

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 2019

Jan Willem van der Laan (EC, Europe; Regulatory Chair), Todd Bourcier (FDA, United States), Tania Cavaliero (Swissmedic, Switzerland), Tim McGovern (FDA, United States), Akiyoshi Nishikawa (MHLW/PMDA, Japan), Mizuho Nonaka (MHLW/PMDA, Japan), Kumiko Ogawa (MHLW/PMDA, Japan), Markku Pasanen (EC, Europe), Geoffrey Eberé (Health Canada, Canada).

序文

規制通知文書（以下「RND」）の公表に伴って2013年8月に開始した前向き評価の状況を討議するため、2018年11月に、米国ノースカロライナ州、シャーロットにてICH S1専門家作業部会（以下「EWG」）が開催された。本状況報告書では、評価の進捗状況の概略および提出された2年間ラットがん原性試験の結果とそれぞれのがん原性評価文書（以下「CAD」）との関連についての解析の要点を示す。今回の第3回目アップデートではカテゴリ2、3a、および3bの判断を支持したCADと試験結果も例示する。

背景：RNDの仮説および前向き評価

2013年8月にICHのウェブサイトに掲示されたRNDにおいて、企業が自発的にCADを提出する前向き評価の開始が公表された。CADでは、証拠の重み付け（Weight of evidence、以下「WOE」）アプローチを用いて、発がんリスクの確実性の程度やヒトへの外挿性に基づき、開発中の医薬品の発がんの可能性が検討され、企業が2年間ラットがん原性試験を実施する必要性およびその追加的意義について示すことが期待される。それぞれの参加規制当局は、提出されたCADを独立して審査し、企業の評価に対する同意又は不同意の根拠を記録する。2年間ラットがん原性試験が完了しその結果が規制当局に報告されたら、次いでその試験の結果をそれぞれのCADにおけるWOEに基づいた評価と照合する。予測評価の正確性および全ての関係団体間における予測の一致の程度に関する結果は、2年間ラットがん原性試験を実施することなくWOEに基づいた評価によってヒトでのがん原性リスクを十分に特徴づけるための条件を明らかにする上で役立つと思われる。

2017年12月、S1のEWGがモンテリオールで開催され14件のラット2年間がん原性試験の結果およびそれぞれに対応するCADの中間解析が行われた。2年間がん原性試験の結果および対応するCADで示された前向きWOE評価との間に明確かつ意味のある齟齬が特定された事例はなかった。

2018年11月にシャーロットで開催されたS1 EWGでは、さらなる14件のラット2年間がん原性試験の結果及び対応するCADについて検討された。一部の例で複雑さが認識されたが、2年間ラットがん原性試験の結果がないと適切ながん原性評価が行えないとされるような明らかな失敗を示す前向き評価のCAD事例はなかった。EWGは、中間解析の結果から、最終試験報告の受理を継続し、カテゴリ3a/bの事例として20件以上のデータセットを得て最終的な決断のための解析を目指すことを決定した。

前向き評価の状況（2019年2月）

パート1：CADおよび最終試験報告書の提出に関するアップデート

CAD提出の受理期間は2017年12月31日に締め切られた。合計48のCADが22企業から提出され、現在規制当局により審査、カテゴリー分けされている。それぞれの最終ラット試験報告書に関して、規制当局は提出された35件を受理し、そのうち28件はS1 EWG全体による評価を受けた。2016年のRND改訂で述べられた通り、EWGによるS1ガイドライン改定の是非を決定するための解析を可能とするには、最低でもカテゴリー3の完全な事例（すなわちCADと試験報告書）が20件必要である。これまで規制当局はカテゴリー3の完全な事例を15件受理しており、そのうち12件はEWGによる審査を受けた。

CADカテゴリーおよび一致：

RNDは企業に対して彼らの開発医薬品を以下のカテゴリーのうちのいずれかに分類するよう求めている：

- ・ カテゴリー 1：ヒトにおいて発がん性がある可能性が高いため、げっ歯類のがん原性試験の実施意義はないと思われる。
- ・ カテゴリー 2：発がんの可能性が不確かであるため、げっ歯類のがん原性試験の実施意義があると思われる。
- ・ カテゴリー 3a：すでに確立され広く認められたメカニズムによりラットにおいて発がん性がある可能性が高いと考えられるが、そのメカニズムがヒトに関連しないことがよく知られていることから、ラットがん原性試験の実施意義はないと思われる。
- ・ カテゴリー 3b：ラットおよびヒトにおいて発がん性がない可能性が高いため、ラットがん原性試験を実施する意義はないと思われる

Table 1 では上記48件のCADについて、企業が判断したカテゴリー分類および規制当局による審査後に判断されたカテゴリーを要約する。提出された48件のCADのうち、企業側は32件（67%）をカテゴリー3aあるいは3bに分類した。全体的には、これらの事例のうち25件（78%）に関して、規制当局は企業によるカテゴリー3a/3bの判断に同意した。規制当局によるカテゴリー3a/3bの判断は当局間で完全に一致していたわけではなかったため、Table 2 ではカテゴリー3a/3bの企業判断への同意に関する参加規制当局間での一致レベルをまとめた。カテゴリー3a/3bの判断に規制当局が全員一致で同意したのは11件（34%）であり、14件（56%）では主にカテゴリー2と3の間で判断が分かれた。11件でカテゴリー3a/3bの判断に完全な一致が見られたことは特に興味深く、規制当局間の不一致の可能性が最小限になるカテゴリー3の判断の裏付けを定義する上でこれらの事例が最も有益なものになるかもしれない。

Table 1：企業および規制当局によるCADのカテゴリー判断：

	企業	規制当局
カテゴリー1	3	3
カテゴリー2	13	20
カテゴリー3a/3b	32	25
合計	48	48

Table 2：企業が提案したカテゴリー3a/3b判断に関する規制当局間の見解の一致度

カテゴリー	企業の判断	規制当局の判断		
		全員一致	不一致	規制当局総数
3a	15	7	6	13
3b	17	4	6	10
2/3a/3b	-	-	2	2
合計	32	11	14	25

パート2：CADの中間解析—ラットがん原性試験の結果に関連して

2019年1月時点で規制当局は完了した2年間ラットがん原性試験の要約報告書（以下「FSR」）を合計34件受理している。S1 EWGは共同でこのうち28件に関してモントリオール（2017）およびシャーロット（2018）にて検討を行った。これら28件に関する企業および規制当局による判断を Table 3に示す。規制当局はこれら28件のうち12件をカテゴリ3a/3bと判断し、その他の大半はカテゴリ2と判断した。カテゴリ3a/3bを20件以上という、S1ガイドライン改定の是非を決定するための目標に達するには、未受理のFSR 14件のうち、規制当局によって3a/3bと判断されたCADに対応するFSRがあと9件受理され審査されなければならない。

Table 3: 審査を行った28件の試験のCADカテゴリ判断

カテゴリ	企業	規制当局
1	2	2
2	8	14
3aまたは3b	18	12 (一致6、不一致6)

事例検証

以下の事例検証の目的は、参加企業から提出されたCADを規制当局が評価するプロセスを簡潔に説明し、CADのカテゴリ判断に寄与する主要所見およびそれと2年間ラット試験の結果との一致を明確にすることである。

それぞれの事例では、企業および規制当局によるカテゴリ判断の根拠を挙げ、2年間ラット試験の結果を記述し、CADと試験結果との間の一致を検討する。各事例で、特に強い意味合いを持っていたWOEの中の要素を強調している。

カテゴリ3b: 事例F28/FST

- ・ *カテゴリ 3b*: ラットおよびヒトにおいて発がん性がない可能性が高いため、ラットがん原性試験を実施する意義はないと思われる

CADカテゴリ判定：事例F28/FSTは非哺乳類を標的とした抗ウイルス薬に関するものであった。企業は、F28を現在得られている薬理学的および毒性学的データセットから、ラットおよびヒトにおける発がんの可能性がないことが示唆されるとし、カテゴリ3bと判断した。このクラスで上市されている他の薬剤にげっ歯類でのがん原性はなく、非宿主を標的とすることから、F28の2年間ラットがん原性試験は陰性と予測され、全体的なWOEに基づくリスク評価に実質的な追加的意義は無いと考えられる。

規制当局は、この化合物の標的選択性が高いこととともに哺乳類に標的性がないことから、この分類に全員一致で同意した。ラット26週間毒性試験では前がん病変に関する特徴の有無にかかわらず薬剤に関連する組織学的病変はなんら認められなかった。この慢性毒性試験では、13週の時点で高用量投与の雌

一匹において乳がんが認められたが、その他の雌では乳腺組織に有害な組織変化は認められなかったことから、投与には無関係のものと判断された。ホルモン障害や遺伝毒性の可能性を示すエビデンスはなく、類似の薬力学的作用を持つ化合物は2年間ラットがん原性試験でがん原性を示さなかった。

2年間ラットがん原性試験の結果：企業と規制当局は、いずれの用量段階でも薬剤に関連する腫瘍を認めず、またこの試験で顕著な非腫瘍性所見は認められないと結論づけた。

コメント：この事例では、CADと試験結果は完全に一致した。この事例は哺乳類に対し標的性がないこと、関連するオフターゲット活性がないこと、同クラスの他の薬剤での経験に基づき、理想的なカテゴリ3bのシナリオであると判断された。

カテゴリ 3a：事例 F17/FS0

- ・ *カテゴリ 3a：すでに確立され広く認められたメカニズムによりラットにおいて発がん性がある可能性が高いと考えられるが、そのメカニズムがヒトに関連しないことがよく知られていることから、ラットがん原性試験の実施意義はないと思われる。*

CADカテゴリ判定：事例F17/FS0は、可溶性共トランスポーターの低分子阻害剤に関するものであった。企業はF17をカテゴリ3aと判断し、腫瘍発生リスクのある組織として、腎尿細管上皮細胞、精巣ライディッヒ細胞および副腎髄質細胞を挙げた。ラット慢性毒性試験で認められた病理組織学的変化は、石灰化、拡張及び腎重量増加を伴う腎近位尿細管肥大、球状帯の空胞化を伴う副腎肥大及び副腎重量増加などであった。精巣に変化は認められなかった。ラットで発現する可能性のあるこれらの腫瘍は、主にこの医薬品クラスの他の薬剤に関して行われた2年間ラットがん原性試験の結果について公表されている報告に基づき、ヒトへのリスクには無関係であろうと企業は評価した。F17の臨床レベルでの曝露では、ラットでの腫瘍形成の原因となっている主要な機序事象はヒト被験者には関与しないかごくわずかに関与するのみであることから、ヒトでの発がんリスクはごくわずかであることが論じられた。企業は、ラットおよびヒトにおけるF17のターゲットの不活性化突然変異が発がん表現型に関連することは知られていないことを追加的裏付けとしている。さらに企業は、F17について、治験の裏付けとして実施した標準的遺伝毒性試験および一般毒性試験の評価において、非遺伝毒性であること、内分泌に対する作用がないことおよび免疫抑制作用がないことを追加的に記述した。

規制当局は全員一致で企業のWOE評価の鍵となる議論に同意した。規制当局は、F17の毒性学的および薬理学的作用について、同クラス他薬剤におけるラットでの発がん機序およびがん原性に関する公表／非公表情報が利用可能であることに特に注目した。曝露の観点から、ヒトで腫瘍が発現する可能性は乏しいとされた（すなわち治療量での曝露では発がん機序への関与に不十分）。

2年間ラットがん原性試験の結果：企業と規制当局は、F17が雄性ラットに良性副腎褐色細胞腫の発生を増加させると結論づけた。検査した組織では、高リスクと予測された精巣や腎臓の組織も含め薬剤関係の腫瘍は認められなかった。高リスク予測された組織において、腎尿細管変性／拡張および軽微な増加(2/6)を示す精巣間質過形成などの非腫瘍性病変が認められた。

コメント：この事例では、ラットにおけるがん原性試験結果は、企業と規制当局のCAD評価に部分的に合致した。副腎褐色細胞腫はCADでも予測されがん原性試験結果でも認められた一方、腎尿細管上皮細胞およびライディッヒ細胞の腫瘍はCADでは予測されていたものの、ラットのがん原性試験では認められなかった。腎と精巣に腫瘍が認められなかったことは、特にこの薬理学的クラスの化合物で入手可能

な情報を考えると、CADでこれらの組織における腫瘍発生リスクが特定されたことに必ずしも矛盾するものではないと認識された。しかしながら、この事例でもカテゴリ3の判断のために説得力のあるWOEを構築する上で、既存の薬剤クラスに関する合理的に設定された発がん性プロファイルが有用であることが強調される。

カテゴリ3a：事例F6/FSE

- ・ *カテゴリ 3a：すでに確立され広く認められたメカニズムにより、ラットにおいて発がん性がある可能性が高いと考えられるが、そのメカニズムがヒトに関連しないことがよく知られていることから、ラットがん原性試験の実施意義はないと思われる。*

CADカテゴリ判定：事例F6/FSEは非哺乳類をターゲットとする別の抗ウイルス薬に関するものである。企業は2年間ラットがん原性試験で見られる可能性のある結果として、げっ歯類特異的膀胱腫瘍を挙げ、F6をカテゴリ3aに分類した。これはラット慢性毒性試験において、尿路上皮に組織障害のエビデンスはないものの、尿中に針状結晶が認められたことに基づく。F6は標準的試験で遺伝毒性はなく、非臨床プログラムでホルモンあるいは免疫抑制作用も示さなかった。Tg. Ras H2マウスで行われた6カ月試験では、F6は薬剤関連腫瘍に関して陰性であった。同じ薬理学的クラスの化合物で行われた2年間ラットがん原性試験の調査では、薬剤関連腫瘍は発現しないかあるいはげっ歯類特異的肝臓腫瘍の発現が増加することが示された。規制当局は全員一致で企業の議論およびカテゴリ3aの判断に同意した。

2年間ラットがん原性試験の結果：CADで予測された腎臓腫瘍は、事前の6カ月試験で尿中結晶に関連づけられた最高用量を含むどの用量においても増加を認めなかった。しかしながら甲状腺傍濾胞細胞（C細胞）腺腫およびがんの合計が、一般的腫瘍に関する統計検定にてトレンドでもペアワイズでも統計的有意性をもって雌で増加した。企業はこのシグナルを次の主な理由により薬剤に無関係であると解釈した。1) 腫瘍発生率は過去の試験での対照群の範囲内に収まっていた、2) 腫瘍は関連する甲状腺の組織学的変化（過形成など）を伴っていなかった、3) シグナルは雌でのみ認められ雄では認められなかった、4) F6との因果関係を疑う明らかな薬理学的根拠がない。

規制当局は膀胱腫瘍がないことには同意したが、甲状腺C細胞腫瘍を踏まえ試験結果の解釈には部分的に同意しなかった。企業が提出したような全体的WOEに基づき、2年間ラットがん原性試験で薬剤関連腫瘍は陰性だったという解釈が支持されるという見解がある一方、トレンドとペアワイズの検定で統計的有意性が示されたことから、2年間ラットがん原性試験はC細胞腫瘍に対して陽性という解釈が支持されるという見解もある。後者の見解では、薬剤関連性と臨床的関連性の評価は、事前に規定した統計的閾値に基づいて試験を「陰性」あるいは「陽性」と結論づけた後に行われる。解析アプローチのこのような違いにも関わらず、規制当局は、統計的検定を超えるWOE要素を考慮すれば、雌ラットでのC細胞腫瘍はF6には関連していない可能性が高いとの結論が実際のところは支持されるということに概ね同意した。

コメント：この事例では2年間ラットがん原性試験の結果は全体的にはF6のCADに一致していた。事例F17/FS0で腎および精巣の腫瘍の予測が現実化しなかったのと同様、この事例の膀胱腫瘍の予測も2年間ラット試験では実際には起こらず、高リスク組織の特定がそのまま高い確実性でそれらの組織での腫瘍発生へとつながるわけではないことがここでも示された。甲状腺C細胞腫瘍を踏まえた試験結果の解釈に関する規制当局間での部分的不一致は、主にげっ歯類がん原性試験に対する解析アプローチにおける地域的差異を反映したものであった。全ての規制当局が、データ全般に基づけば甲状腺C細胞腫瘍の統計的増加が薬剤に関連したものである可能性は低いと概ね同意した一方、事前に規定した統計的有意性の閾値に達したという事実は、特に米国など一部の規制地域では薬剤ラベリングに影響を与える。

カテゴリー2：事例P1/PSD

- ・ カテゴリー 2：発がんの可能性が不確かであるため、げっ歯類のがん原性試験の実施意義があると思われる。

CADカテゴリー判定：P1/PSDは低分子イオンチャネルリガンド(P1)で企業によりカテゴリー3Bに分類されたものである。企業はこのカテゴリー提案に最も関連することとして次の事項に言及した。1) 慢性毒性試験の高曝露量（ヒトの曝露量の50倍）で認められたラットの前胃と肝臓における増殖性および肥大性変化、2) 全用量段階で認められた膀胱の排尿筋と移行上皮の肥大は、P1の薬理作用を反映するものであり、がん原性リスクに関連しない、3) 受胎能試験で認められた持続的発情期は、慢性試験での生殖器官の組織的变化を伴っておらず、軽微なホルモン影響であって重要ではないことを示している、4) P1は非遺伝毒性かつ非免疫抑制的、5) 他の一部のクラスの化合物で報告されたラット腫瘍（膵臓や血管など）はヒトでのリスクに外挿されない。

規制当局は、ラットがん原性試験での腫瘍結果を既存のWOEに基づいて明確に予測することはできないという議論に基づき、全員一致で企業の評価に反対しカテゴリー2と判定した。特に規制当局は、他のクラスの化合物で報告された腫瘍がヒトには外挿されないことは説得力をもって示されているという点に反対した。さらに同じ薬理学的クラスの化合物の腫瘍プロファイルが一貫していなかったことは、P1に関する確実な結果予測を不可能とし、化合物特異的な発がんの可能性を評価する必要性を示唆している。

2年間ラットがん原性試験の結果：企業は、雄での膀胱尿路上皮細胞乳頭腫の発生率について、絶対的な発生率は低く、背景コントロールと同等であったが、トレンドおよびペアワイズ検定で統計的有意な上昇を報告した。しかしながら企業は次の所見、1) 膀胱尿路上皮の過形成や粘膜肥厚／壊死を伴っていないこと、2) 1カ月試験で尿中結晶のエビデンスが一部あったが、6カ月試験で有意なKi-67染色像はなかったことに基づき、乳頭腫の発生率上昇はP1の直接のがん原性作用を反映していないと結論づけた。

規制当局はこの試験結果の解釈には部分的に不同意であった。乳頭腫増加の統計的有意性を認識しつつも、一部の規制当局はこの結果は明らかに陽性あるいは薬剤に関連するとは考えず、一方他の規制当局は不確か（equivocal）な腫瘍発生の結果であっても懸念を表明しさらに追加試験が必要であるとした。

コメント：この事例では、当初、規制当局はP1に関するWOEがラットがん原性試験の結果を確実に予測し、ラット2年間がん原性試験の結果がなくとも発がんリスクを十分評価できるとすることに反対した。この見解は主に、ヒトへの外挿性が未解決となっている薬剤クラスの腫瘍プロファイルに一貫性がなく、化合物ごとの評価の必要性が示唆されたことに起因する。このため一部の規制当局は、P1に関する試験結果が、陰性、不確か、陽性のいずれであろうとも、がん原性リスクの全体的WOE評価に対して、追加的な価値があると考えた。それ以外の規制当局はある薬剤クラスの腫瘍プロファイルが一貫しないことだけでは、その薬剤クラスの一連の全ての薬剤に対してラット2年間がん原性試験を必要とする適切な理論的根拠とはならないだろうとし、むしろそのような事例でラット2年間がん原性試験の潜在的価値の判断において追加的な化合物特異的なWOE要素が考慮されるべきであるとした。

カテゴリー2：事例F11/FSP

- ・ カテゴリー 2：発がんの可能性が不確かであるため、げっ歯類のがん原性試験の実施意義があると思われる。

る。

CADカテゴリー判定：事例F11/FSPは血管新生促進シグナリング経路に対するFirst-in-classの低分子アゴニスト（F11）であり、企業と全ての規制当局がカテゴリー2と判断した。企業はこの分類を支持するいくつかのエビデンスを述べている。1) 標的となる薬理作用は腫瘍のプログレッションに関連する成長因子の活性を増強する、2) 上流の調節タンパクの既知の変異はヒトやげっ歯類の様々な腫瘍に関連している、3) F11はFirst-in-classに属する。企業は、F11の治療域での曝露は血漿中成長因子の正常な変動範囲を超える増加と関連していないことから、予測される発がんの可能性はごくわずかであるが、F11のリスク評価にとって発がんに関する用量反応情報が確立されることは追加的な意義があるであろうとした。F11はげっ歯類および非げっ歯類で多臓器毒性をもたらし、そのほとんどは過剰な薬効薬理に起因した。F11はホルモンあるいは免疫抑制作用を示さず、遺伝毒性はないと考えられた。ヒトで不均衡に存在する代謝物の発がん性は、マウスで行う添加試験で検討する予定とされた。

2年間ラットがん原性試験の結果：企業は2年間ラットがん原性試験でF11に関連した腫瘍発生率の上昇はなかったと報告した。規制当局は、統計的有意差のない雄での乳腺線維腺腫の発生数の不均衡に注目したが、F11の腫瘍発生に対する結果を陰性とする企業の結論には同意した。注目すべき非腫瘍性病変としては、心房血栓を伴う心筋症や血栓を伴う胃潰瘍などがあり、これらは慢性毒性試験ですでに得られている所見に一致していた。

コメント：この事例では、ラット2年間がん原性試験の結果によって、F11の発がんの可能性を適切に評価する上で価値があると企業と規制当局が考えた曝露-反応に関する情報が得られた。第一の懸念事項は、既知の発がん性シグナル経路に関連づけられているF11の薬理作用であり、この経路に関連する遺伝的変異の証拠やラットやヒトでの腫瘍の発現などである。F11はFirst-in-classの低分子であるため、薬理作用およびがん原性の結果に関する曝露-反応についての関連情報が欠如していた。F11の薬理活性の明らかな証拠は2年間ラットがん原性試験の最高用量でしか認められなかった。しかし、ヒトでの臨床曝露量に対し数倍量を投与した薬理学的活性用量においても、薬剤に関連する腫瘍は認められなかった。そのため、この試験結果は、ヒトの臨床用量での活性及び曝露よりも厳しい条件である薬理活性はあるががん原性のないF11の曝露量を特定することで、実際に即した方法において得られる2年間ラットがん原性試験の価値に見合うものであった。さらに、この事例では、実施されなければ、ヒト被験者に対してがん原性のハザードがあるとみなされるであろう化合物に対して、腫瘍発生の結果の定量的な曝露-反応情報の数値が示された。

結語

EWGが審査した28の事例から、ヒトでのがん原性リスクを十分評価するためには、2年間がん原性試験の結果が必要と全参加者が完全一致で同意する例が数多く得られた。その他の例では、限られた数ではあるが、既存のWOEによってヒトでのがん原性リスクに関する情報が十分に得られるため、2年間がん原性試験はその評価に実質的な追加的価値を与えないとするシナリオが、全参加者が完全一致で同意されている。科学的意見の完全一致を考えれば、これらの事例は、規制当局間の不一致の可能性が最小限になるカテゴリー3a/bの判断の裏付けができるような医薬品の特徴を定義する上で最も有益なものかもしれない。

全事例のおよそ3分の2において、少なくとも1つの規制当局が企業のカテゴリー3の判断に同意し、そのためその事例はカテゴリー3に「カウント」されたが、規制当局が完全一致でその判断に同意したわけではないことに留意すべきである。CAD内の情報欠落や不備がこの完全一致に至らなかった原因の場合も多いが、頻度は低いものの規制当局の間で科学的判断に差異が反映された場合もある。包括的WOE文書に含

まれる情報の複雑さを考えれば予想されることであろう。

限られた少数の事例では、2年間試験結果の解釈についても規制当局間で相違があり、試験結果（陽性あるいは陰性）がCADによる予測に合致したかどうかの初回評価が複雑になった。試験の解釈に関する国際基準がないため、その対処はより困難である。例えば、ある規制当局が事前定義された統計的閾値のみに基づいてある試験を「陽性」と結論づける一方、別の規制当局は同じ試験について、背景データを更に考慮して「陰性」と結論づけるかもしれない。このような規制当局間での相違にも関わらず、腫瘍発生率データの臨床関連性を評価する全体的アプローチは概して一貫しており、全ての規制当局は曝露マージン、生物学的妥当性、クラスに関連した既知の作用、その他の関連情報を考慮している。

それぞれの事例の2年間がん原性試験の結果は、CADの審査中に規制当局が持つ懸念を再評価する上で、また逆に2年間がん原性試験で観察された予期せぬ結果の解釈となりうる証拠についてCADを再評価する上で、有益であることが判明しつつある。このため、WOE CADのオプションから排除されると考えられる薬理学的および毒性学的特性が特定されつつあり、また当初は懸念として認識されたが発がん性の結果には至らないであろうとされるその他の特性も特定されている。この前向き評価は学習過程であり、それぞれの事例が新たな知識となり、あるいはこれまでの事例から学び取った知識を強化した。このため最終的結論を導き出す前の最低限のデータセットとして、EWGはカテゴリー3の事例を20件受理しそれらを全て評価することが必要である。理想的には、この解析アプローチは、開発プログラムの中でどのような時にWOEのオプションが2年間がん原性試験よりも好ましい選択肢となるのかに関して十分に有益な基準を生み出し、それにより医薬品のヒトがん原性リスクの評価の向上や地域による規制当局間の不一致を最小限に抑制することにつながるであろう。