

2023.11.27 ICH S1B(R1)ガイドライン説明会

## 事前質問への回答

西村次平<sup>1</sup>、小川久美子<sup>2</sup>、西川秋佳<sup>2</sup>

<sup>1</sup> (独) 医薬品医療機器総合機構、<sup>2</sup> 国立医薬品食品衛生研究所

Answers to advance questions

Jihei Nishimura<sup>1</sup>, Kumiko Ogawa<sup>2</sup>, Akiyoshi Nishikawa<sup>2</sup>

<sup>1</sup> PMDA, Tokyo, 100-0013, Japan, <sup>2</sup> NIHS, Kanagawa, 210-9501, Japan,

①2年間ラットがん原性試験の実施をはじめから決めている場合はWoEアプローチによる考察は不要か？

S1B(R1)ガイドラインではがん原性試験が必要となるすべての開発品に対して、WoEアプローチにより2年間ラットがん原性試験実施の価値を検討するよう強く推奨しており、ルーチン的に2年間ラットがん原性試験を実施することは3Rの観点からも推奨されません。なお、WoEアプローチにより2年間ラット試験が必要と判断した場合は医薬品規制当局との合意を求める必要はありません。

②WoEに基づく2年間ラット試験の省略は、グローバル開発の場合でも一つの当局との相談でよいか？

WoEに基づく2年間ラットがん原性試験の免除に関しては、承認申請を行う規制当局ごとに、協議する必要があります。そのため、規制当局間で判断が異なる可能性は否定できないことに留意してください。

③ラットがん原性試験の免除については、FDA、EMA、PMDAそれぞれの審査当局への相談が必要と想定しています（Global開発品の場合）。懸念しているのは、3極での意見が異なった場合、3極（あるいは並行して相談している規制当局）での見解調整・議論は行われるのか？ いずれかの規制当局で免除が許可されなかった場合、その開発極のためだけにラットがん原性試験を実施するのは、ICHによる規制調和の目的からも避けるべきと考えています。

WoEに基づく2年間ラットがん原性試験の免除に関しては、承認申請を行う規制当局ごとに判断されるものであり、規制当局間で見解の調整・議論は行われないうちに留意してください。

**④医薬品安全性相談（ICH S1B(R1)ガイドラインに係る相談）（以下、「S1B(R1)相談」について、PMDAの審査プロセス・判断は、海外当局（特にFDA）とどの程度の一貫性があるのか？**

下記＜参照＞の通り、ICH S1B(R1)ガイドラインに基づく2年間ラットがん原性試験の免除の可否に係る相談は、申請予定のDRAが定める相談手順に従うこととされています。相談手順については、各々の規制当局の責任のもと、個別に実装化されていると考えるため、海外規制当局の相談プロセスについては、申請企業が確認するようにしてください。

＜参照＞ICH S1B(R1)ガイドライン：日本語訳抜粋

WoE 評価により、2年間ラット試験の実施はヒト発がんリスク評価に価値を付与しないという結論が裏付けられた場合、医薬品開発者は、申請予定のDRAと確立された相談手順に従って、相談を求めるべきである

#### ④ (つづき) S1B(R1)相談について、PMDAの審査プロセス・判断は、海外当局（特にFDA）とどの程度の一貫性があるのか？

ICH S1B(R1)ガイドライン実装後の各規制当局の判断に、どの程度の一貫性があるかについては把握していません。なお、当該ガイドラインの改定の根拠となった前向き評価研究において、規制当局間で全一致したCADの数は、以下のようになっているので、参考にしてください。

| CAD分類 | カテゴリー分類の説明                                    | 医薬品開発企業の判断 (45品目) | 規制当局全一致 (28品目) |
|-------|---|-------------------|----------------|
| 1     | ヒトで発がん性がある可能性が高いため、がん原性試験の実施意義はない             | 3                 | 1              |
| 2     | げっ歯類がん原性試験によりヒトでのリスク評価に意義が附加される可能性が高い         | 11                | 15             |
| 3a    | ラット特異的な発がん性のみの可能性が高く、2年間ラットがん原性試験の実施意義はない     | 14                | 7              |
| 3b    | ラット及びヒトにおいて発がん性がない可能性が高く、2年間ラットがん原性試験の実施意義はない | 17                | 5              |

17/45品目 (分類1: 2/3品目, 分類2: 3/18品目, 分類3a: 5/12品目, 分類3b: 7/12品目) は一部の規制当局が企業の判断を支持したものの完全一致ではな<sup>6</sup>かった

⑤ ICH S1B (R1)ガイドラインに挙げられているWoE以外の理由で、2年間ラットがん原性試験の実施免除を検討する場合、S1B(R1)相談とは別の形式での相談になるのか？

または、事前面談や対面助言等を実施して、そこでの議論を踏まえてS1B(R1)相談で進めるかを判断することになるのか？

ICH S1B (R1)ガイドラインに挙げられているWoE以外の理由で、2年間ラットがん原性試験の実施免除を検討する場合には、S1B(R1)相談に該当しない可能性があります。そのため、相談区分の妥当性や論点整理のため、まずは事前面談を申し込むようにしてください

⑥ 2年間ラットがん原性試験の免除申請をする場合、6か月ラット試験成績が得られていない開発の早期に、その時点での利用可能なデータに基づき、2年間ラットがん原性試験の要否について相談することは可能か？（例えば、3か月ラット試験が完了しているが、6か月ラット試験は実施していない又は実施しているが成績が得られていない場合など、6か月ラット試験で懸念が生じなかった場合という条件の下で、試験免除を相談することは可能か？）

S1B(R1)ガイドラインでは、2年間ラットがん原性試験の免除申請をする場合、反復投与毒性試験に関して、特に6か月ラット試験の病理成績が重要視されています。そのため、当該成績が得られたのちに、S1B(R1)相談を申し込むようにしてください。



⑦S1B(R1) 相談の申し込みを行った際に、申込多数のため、実施が困難と判断された場合に付与される「持ち点」は、当該相談に応じられなかった回数によって、申請者（申請企業）ごとに決定されるという理解でよいのか？

「医薬品安全性相談（ICH S1B(R1)ガイドラインに係る相談）の試行に係る日程調整依頼書の受付方法等について」（令和5年3月10日付け薬機審長発第334号）に、日程調整依頼書を提出したものの、機構の都合で相談に応じられなかった相談と同一の医薬品に関する相談を希望する場合は、相談に応じられなかった回数ごとに、下表に示す「持ち点」を付与することとされています。なお、この点数は、同一品目の日程調整依頼書を毎月、連続して申し込んだ場合に限って加点されること、相談を実施した時点で相談に応じられなかった回数は0回になることに留意してください。

| 相談に応じられなかった回数 | 点数 |
|---------------|----|
| 1回            | 1点 |
| 2回            | 2点 |
| 3回            | 3点 |
| 4回            | 4点 |
| 5回以上          | 5点 |

⑧反復投与毒性試験をマウスで実施している場合、従来であればラットの反復投与毒性試験はがん原性試験の予備試験としての13週試験が最長となることが多かったが、今後はがん原性試験省略も見据えて26週試験を実施することも選択肢となる。ラットにおいて13週試験ではなく26週試験を実施してがん原性試験の予備試験とすることは許容可能という理解でよいか？

ラット2年間がん原性試験の用量設定に資する成績が得られる場合には、ラット26週試験をがん原性試験の予備試験とすることは可能です。

⑨rasH2-Tg マウス試験で臨床曝露量の 50 倍以上の用量でのみがん原性陽性を示した場合、長期がん原性試験の場合と同様に（この場合は 25 倍以上の用量）、ヒトに対して発がんリスクを示唆するものではないと考えることができるか？ 臨床曝露量の 50 倍未満の用量でがん原性陽性を示した場合、曝露マージンを基にリスク評価ができるか？

S1B(R1)ガイドラインでは、臨床曝露量比の 50 倍を超える設定は要求されていませんが、臨床曝露量比に関わらず、認められた腫瘍の内容や発現状況、発がん機序、ヒトへの外挿性等を踏まえ、ヒトへの安全性、開発に与える影響等について検討する必要があると考えます。

⑩WoE 評価の結果、ラット2年間がん原性試験が不要と判断された後に、rasH2-Tgマウス試験で「がん原性あり」となった場合に、追加でラット2年間がん原性試験の実施は求められないという理解で良いか。

WoE 評価の結果、ラット2年間がん原性試験が不要と判断された後に、rasH2-Tgマウス試験で「がん原性あり」となった場合には、当該試験成績が実施済みのWoE評価に与える影響を評価し、WoEの再評価結果を事前面談等を活用した上で、企業の考えを機構に報告してください。また、当該試験成績は別途副作用報告の対象になり得ることに留意してください。

**⑪WoE評価の結果、2年間ラットがん原性試験を実施することを決定した場合、承認申請時に当該判断の根拠及び内容を提出及び記載する必要はあるか？**

**WoE評価の結果、2年間ラットがん原性試験を実施することを決定した場合、当該判断の根拠は企業において保管して頂くことで差し支えなく、承認申請時に根拠及び内容を提出及び記載する必要はありません。**

⑫S1B(R1)相談では13週間前に資料の搬出を求められているが、ラット2年間がん原性試験が不要である旨の結論が明らかかな場合には、結論が得られる時期を短縮できないのか。

相談のスケジュールは、機構担当部署と企業との照会事項及び機構意見に係るやり取り、専門協議の状況進み具合にもよるので、一概なことを言うことは困難です。

ただし、相談によっては、ラット2年間がん原性試験が不要である旨の結論を機構と企業との間で早めに合意でき、より短期間で相談を終了できる場合もあると考えます。

⑬ S1B(R1)相談での照会事項には、専門委員からの照会も含まれているのか。

含まれています。

**⑭承認申請時の際に、WoE評価に基づくラットがん原性試験の免除に係る資料を「Module 4.2.3.4, Rodent Carcinogenicity」に格納する際に、どのような資料を格納すればよいか？**

**WoE評価に基づきがん原性試験を免除可能と判断した経緯、理由、結論等が分かる資料（WoE評価に基づくがん原性評価書）を格納してほしい。**

**結論に変更がない場合には、治験相談記録(写)(別紙を含む)を活用することも可能であり、当該資料を活用する場合には、CTD 4.2.3.4に当該資料を格納する、又は、CTD 1.13に格納した該当の治験相談記録(写)(別紙を含む)をCTD 4.2.3.4において参照できるようにしてほしい。**



# ありがとうございました！

(当日頂いた質問については、公開が適当と判断されたものを掲載しました)