容とするものであるということです。したがって、M3R(2)の範囲を超えないことが6パーティで合意されています。

また、ICHに係わる規制当局の合意を前提にして、*in vitro*代替法の使用に配慮します。すなわちいわゆる「3R原則」に基づいて、動物使用の軽減を行います。

*¹ 東京都健康安全研究センター医薬品部 東京都新宿区百人町3-24-1 (〒169-0073)

*² 当協会主催のICH日本シンポジウム2010(第23回ICH即時報告会)(平成22年12月2日:東京)における講演による。

Table 1 ICH S10 の経緯

- 光安全性評価のための協調ガイドラインを作成すること。
 - MHLW：皮膚光感作性試験ガイドライン¹⁾、1989.
 - EMA/CPMP：Note for guidance on photosafety testing, 2002.
 - FDA：Guidance for industry, photosafety testing, 2003.
 - EMA/CPMP：Concept paper on the need for revision of the note for guidance on photosafety testing, 2008.
- データサーヴェイ
 - EFPIA：Review of the performance of the 3T3 NRU *in vitro* phototoxicity assay in the pharmaceutical industry, 2009.
 - JPMA：医薬品の光安全性評価に関する日米欧の規制に関する調査及び光安全性評価手順の作成を目的とした基礎データ構築のための調査報告, 2009.
- ICH プロセス
 - 2009年10月、ICH セントルイス会議：安全性に係わる新たなトピック探索のためのプレーストリーミングで提案.
 - 2010年4月：コンセプトペーパーとビジネスプランを提出.
 - 2010年6月、ICH タリン会議：コンセプトペーパーとビジネスプランを承認.
 - 2010年11月、ICH 福岡会議：EWGが発足し、ガイドライン策定作業を開始.

Table 2 事前の課題

- 光毒性試験を開始するための、光吸収と皮膚曝露に関する判断基準.
- 皮膚及び眼への到達・貯留を判定するための、組織レベルに関する判断基準.
- 光毒性試験のトリガーに関する合意.
- 代謝物に関する光毒性試験の必要性.
- 臨床データとの相関性の観点から評価した時の、*in vitro* 及び *in vivo* の光毒性/光染色体異常試験の必要性・有用性.
- 非光毒性物質の光遺伝毒性試験の必要性・有用性.
- 光遺伝毒性試験の必要性.

3.3 ガイドラインの対象

本ガイドラインの対象は、原則としてヒトに全身又は局所投与される新規の低分子量医薬品で、必要に応じて市販されている医薬品や光力学療法用の製剤も対象になります。

更に、高分子量のペプチドやたんぱく質については、原則として光安全性試験を実施する必要がないとしています。

3.4 光安全性評価のための段階的戦略に関する一般原則

福岡会議で議論した結果、Step 1 文書自体に記載されていませんが、一般原則の一つとして、いわゆる tiered strategy (段階的戦略) をとることとなりました。

Table 3 ガイドライン step 1 骨子と文書化主管パーティ

1. 緒言 (EU)
 - 1.1. ガイドラインの目的
 - 1.2. 背景
 - 1.3. ガイドラインの対象
 - 1.4. 一般原則
2. 光安全性評価において考慮すべき事項
 - 2.1. 光化学的特性 (JPMA)
 - 2.2. 組織分布 (FDA)
 - 2.3. 光安全性への懸念が既知な物質に対する構造的類似性 (PhRMA)
 - 2.4. 薬理学的特性 (PhRMA)
 - 2.5. 臨床情報 (ICH シンシナティ会議以後)
3. 非臨床光安全性試験 (EFPIA)
 - 3.1. 光毒性
 - 3.1.1. 一般的考察 (光源を含む)
 - 3.1.2. *In vitro* 試験
 - 3.1.3. *In vivo* 試験
 - 3.2. 光アレルギー性
4. 臨床試験における光安全評価 (ICH シンシナティ会議以後)
5. 試験戦略
 - 5.1. 全身投与される医薬品の試験に関する推奨事項 (EU)
 - 5.2. 皮膚又は眼に局所投与される医薬品の試験に関する推奨事項 (EU/JPMA)
6. 光安全性試験結果の利用 (MHLW)
7. 備考 (保留)
8. 用語説明 (FDA)

これは、光安全性の評価を大きく2段階に分け、第1段階で重大な光化学的特性に関する試験を行い、第2段階で光毒性を更に明確にするための非臨床あるいは臨床のバイオアッセイを行うものです。

これら二つの段階のいずれかが陰性である医薬品については、フェーズIIIにおける光毒性に関する予防措置や、製品表示を考慮しなくてよいと予想されます。

なお、今述べたいいくつかの点は、あくまでも現段階での予備的な合意ですので、今後 Step 2 文書の作成にあたって変更される可能性があります。

3.5 情報収集事項と担当パーティ

前述したように、Step 1 文書の骨子については、各パーティにセクションを割り当て、シンシナティ会議までにそれぞれ原案を作ることとなっていますが、それと同様に、情報収集すべき事項をリストアップし、それぞれに担当のパーティを割り当てています (Table 4)。

例えば UV/可視光スペクトラムの開始波長をどこにするかについては、EFPIA が担当です。

リンク構造を持つバイオ医薬品に対する光安全性試験の必要性については、三極の規制当局が担当します。

モル吸光係数が 1000 L/mol/cm 未満で、*in vivo* の光毒性試験が陽性である医薬品の存在については、三極の

Table 4 情報収集事項と担当パーティ

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> UV/可視光スペクトラムの開始波長 (290 nm?) : EFPIA リンク構造を持つバイオ医薬品に対する光安全性試験の必要性: EU/FDA/MHLW モル吸光係数が 1000 L/mol/cm 未満で、かつ、<i>in vivo</i> 光毒性試験陽性である医薬品の存在: EFPIA/JPMA/PhRMA ROS アッセイに関するクロス・ラボラトリー ヴァリデーションの動向: JPMA/EFPIA 皮膚又は眼への曝露に関する「critical threshold」: PhRMA 3T3 NRU アッセイに関する最大用量、陽性判定基準、<i>in vivo</i> 光毒性物質を見落とす可能性: EFPIA/PhRMA/JPMA <i>In vivo</i> 試験法に関するサーヴェイの結果解析: EFPIA/PhRMA (JPMA が、同じサーヴェイを後追い実施する計画) |
|--|

産業側が担当します。

ROS アッセイについてのクロス・ラボラトリーヴァリデーションについては、JPMA と EFPIA が担当します。

皮膚又は眼への曝露に関するいわゆる「critical threshold」があるかどうか、あるとすればどうするかについては、PhRMA が担当します。

現行のいわゆる 3T3 NRU アッセイに関しての基準等は、三極の産業側が担当します。

In vivo 試験法に関するサーヴェイの結果解析については、EFPIA と PhRMA で既に行っていますので、JPMA が同じサーヴェイを後追いで実施する計画をしています。

3.6 臨床的情報の必要性 (Table 5)

光毒性の場合、特徴的なのは、いわゆる非臨床試験で

Table 5 臨床的情報の必要性

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ICH M3 (R2) ガイドラインの記載内容と、S10 段階的戦略のいずれもが、光安全性評価に臨床試験を利用するオプションを認めている。 S10 ガイドライン策定に当たっては、以下のような、臨床的光安全性評価に関する情報が必要である。 <ul style="list-style-type: none"> - ヒトへの医薬品投与による、皮膚及び眼における光反応の頻度・程度・重篤性と、それらに対する治療・対応の方法。 - 医薬品の臨床応用に関連する光反応性に関する、臨床研究のプロトコル及び防御方法。 - フェーズ I/II/III 臨床試験における有害事象のパターン。 - 皮膚及び眼における刺激性/反応性について、光反応によるものとそれ以外の原因によるものを区別する手法。 S10 EWG は、次回以降の ICH 会議に専門の臨床家を招くなどして、上記の情報を取得する。 |
|---|

Table 6 ガイドライン策定日程

| | |
|-----------------------|-------------|
| 2010年11月 | Step 1 (骨子) |
| 2012年6月 (又は2011年11月*) | Step 2 |
| 2013年6月 (又は2012年11月*) | Step 4 |

*大規模なデータサーヴェイを行わない場合。

完結することができないため、臨床的な情報が必要であることです。これは臨床試験から得られる情報を安全性にフィードバックすることを含めての話ですが、ICH M3(R2) あるいは S10 の「段階的戦略」のいずれもがそういうオプションを必要としています。

ただし、現在の EWG に臨床家はいないので、臨床的光安全性に関する情報がガイドライン策定のために必要です。臨床家から情報を得ることについては、福岡会議の steering committee meeting で承認を得ましたので、シンシナティ会議以後、必要に応じて clinical experts を招集します。

シンシナティ会議までに各極で関連情報の収集を行うこととなっています。先ほど Step 1 骨子で述べたように、臨床に関わる問題については、その情報を聞いてから改めて議論することとなっています。

4. ガイドライン策定日程 (Table 6)

2012年6月に Step 2、2013年6月に Step 4 を予定しています。ただ、大規模なデータサーヴェイを行わなければ、それぞれ半年間早まる可能性があります。このデータサーヴェイについては、現時点で大規模なものを予定していませんが、必要に応じて行いますので、その可能性を排除しないために、とりあえず最初の日程を維持しています。

5. 質疑応答

質問 (S10) 光毒性の部分で様々なバリデーションや調査がプランの中に含まれていますが、それを実施すると実際のスケジュールに間に合わなくなるのではないかと思います。いかがでしょうか。

回答 例えば *in vivo* のものや 3T3 など、ある程度のサーヴェイは実は既に終わっていたり、あるいは最終段階に入っているものがある。現時点では前述したように、シンシナティまでに分かる範囲のものを出すことになっており、現在のところ新たなサーヴェイを今から計画し起こすのでない限り、タイムラインには変更の必要はないだろうと予測されます。現段階では新たに大規模

なデータサーヴェイは恐らく必要ではないと考えています。

験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について、薬食審査発 0219 第 4 号，平成 22 年 2 月 19 日。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長：「医薬品の臨床試

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
平成23年度分担研究報告書

－医薬品の安全性評価のための光毒性試験代替法についての評価－

分担研究者：小島 肇（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部 新規試験法評価室）

研究要旨

ICH S10光毒性試験ガイドラインの検討過程で、欧州より3次元培養表皮モデルを用いた光毒性試験の利用提案がなされた。この試験法をガイドラインに加筆するためには、この現状を把握しなければならないことから、関係者から資料を取り寄せて調査・検討した。その結果、有用なデータは揃っているものの、十分バリデートされている状況ではなく、ICH会議における議論も時期尚早であると考えた。

キーワード：in vitro、光毒性試験、医薬品、安全性評価、動物実験代替法

分担研究者及び協力研究者の氏名・所属機関名及び
所属機関における職名

分担研究者

小島 肇 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物
試験研究センター 薬理部 新規試験法
評価室 室長

協力研究者

特になし

いる³⁾。

本研究では、「代替法としての利用」を最終目的に、*in vitro*試験を使って「使用動物数の削減」を目指している光毒性試験について、医薬品の安全性評価という視点で調査した。

光毒性試験を選んだ理由としては、ICH S10光毒性試験ガイドラインの検討過程で、欧州より3次元培養表皮モデルを用いた光毒性試験の利用が提案されたことによる⁴⁾。

A. 研究目的

EUでは化粧品における動物実験の規制¹⁾及び化学物質の規制であるREACH (Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemicals) において、安全性評価に*in vitro*試験の利用が明示され²⁾、国際市場における製造販売に混乱が生じている。

医薬品においても、ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use：日米EU医薬品規制調和国際会議)の目的が、各国・地域における規制上の不調和であることから、動物実験の3Rs（使用動物数の削減／苦痛の軽減／代替法の利用）の原則に従って、各非臨床試験に関する見直しを行うことは避けられないテーマの一つとなって

B. 研究方法

対象：3次元培養表皮モデル（欧米で販売されているEpiDerm、EPISKIN、SkinEthicsなど）を用いた光毒性試験

B-1) EURL ECVAMの対応⁵⁾

EURL (European Unino Reference Laboratory) ECVAM (European Center for the Validation of Alternative Methods)では、1990年代に本試験法のバリデーションが実施され、公定化とともに、3T3ニュートラルレッド取り込み試験 (NRU)⁶⁾と組み合わせた評価が検討された経緯があることから、再度、状況を確認した。