

2023.11.27 ICH S1B(R1)ガイドライン説明会

# 医薬品安全性相談(ICH S1B(R1)ガイドラインに係る相談)、 承認申請時の留意事項

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

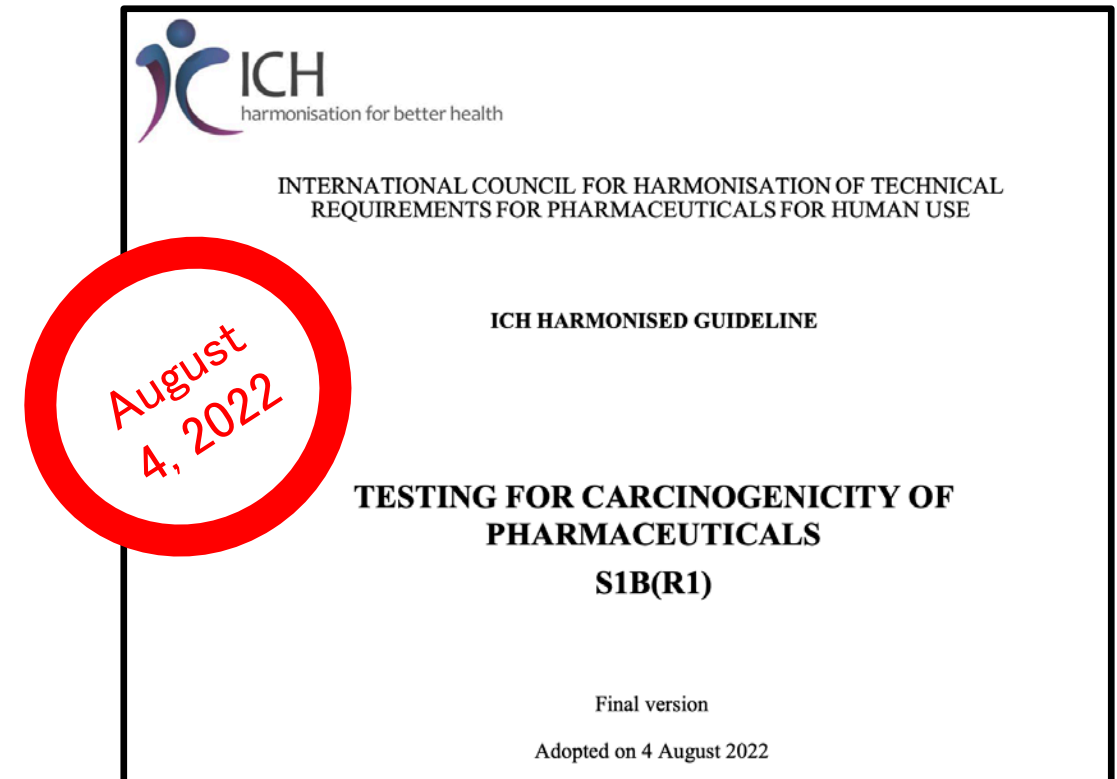
Consideration points when conducting Safety Consultation for Drugs (Consultation on  
ICH S1B(R1) Guideline) and applying for approval

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,

# Background

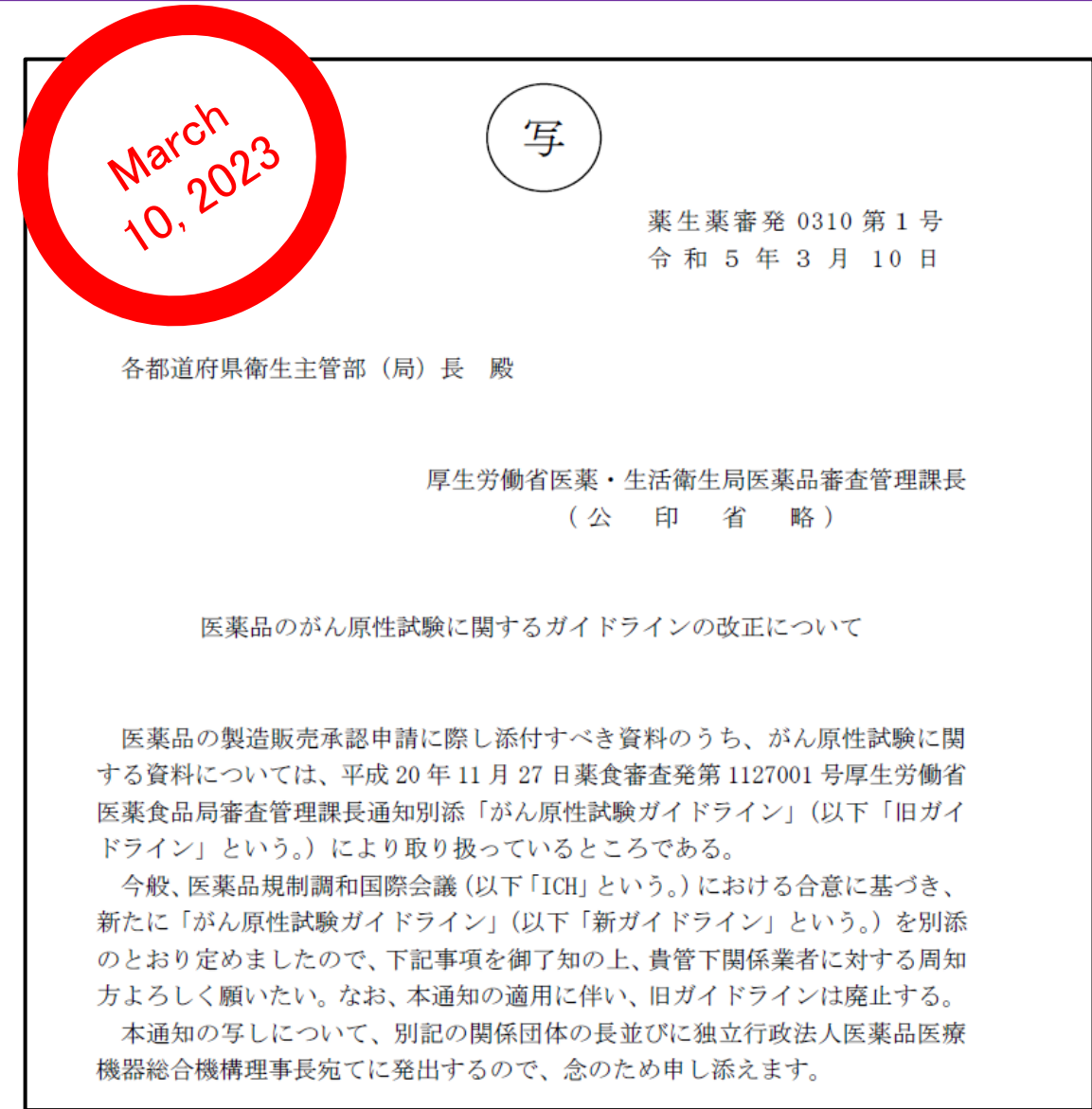
- After the discussion among EWG members, it has been concluded that long-term rat carcinogenicity study may be exempted from the ICH S1B Guideline based on the results of the WoE evaluation, and ICH S1B(R1) guideline was published on the ICH official website on August 4, 2022, and Step 4 was reached.
- **WoE評価に基づき長期ラットがん原性試験の実施を免除可能な場合があるとの結論に至り、2022年8月4日にICH S1Bガイドラインの補遺(ICH S1B(R1)ガイドライン)がICH公式ホームページに公開され、Step 4に到達した。**



[https://database.ich.org/sites/default/files/S1B-R1\\_FinalGuideline\\_2022\\_0719.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/S1B-R1_FinalGuideline_2022_0719.pdf)

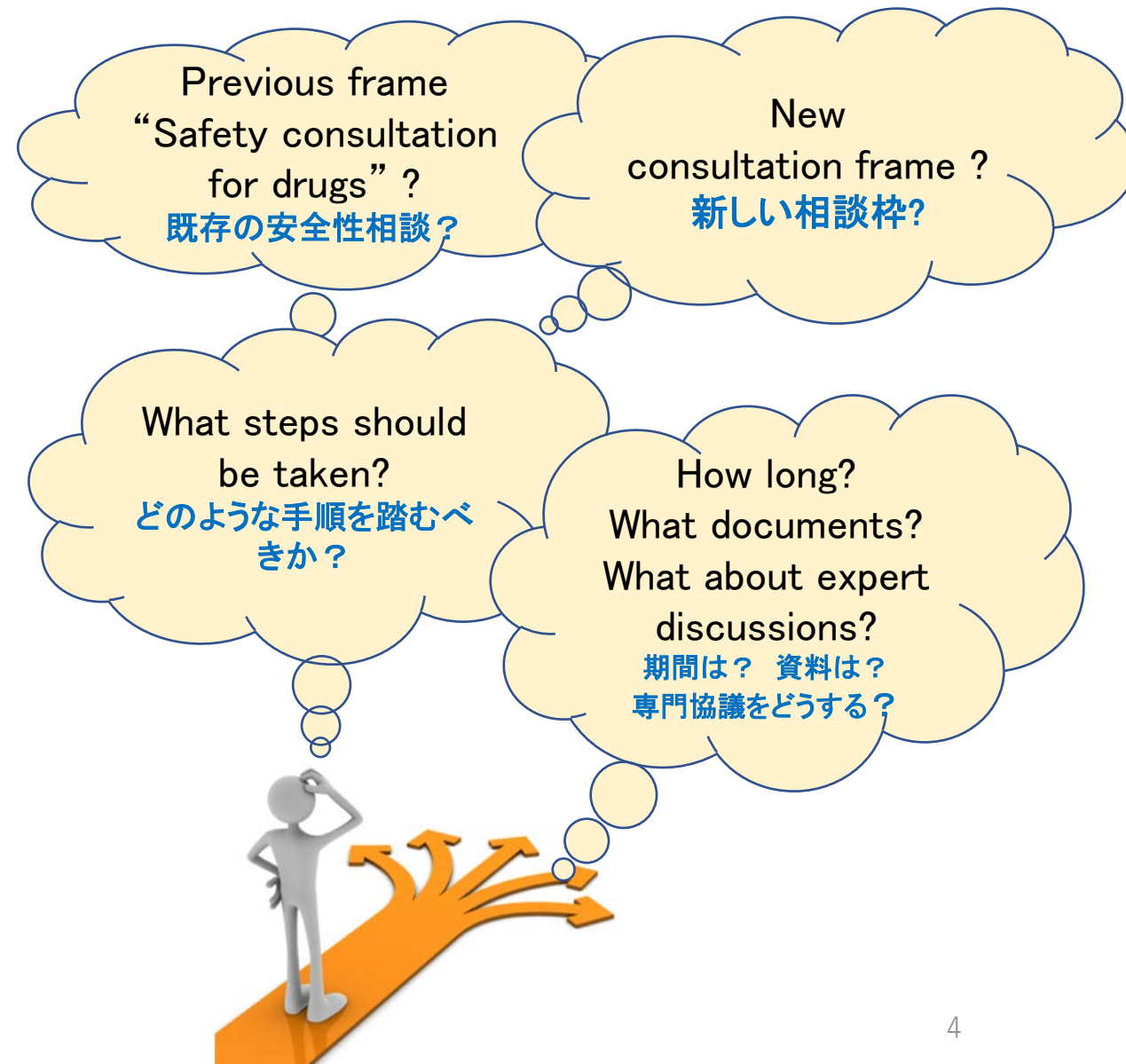
# Background

- In Japan, “Guidelines for Carcinogenicity Studies of Drugs” (PMSB/ELD Notification No.0310-1 dated March 10, 2023), which includes revisions to the ICH S1B (R1) guideline, was issued on March 10, 2023, and reached Step 5.
- **今般、本邦でも、ICH S1B(R1)ガイドラインの改定内容を含む「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」(薬生審査発0310第1号)が2023年3月10日に発出されStep 5に到達した。**



# Background

- In parallel with the work related to the implementation of the ICH S1B(R1) guideline in Japan, we repeatedly considered about establishing consultations under the newly framework to discuss the potential exemption of carcinogenicity study based on the ICH S1B(R1) guideline.
- 機構は、本邦でのICH S1B(R1)ガイドラインの実装に係る作業と並行して、ICH S1B(R1)ガイドラインに基づきがん原性試験の免除の可否を議論するための相談枠の新設について検討。



# Background

- Finally revised procedures of consultation on March 10, 2023, the same day as the issuing of above guideline, and newly established Safety consultation for drugs (consultation regarding the ICH S1B(R1) Guideline).
- 上記の改定されたがん原性ガイドラインの発出と同じ日の2023年3月10日に、対面助言実施要綱を改正し、「医薬品安全性相談(ICH S1B(R1)ガイドラインに係る相談)」を新設。



March 10, 2023

安全対策業務 健康被害救済業務 レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方 国際活動 (ICH-IMDRF等)

このページをよくみるページ一覧に追加する 本文のみ印刷する

ホーム > 審査関連業務 > 相談業務 > 対面助言・事前面談(治験相談・簡易相談)等 > 医薬品・医薬部外品 > 医薬品安全性相談(ICH S1B(R1)ガイドラインに係る相談)

## 医薬品安全性相談(ICH S1B(R1)ガイドラインに係る相談)

### 1. 日程調整依頼書受付日等の予定について

<日程調整依頼書受付日及び機構から相談申込者への日程連絡日>

- 2023年5月、2024年1月に日程調整依頼書を受付し、当該対象月の前半に対面助言を実施する場合、通常より日程のご案内～申込書提出期限及び資料搬入日までの期間が短くなりますので予めご留意ください(下表\*印)。
- 機構から相談申込者への日程連絡日は、状況により遅れることがありますので、ご了承ください。
- 下表の予定は、改訂されることがあります。対面助言の日程調整依頼をする際には、HPにて最新の予定をご確認ください。

2023年3月時点の予定

対面助言実施予定月	日程調整依頼書受付日 ※午前10時～午後4時(厳守)	機構から相談申込者への日程 連絡日
2023年8月実施分	2023年4月4日(火)	2023年4月10日(月)
9月実施分	5月9日(火)*	5月15日(月)*
10月実施分	6月1日(木)	6月7日(水)

(<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0117.html>)

# Purpose and Today's contents

- Today, we will show an overview of the newly established “Safety consultation for drugs (consultation regarding the ICH S1B(R1) Guideline)” and consideration points when conducting it and applying for approval.
- 本日は、本邦において新設された医薬品安全性相談(ICH S1B(R1)ガイドラインに係る相談)の概要、当該相談及び承認申請時の留意事項を述べたい。

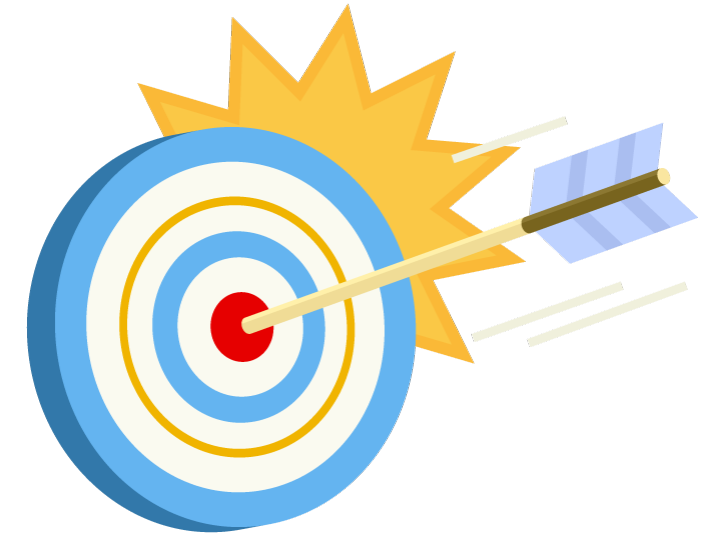
“ Safety consultation for drugs (consultation regarding the ICH S1B(R1) Guideline)”

- ✓ Outline of S1B (R1) consultation (S1B(R1)相談の概要)
- ✓ Considerations of S1B (R1) consultation (S1B(R1)相談の留意事項)
- ✓ Take home messages (Take home messages)

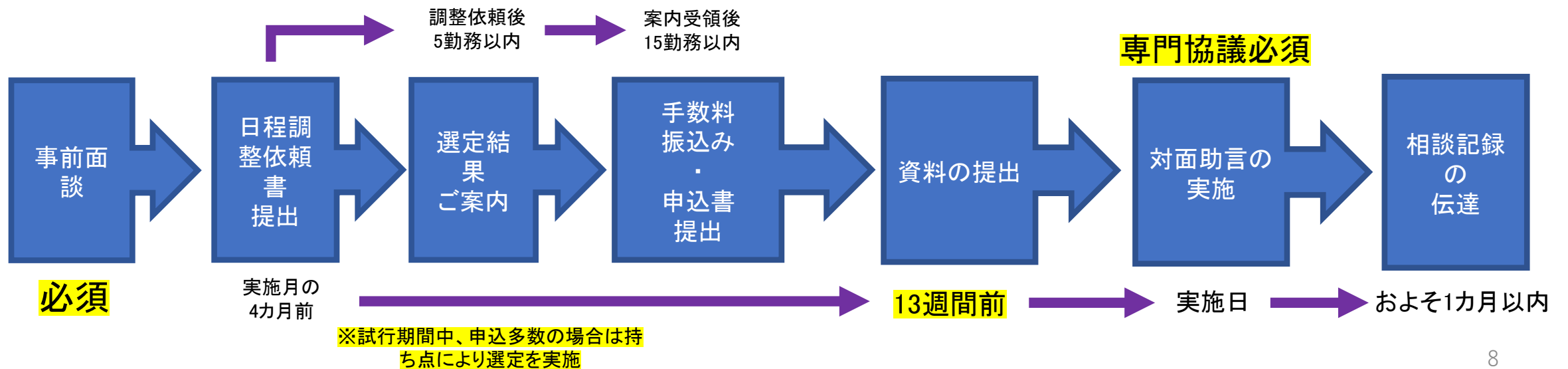
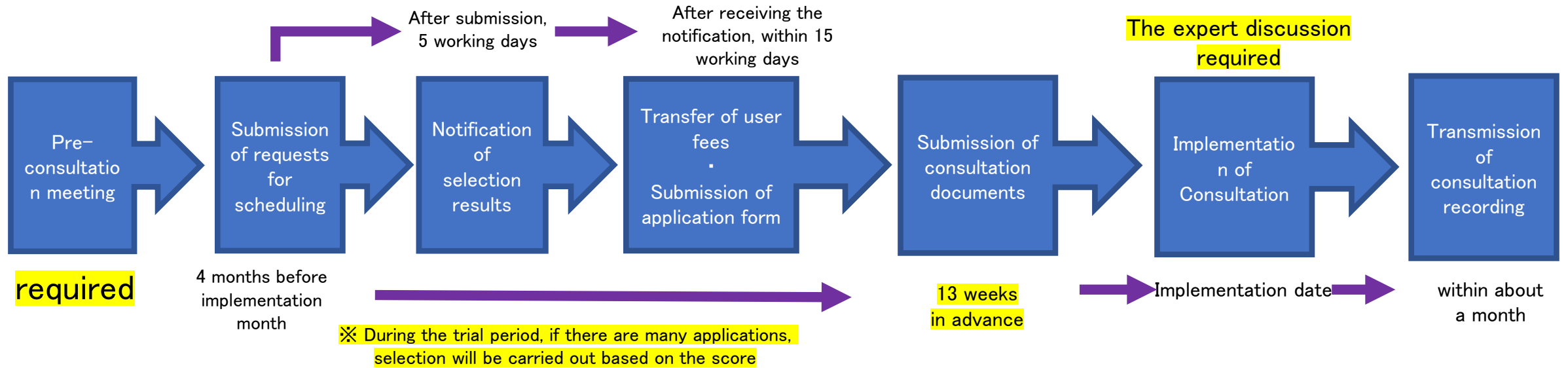


# Scope of S1B(R1) consultation

- This consultation applies to all pharmaceuticals that need carcinogenicity testing as described in S1A
  - For biotechnology-derived pharmaceuticals, refer to S6(R1)
- 
- ICH S1Aに基づく、がん原性試験を必要とするすべての医薬品を対象
  - なお、バイオテクノロジー応用医薬品のがん原性評価については、S6(R1)を参照の上、がん原性試験の実施の可否を検討し、必要に応じて相談の申込みを検討してください。

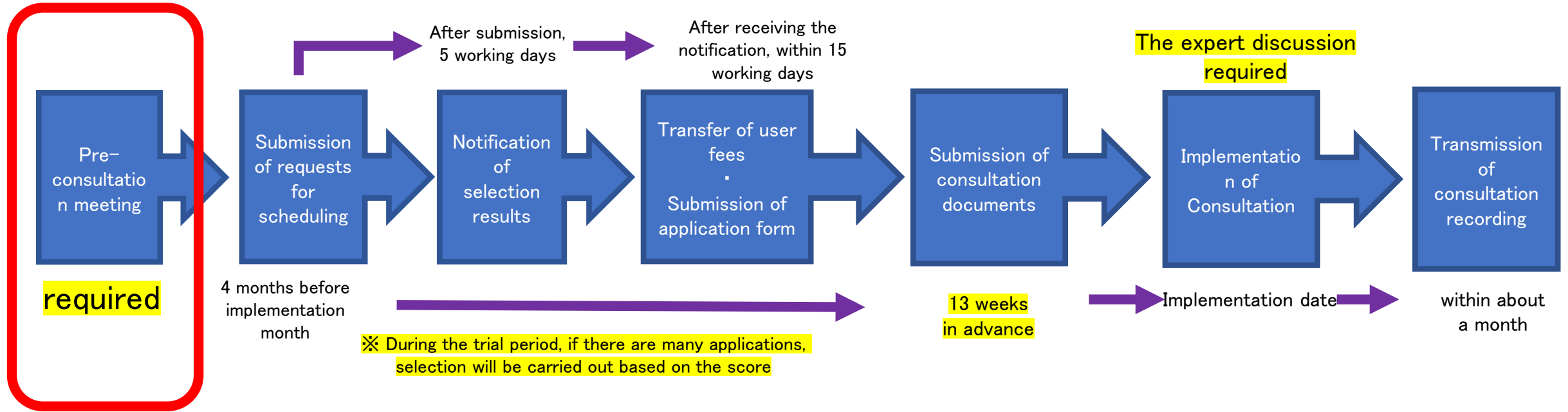


# Flow of S1B(R1) consultation





# Flow of S1B(R1) consultation



事前面談

Pre-consultation meetings

## Pre-consultation meetings

At Pre-consultation meetings, we will discuss the applicability of S1B(R1) consultation, the contents of the documents to be submitted, the validity of the consultation application, the scheduled time of consultation, etc.

### (事前面談)

事前面談では、本相談の該当性、提出資料の内容、相談申込みの妥当性、相談実施予定時期等について、打ち合わせを行います。

- **Pre-consultation meeting is required** if the applicant wishes to implement S1B(R1) consultation.
- Based on the documents submitted at Pre-consultation meeting and the issues summarized at Pre-consultation meeting, we will guide the applicant to apply for S1B (R1) consultation if it is determined that the applicant can apply for this consultation.

S1B(R1)相談の実施を希望する場合は、**事前面談は必須**です。

事前面談で提出された資料及び事前面談での論点整理を踏まえ、本相談の申し込みが可能と判断されたものについて、S1B(R1)相談の申込みを案内します。

Required



必須



必要な情報がそろっているか？

Does an applicant have all the necessary information?

相談区分は妥当か？

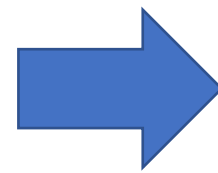
Is the consultation category appropriate?

論点整理

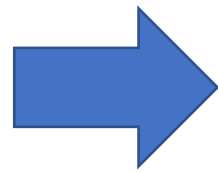
Organize the issues

相談実施予定時期は？

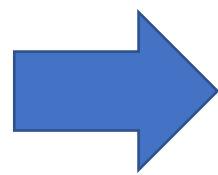
When should the consultation be conducted?



本相談の申し込みが可能と判断された場合、S1B(R1)相談の申し込みを案内  
If it is judged that it is possible to apply for S1B(R1) consultation, we will guide applicant to apply for the consultation.



相談区分が不適と判断された場合、他の相談区分での申し込みを指示  
If the consultation category is determined to be inappropriate, we will instruct the applicant to apply for another consultation category.



重要な成績が不足する場合は、成績取得後に改めて申し込むよう、指示  
If important results are missing, we will instruct applicant to apply again after obtaining the results.

## Documents submitted at Pre-consultation meetings

- We recommend an applicant to submit the consultation documents (draft) shown in the implementation guidelines.
- However, if it is difficult, a summary (including supplementary explanation of the summary) is acceptable.
- Since it will be decided whether or not it is possible to discuss in S1B (R1) consultation, please explain the outline of the WoE evaluation while supplementing it with the results and evidences for each element of WoE.

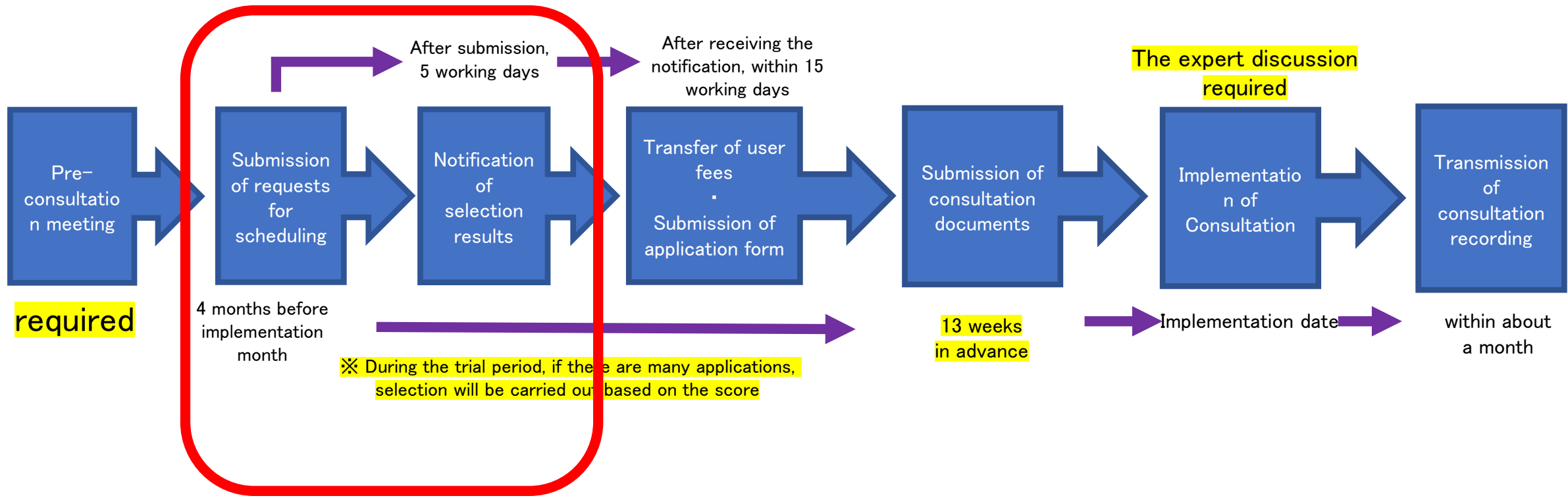
### 事前面談時の提出資料

- 事前面談では、**実施要綱に示す相談資料(案)を提出することを推奨**します。
- **ただし、困難な場合は概略(概略の補足説明を含む)でも可**です。
- S1B(R1)相談において議論可能か否かを判断することになるため、WoEの各要素の成績や根拠で補足しながら、説明するようにしてください。

Later, I will explain the items that should be included in the contents at the time of the formal consultation.

後ほど、本番の相談時に資料中に含めてほしい事項を説明します。





日程調整依頼書の提出  
Submission of requests for scheduling

選定結果の案内  
Notification of selection results

<p><b>日程調整依頼書の提出</b> Submission of requests for scheduling</p>	<p><b>1) 通常の対面助言 (Normal consultation)</b></p>	<p><b>2) 優先的に行う対面助言 (Priority consultation)</b></p>
<p><b>① 該当品目</b> Applicable products</p>	<p><b>優先対面助言品目以外の品目*</b> Products other than priority consultation products</p>	<p><b>優先対面助言品目に指定された医薬品*のうち対面助言の優先的な取扱いを希望する品目</b> *: 先駆け審査指定医薬品、希少疾病用医薬品に指定された医薬品並びに特定用途医薬品に指定された医薬品を含む Among products designated as priority consultation advice products*, products for which consultations are requested preferentially *: Including products designated as SAKIGAKE designation drugs, orphan drug and specific use drugs</p>
<p><b>② 申込日</b> Application date</p>	<p><b>毎月の指定の日に申込み可</b> Applications can be made on the specified date of each month</p>	<p><b>随時申込み可</b> Application possible at any time</p>

\*：保健衛生の観点から迅速に対応する必要がある場合等、対面助言を適時適切に行う必要があると機構が判断した場合には、＜試行的取り組み＞とは別に対面助言の日程調整を行うことがありますので、必要に応じて事前面談等により確認してください。

If we determine that it is necessary to respond promptly from the perspective of health and hygiene, scheduling for S1B(R1) consultation may be adjusted separately from ‘trial efforts’.

## < 日程調整依頼書受付日及び機構から相談申込者への日程連絡日 >

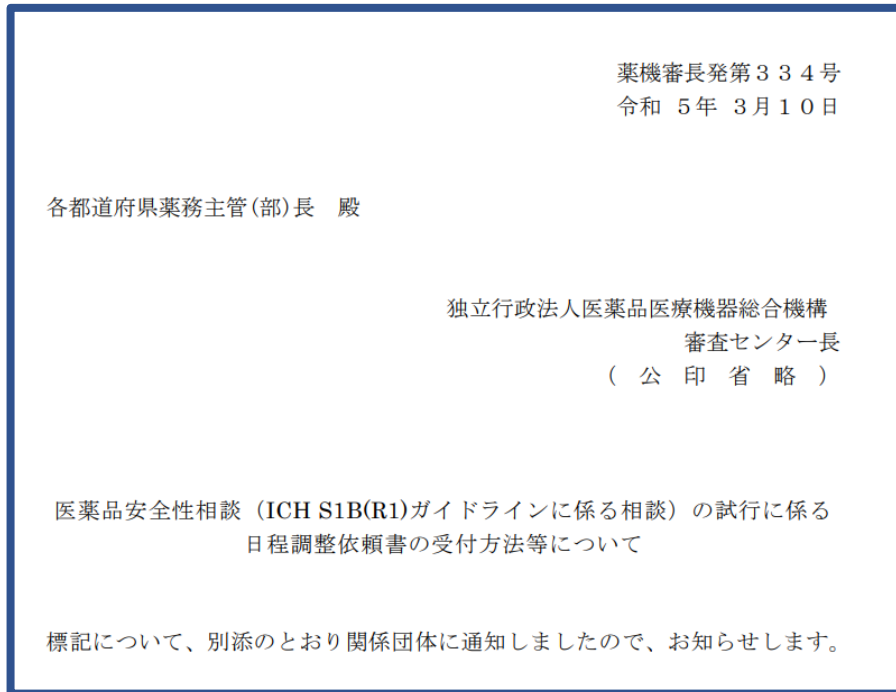
2023年3月時点の予定

対面助言実施予定月	日程調整依頼書受付日 ※午前10時～午後4時(厳守)	機構から相談申込者への日程 連絡日
2023年8月実施分	2023年4月4日(火)	2023年4月10日(月)
9月実施分	5月9日(火) *	5月15日(月) *
10月実施分	6月1日(木)	6月7日(水)
11月実施分	7月4日(火)	7月10日(月)
12月実施分	8月1日(火)	8月7日(月)
2024年1月実施分	2023年9月1日(金)	2023年9月7日(木)
2月実施分	10月3日(火)	10月10日(火)
3月実施分	11月1日(水)	11月8日(水)
4月実施分	12月1日(金)	12月7日(木)
5月実施分	2024年1月10日(水) *	2024年1月16日(火) *

	1) 通常の対面助言 (Normal consultation)	2) 優先的に行う対面助言 (Priority consultation)
試行的取り組み ③ Trial efforts	以下、参照 See below	対象外 Not applicable

< 試行的取り組み >

< Trial efforts regarding applications >



S1B(R1)相談は、当面の間、以下の受付方法を試行的に実施

- ✓ 各相談実施月につき1社あたり1件まで
- ✓ 原則として、各分野において1月あたり相談1件に対応
- ✓ 試行期間中、申込多数の場合は持ち点により選定

For the time being, the following reception methods will be implemented.

- ✓ Up to 1 consultation per 1 company in a month
- ✓ In principle, one consultation is handled per month in each field of review office.
- ✓ During the trial period, if there are many applications, selection will be based on provided points

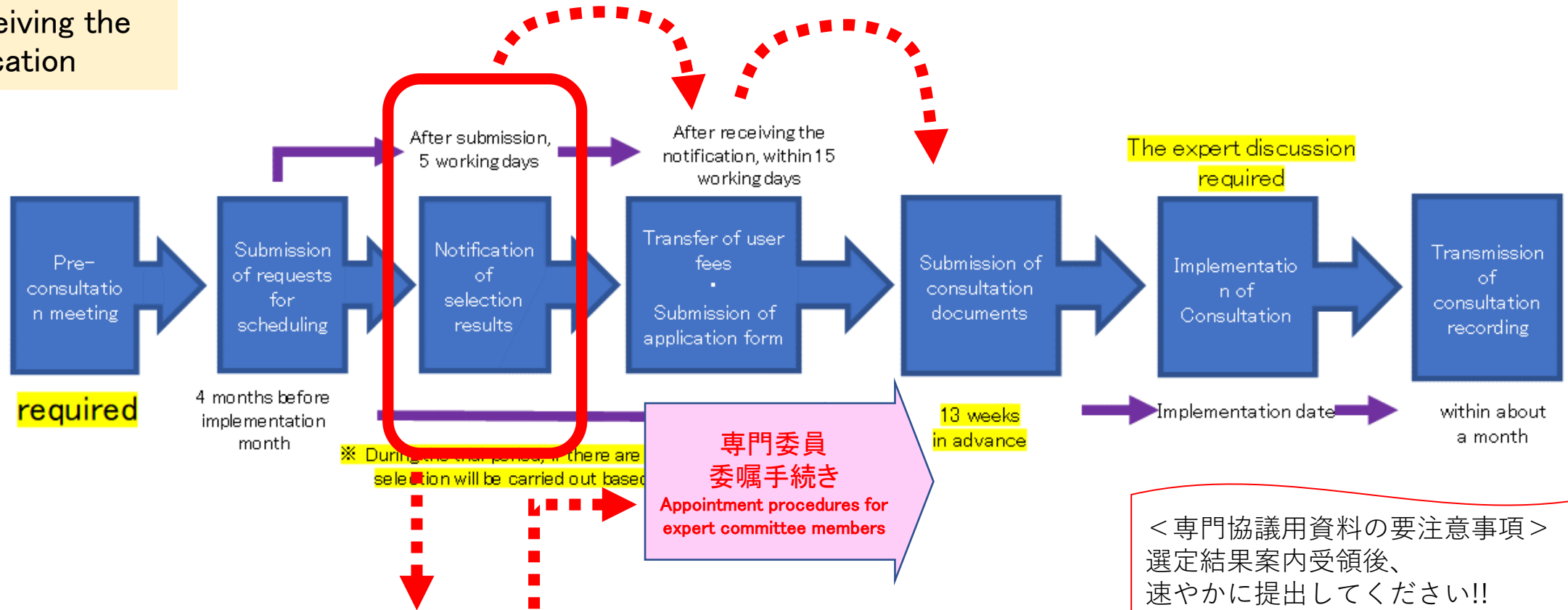


## 選定結果の案内 受領後

After receiving the notification

手数料振込み・申込書提出 (Transfer of user fees · Submission of application form)

相談資料の提出 (Submission of consultation documents)



## 専門協議用資料の提出 (Submission of documents for the expert discussions)

- ・ 相談資料作成関与委員リスト
- ・ 申請予定品目の競合品目リスト及びその関与委員リスト

< 専門協議用資料の要注意事項 >  
 選定結果案内受領後、  
 速やかに提出してください!!  
 Please submit the documents as soon as possible after receiving the notification of the selection results !!

### <専門協議について>

- ✓ S1B(R1)相談では専門協議を実施するため、専門協議用資料の提出が必要になります。
- ✓ 提示すべき委員や品目がない場合でも、該当しない旨を記した資料を提出してください。
- ✓ 専門協議用資料が提出いただけない場合、専門委員への依頼手続きを行うことができず、S1B(R1)相談のタイムスケジュールに影響を与えることになるため、選定結果の案内受領後に、速やかに提出するようにしてください。

### <Regarding the Expert Discussion>

- ✓ For S1B(R1) consultations, Expert Discussion will be held, so it is necessary to submit documents for it.
- ✓ Even if there is no person or item to be presented, please submit a document stating that it is not applicable.
- ✓ If the applicant does not submit the documents for the Expert Discussion, we will not be able to make requests to the expert advisors, which will have an impact on the time schedule for S1B(R1) consultations. So, please submit the documents as soon as possible after receiving the notification of the selection results.



## <相談資料の構成(例)>

<Composition of consultation documents (example)>

<b>本文</b> Text	背景情報及び経緯	Background information and history
	非臨床成績概要	Summary of non-clinical results
	臨床成績概要	Summary of clinical results
	WoEアプローチの要約	Summary of WoE approach
	WoEアプローチに関する各要素の成績及びその解釈並びに考察	The results of each element related to the WoE approach, their interpretation and considerations
	結論	Conclusion

## 添付資料

## Attachments

参考文献

References

治験薬概要書

Investigator Brochure

海外規制当局関連資料

Materials related to foreign regulatory authorities

## 背景情報及び経緯

Background information and history

(例えば…)

- ✓ 開発品の化学名と化学構造
- ✓ 対象疾患の概要、治療選択肢、医療上の必要性、臨床的位置づけ…
- ✓ 開発の経緯

(for example…)

- ✓ Name and structure of the product under development
- ✓ Overview of target diseases, treatment options, medical necessity, clinical positioning…
- ✓ History of development

背景情報について過去の相談資料に記載されていることから、ICH S1B(R1)ガイドラインに係る内容のみしか記載していないケースがある。専門協議時に過去の相談資料は添付できないので、例示したような背景情報を相談資料中に記載してください。

Since the background information is described in the past consultation documents, there are cases where only the contents related to ICH S1B(R1) guideline are presented. Since past consultation documents cannot be attached at the time of the Expert Discussion, please include the example during the consultation as a background information.

## WoEアプローチの要約

Summary of WoE approach

## WoEアプローチに関する各要素の成績概要及びその解釈を示した資料

Documents outlining the results of each element related to the WoE approach and their interpretation

## 上記相談資料の根拠となる資料(最終報告書、公表文献・情報、同様の作用機序を有する医薬品等のがん原性試験成績の有無に関する知見、その他説明に資する資料等)

Documents that serve as the basis for the above consultation documents (final reports, published literature/information, findings regarding the presence or absence of carcinogenicity test results for drugs with similar mechanisms of action, and other documents that contribute to explanations, etc.)

S1B(R1)相談にあたり、反復投与毒性試験は、特にラット6カ月試験の病理成績が重要であるため、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。

✓ For S1B(R1) consultation, since the histopathological results of the 6-month study in rats are particularly important for repeated dose toxicity studies, please apply for S1B(R1) consultation after obtaining those results.

前向き評価で説明の不足が多かった以下の事項については特に留意してください。

In particular, please pay attention to the matters below that were often lacking in explanation in the CAD study.

- ✓ 薬理的な標的、作用、生物学特性に関する説明
- ✓ 副次的薬理作用に関する説明
- ✓ 同じ薬物クラスの他の化合物についての説明
- ✓ 懸念される病理組織学的所見についての考察
- ✓ げっ歯類特有の発現機序を支持する根拠
- ✓ 曝露マージン
- ✓ 代謝物に関する説明
- ✓ description of pharmacological target, action and biological properties
- ✓ description of secondary pharmacological effects
- ✓ description of other compounds in the same drug class
- ✓ discussion of Concerning Histopathological Findings
- ✓ evidence supporting a rodent-specific mechanism of expression
- ✓ exposure margin
- ✓ description of metabolites

- ✓ 予定している承認用法・用量における有効成分の全身曝露量(C<sub>max</sub>、AUC等)と主要な毒性試験における各投与量(無毒性量及び最高用量を含む)投与時の全身曝露量(C<sub>max</sub>、AUC等)を比較した一覧表。
- ✓ 代謝物に懸念があるのか言及し、懸念がある場合には、代謝物の全身曝露量を比較した一覧表。
- ✓ 最新の治験薬概要書
- ✓ 海外規制当局におけるICH S1B(R1)に基づくラットがん原性試験の免除に関する判断結果及び判断の根拠となった提出資料(該当する場合に限る。)
- ✓ Table comparing systemic exposure (C<sub>max</sub>, AUC, etc.) of the active ingredient at the planned approved dosage and administration and at each dose (including no adverse effect level and the highest dose) in major toxicity studies.
- ✓ Tables whether there is a concern for the metabolite and, if there is a concern, comparing the systemic exposure of the metabolite.
- ✓ Latest Investigator Brochure
- ✓ Judgment results of foreign regulatory authorities regarding exclusion of rat carcinogenicity study based on ICH S1B(R1) and submitted documents on which the judgment was based (only if applicable)

## <実施要項>

- ✓ 実施要綱にも、相談資料中に盛り込んでほしい内容を記載しているので、参考にしてください。

## <The implementation guideline >

- ✓ The implementation guideline also describes the content that should be included in the consultation materials, so please refer to it.

(別添 1 - 2)

対面助言のうち、医薬品安全性相談 (ICH S1B(R1)ガイドラインに係る相談) に関する実施要綱

### 9. 相談資料に盛り込む内容

資料に盛り込む内容は、以下の情報を含めてください。

- ICH S1B(R1)ガイドラインに係る相談の実施に至った経緯及び背景情報並びに Weight of Evidence アプローチに関する各要素の成績概要及びその解釈を示した資料 (邦文とする。なお、邦文の資料に加え、英文の資料が提出可能である場合には、英文資料も提出すること。)
- 予定している承認用法・用量における有効成分の全身曝露量 (Cmax、AUC 等) と主要な毒性試験における各投与量 (無毒性量及び最高用量を含む) 投与時の全身曝露量 (Cmax、AUC 等) を比較した一覧表。代謝物に懸念がある場合には、代謝物の全身曝露量を比較した一覧表 (治験薬概要書等に該当する一覧表が記載されている場合は、それに替えることができる。)
- 上記相談資料の根拠となる資料 (最終報告書、公表文献・情報、同様の作用機序を有する医薬品等のがん原性試験成績の有無に関する知見、その他説明に資する資料等)
- 最新の治験薬概要書
- 海外規制当局における ICH S1B(R1)に基づくラットがん原性試験の免除に関する判断結果及び判断の根拠となった提出資料 (該当する場合に限る。)



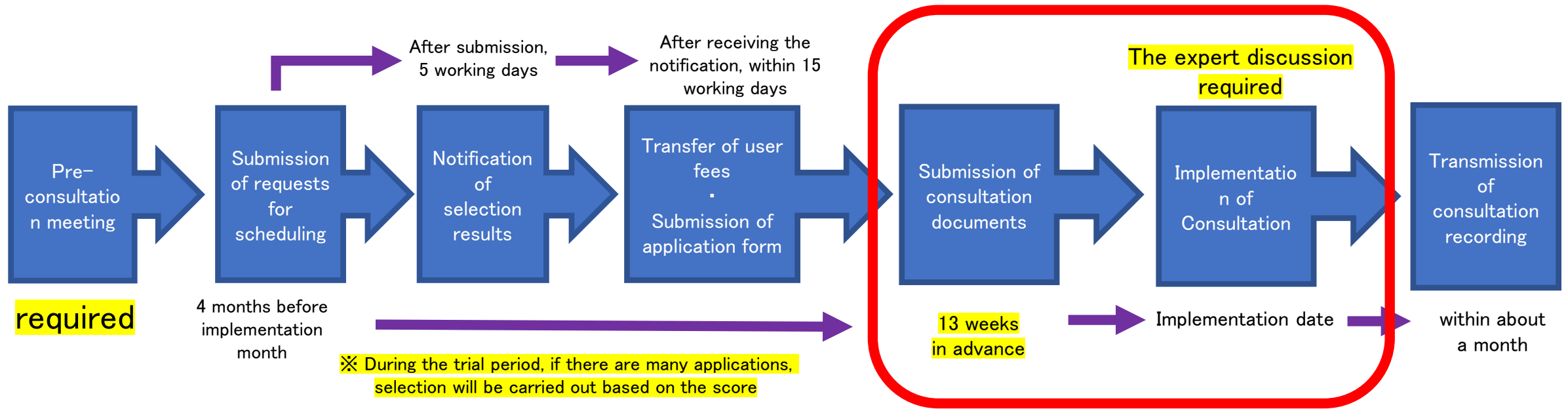
相談資料中での考察において、何に基づくのかが明確でない場合があるので、説明文中で公表論文や最終報告書を引用した上で、説明するようにしてください。  
懸念される所見が存在する場合には、特に詳細に説明してください。

In some cases, it is not clear what the consideration in the consultation documents is based on, so please cite published papers and final reports in the explanation and please describe them. If there are any findings of concern, please describe them in particular detail.

ラット6カ月反復投与毒性試験については、各用量の安全域の他に、ICH M3(R2)ガイドラインに基づく最高用量の設定理由も説明してください（×50？、MTD？、MFD？、曝露の飽和が起こる用量等）。

Regarding the 6-month repeated dose toxicity study in rats, please explain the rationale for setting the highest dose based on the ICH M3 (R2) guideline in addition to the safety margin for each dose.

# S1B(R1) consultation: Time Schedule



<参考> 凡そのタイムスケジュールは以下のとおり (The approximate time schedule is as follows)

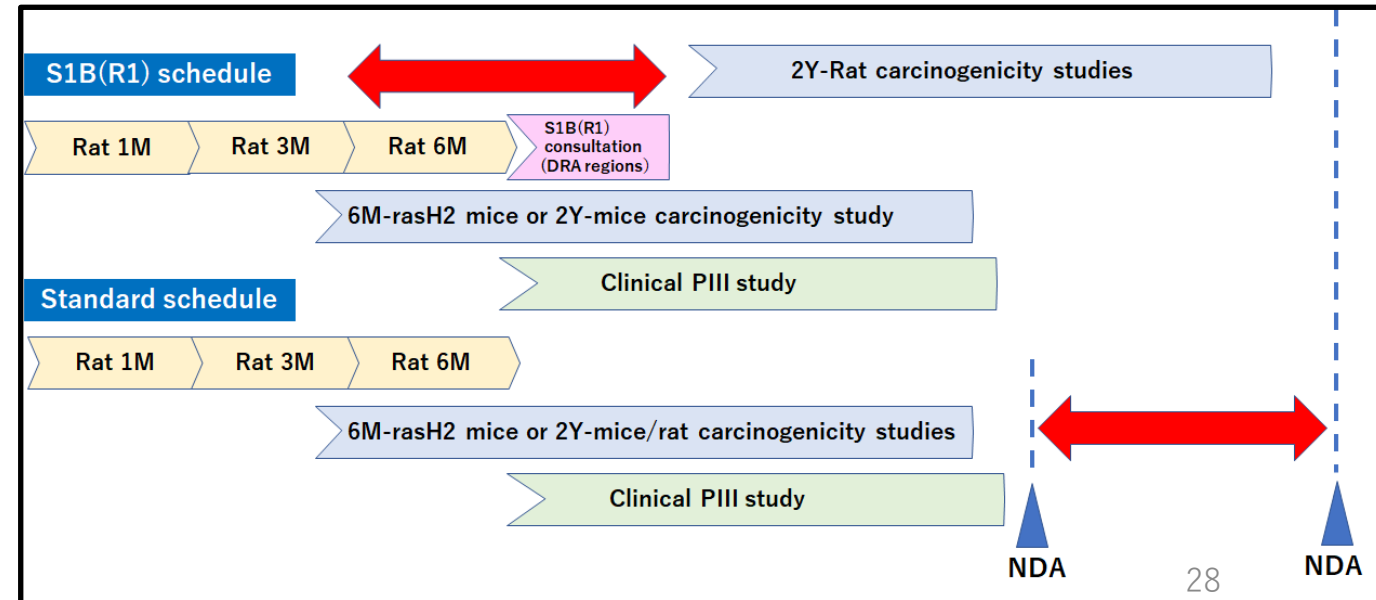
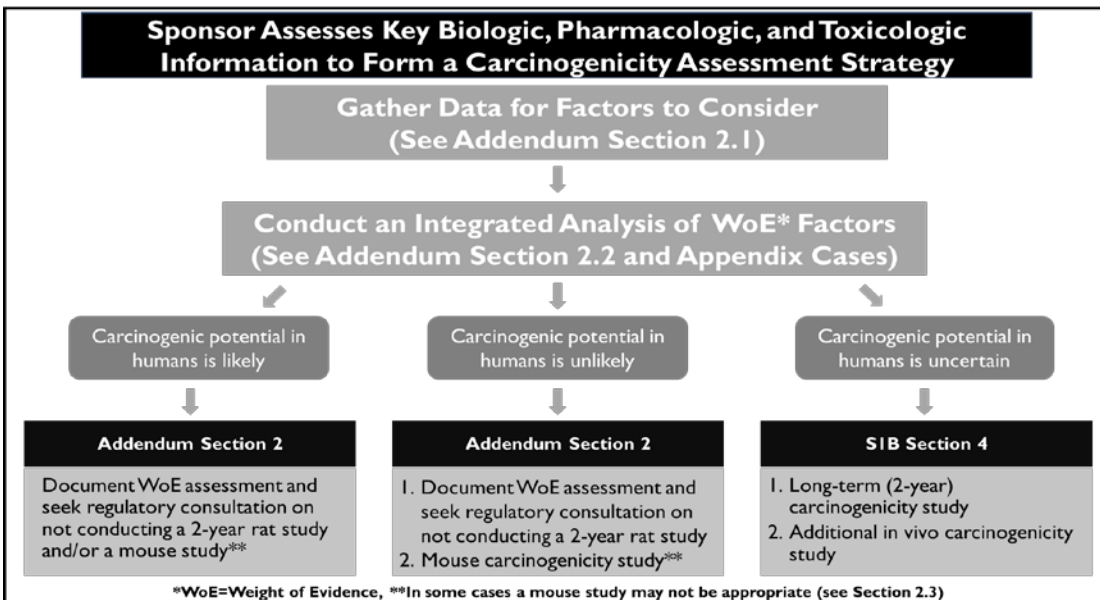
Week 0	相談資料提出 (Submission of consultation documents)	
Week 5~6前後 (Around week 5-6)	照会事項送付 (Sending of inquiries)	回答期間は1週間前後 (The response period is around one week)
Week 9~10前後 (Around week 9-10)	機構意見送付 (Sending of opinion by PMDA)	回答期間は1週間前後 (The response period is around one week)

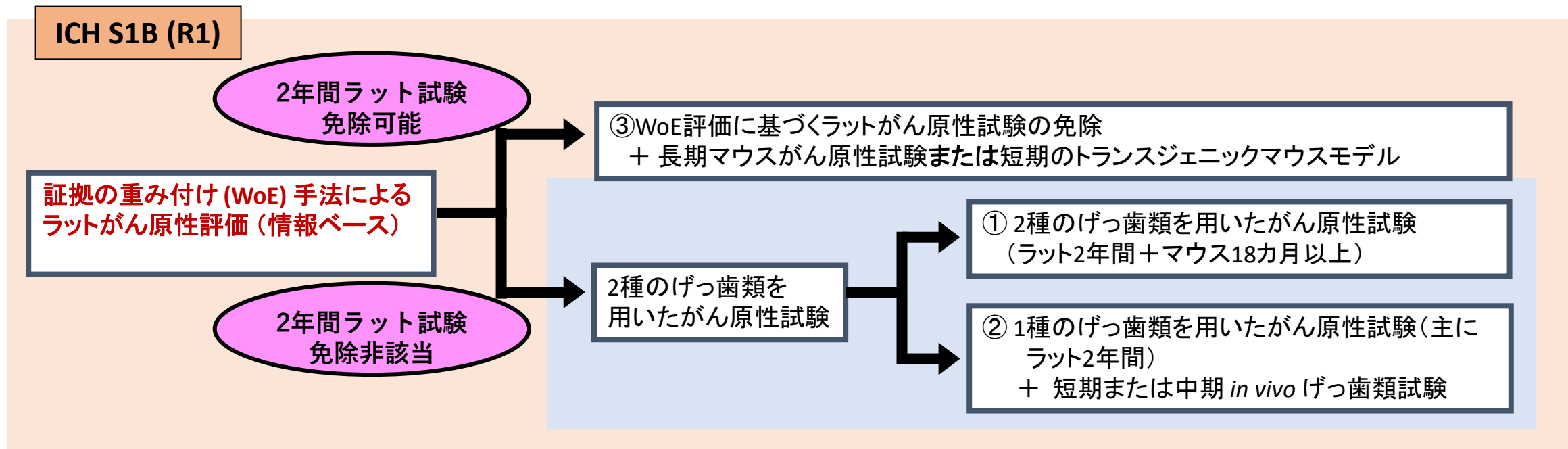
- S1B(R1)相談をスムーズに進める上で、
  - ✓ 助言を希望する時期を考慮して、余裕をもって事前面談(必須)を申し込むようにしてください。
  - ✓ 事前面談(必須)では、精度の高い資料を提出いただければ、課題や論点が抽出しやすくなるため、S1B(R1)相談の申込みをスムーズに案内できると考えます。
- Please keep in mind the following points to facilitate the S1B(R1) consultation.
  - ✓ Apply for pre-consultation meeting (required) well in advance, taking into consideration when an applicant wishes to have an advice.
  - ✓ In pre-consultation meeting (required), please submit highly accurate documents, because it would allow regulators to extract issues and points of discussion and smoothly guide applicant to apply for S1B (R1) consultation.
- S1B(R1)相談にあたり、必要な成績、情報、説明が充足であるかについて、特に留意してください。
  - ✓ When applying for S1B(R1) consultation, please keep in mind whether the required results, information and explanations are sufficient.

- ラットがん原性試験について、企業が、標準的戦略、S1B(R1)戦略のいずれを選択するか  
の意思決定は非常に大事と考えます。

企業におかれましては、判断時期に存在する成績を十分に検討した上で、  
いずれの戦略を選択するのかを決定するようにしてください。

- Regarding rat carcinogenicity study, we think it is very important for applicants to decide which of the standard strategy or S1B(R1) strategy will be chosen. Applicants should carefully consider the results and findings that exist at the time of judgment and decide which strategy to choose.





- WoE評価に基づくラットがん原性試験の免除に係る資料は、「Module 4.2.3.4, Rodent Carcinogenicity」に格納
- CTD2.6.6にWoE評価の概略、CTD2.6.7にWoE評価に基づきラットがん原性試験を免除可能と判断し、ラットがん原性試験は実施していないことを記載。その他に、必要に応じて必要な成績を適切な箇所に記載
- Documents related to exemption from rat carcinogenicity studies based on WoE evaluation are placed in “Module 4.2.3.4, Rodent Carcinogenicity”
- Please describe the outline of the WoE evaluation in CTD2.6.6, and described in CTD 2.6.7 that the rat carcinogenicity test was waived based on the WoE evaluation, and the rat carcinogenicity test was not conducted. Besides, please describe the required results in appropriate places as needed.

ご清聴ありがとうございました！

Thank you for your attention !