

ICHの紹介と最近の動き

安全性トピックを中心に
(日米EU医薬品規制調和国際会議)

医薬品医療機器総合機構
小野寺博志



<http://www.ich.org/>

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

日米EU医薬品規制調和国際会議

【目的】

各地域の規制当局(日本では厚生労働省)による新薬承認
審査の基準を国際的に統一し、医薬品の特性を検討するた
めの非臨床試験・臨床試験の実施方法やルール、提出書類
のフォーマットなどを標準化することにより、製薬企業による
各種試験の不必要な繰り返しを防いで医薬品開発・承認申
請の非効率を減らし、結果としてよりよい医薬品をより早く患
者のもとへ届けること。

http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

日米EU医薬品規制調和国際会議 【経過と今後の課題】

- 1990年創設、来年25周年を迎える
- 技術的ガイドラインの作成
- 医薬品の品質・有効性・安全性に関する世界基準

- 産業界と規制側の共通認識
- 各地域で共通の基準化

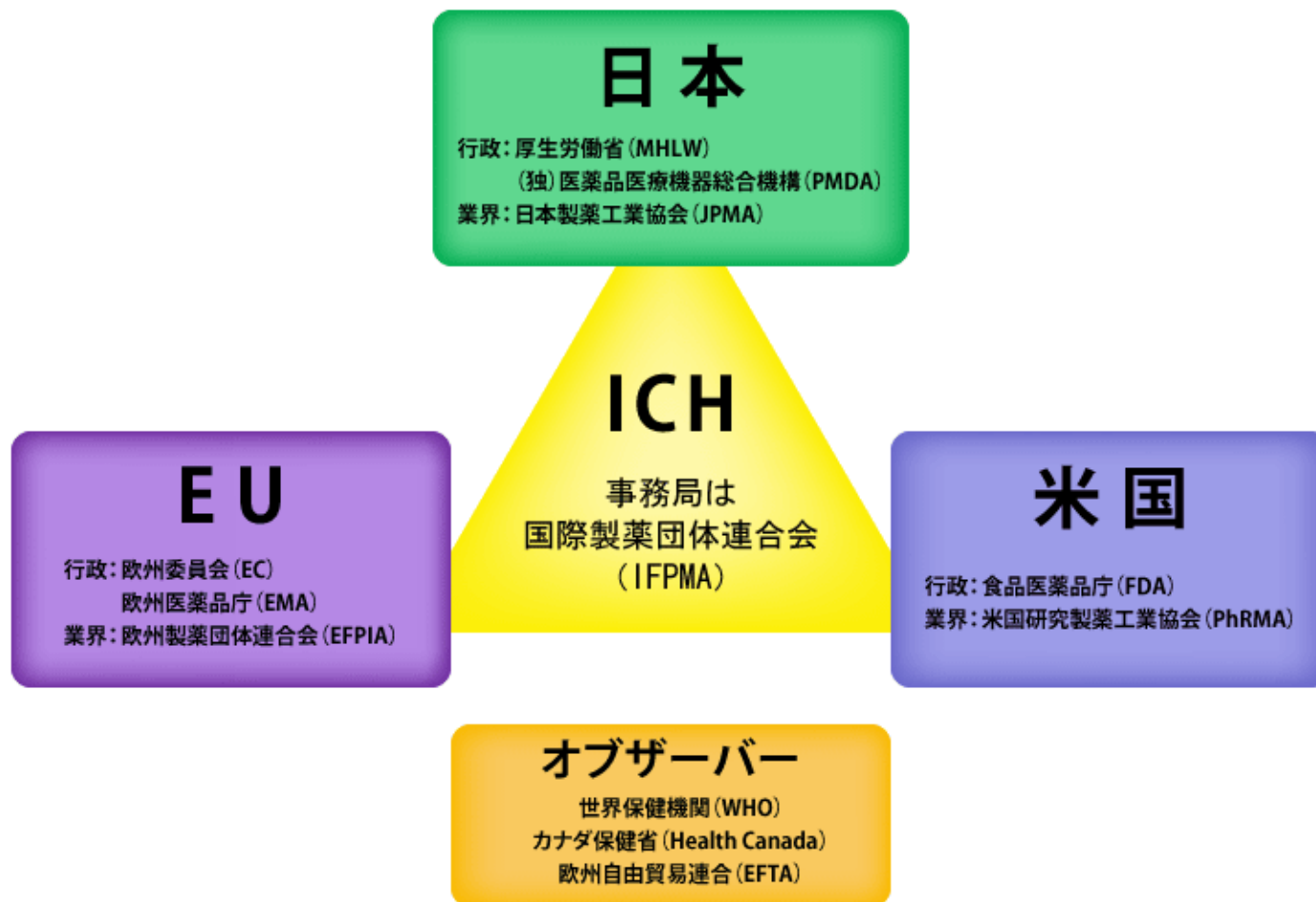


- ICH内でのトレーニング
- ICH加盟国外へ説明・教育
- EWG専門家を非ICH国から受け入れ
- トピックの二極分化(先端科学と品質)

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for

Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

日米EU医薬品規制調和国際会議 【組織】



International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

日米EU医薬品規制調和国際会議 【組織内部】



#Medical Dictionary for Regulatory Activities

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

日米EU医薬品規制調和国際会議 【運営・役割】

- 6極からの代表者で構成される運営委員会 (Steering Committee: SC) では、トピックの進行管理やガイドラインの最終決定を含めた管理・運営を行う。
- SCで承認された協議テーマ (トピック) ごとに、専門家が専門家作業部会 (Expert Working Group: EWG) で協議し、ガイドライン案の作成作業を行う。

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for
Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

日米EU医薬品規制調和国際会議
【ガイドラインの領域】

1. Quality: 品質に関するガイドライン
2. Efficacy: 有効性: 臨床に関するガイドライン
3. Safety: 安全性: 非臨床に関するガイドライン
4. Multidisciplinary : 複合領域: 品質・有効性・安全性の複数の領域にまたがるガイドライン



日米EU医薬品規制調和国際会議 【調和までのプロセス】

ステップ1:

- 新しい調和ガイドラインを作成する提案(concept paper、)
- 運営委員会(SC)による新トピック承認後、専門家作業部会(EWG)が設置
- EWGによるガイドライン案の作成開始

ステップ2: EWGによるガイドライン案の運営委員会(SC)による承認

ステップ3:

- ICHの各地域でガイドライン案の公表とパブリックコメントの収集
- 専門家作業部会で協議が行われ、ガイドライン案の修正

ステップ4: ガイドライン案のSCの規制当局代表者による採択

ステップ5: 各地域において、それぞれの手続きに従ったガイドラインの発出

-
- ✓ 既存のICHガイドラインについても、科学技術の進歩の反映やガイダンス追加の必要がある場合には、改訂やQ&Aの作成などが行われる。

Quality

品質に関するガイドライン: Q1 to Q10

- 安定性
- 分析バリデーション
- 不純物
- 薬局方
- 生物薬品の品質
- 規格および試験方法
- GMP (医薬品の製造管理および品質管理に関する基準)
- 製剤開発
- 品質リスクマネジメント
- 品質システム

Efficacy 有効性

臨床に関するガイドライン: E1 to E16

- 臨床上の安全性 (E1～E2)
- 治験報告書 (E3)
- 用量一反応試験 (E4)
- 民族的要因 (E5)
- GCP (医薬品の臨床試験の実施の基準) (E6)
- 臨床試験 (E7～E11)
- ゲノム薬理学 (E15～E16)
- 臨床評価 (E12, E14)

Safety 安全性

非臨床に関するガイドライン: S1 to S9 - 1

● がん原性試験(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 1997.4.14
- 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 1998.7.9
- S1C(R2) S1C(R2)に基づき改訂されたがん原性試験ガイドライン 2008.11.27

● 遺伝毒性試験(S2)

- S2A 医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目に関するガイダンス 1996.7.2
- S2B 「遺伝毒性試験: 医薬品の遺伝毒性試験の標準的組合せ」1998.7.9
- S2(R1) 「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンスについて」2012.9.20

● トキシコキネティクスと薬物動態(S3)

- S3A トキシコキネティクス(毒性試験における全身的曝露の評価)に関するガイダンス 1996.7.2
- S3B 反復投与組織分布試験ガイダンス1996.7.2

● 毒性試験(S4)

- S4 医薬品毒性試験法ガイドラインの改正 ([1]単回投与毒性試験、[2]反復投与毒性試験) 1993.8.10
- S4A 医薬品毒性試験法ガイドラインの改正 ([2]反復投与毒性試験) / 動物を用いた慢性毒性試験の期間についてのガイドライン1999.4.5

Safety 安全性

非臨床に関するガイドライン:S1 to S9 - 2

- **生殖発生毒性試験(S5)**

- S5B 医薬品毒性試験 法ガイドラインの改定([3]生殖発生毒性試験) 1997.4.14
- S5B(M) 医薬品の生殖発生毒性試験についてのガイドラインの改正 2000.12.27

- **バイオテクノロジー応用医薬品(S6)**

- S6 バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価 2000.2.22
- S6(R1) バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価 2012.3.23

- **薬理試験(S7)**

- S7A 安全性薬理試験ガイドライン 2001.6.21
- S7B ヒト用医薬品の心室再分極遅延(QT間隔延長)の潜在的可能性に関する非臨床的評価 2009.10.23

- **免疫毒性試験(S8)**

- S8 医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン 2006.4.18

- **抗悪性腫瘍薬の非臨床評価(S9)**

- S9 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン2010.6.4

Multidisciplinary 複合領域

品質・安全性・有効性の複数の領域に関わる ガイドライン

- M1 ICH国際医薬用語集 1999.12.28
- M2 医薬品規制情報の伝送に関する電子的標準
(ESTRI : Electronic Standards for Transmission of Regulatory Information)
- M3(R2) 臨床試験のための非臨床試験の実施時期 2010.2.19
- M4 CTD(コモン・テクニカル・ドキュメント) 2009.7.7
- M8 eCTD(電子化コモン・テクニカル・ドキュメント) 2009.7.7

M7 「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中
DNA反応性(変異原性)不純物の評価 2013.3.6 **Step3**

最近合意された安全性 Guideline

S10 光安全性の評価

光安全性の評価 S10

Step4:

Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals

13 November 2013

Implementation: *Step 5*

EU: Adopted by CHMP, December 2013, issued as
EMA/CHMP/ICH/752211/2012

MHLW: 薬食審査発0521第1号

FDA: To be notified

H26.5.21現在

改訂作業中の安全性 Guideline

S1

ラットがん原性試験の要否について

がん原性試験の実施が必要なもの

- 6ヶ月以上継続して投与される医薬品
- 6ヶ月未満でも、期間において繰り返し使用される医薬品
- がん原性が懸念される場合
 - 遺伝毒性の成績から懸念される
 - 同種同効薬でヒトに関連するがん原性が知られている
 - 構造活性相関から遺伝毒性/がん原性が示唆される
 - 反復投与毒性試験等において前がん病変などがみられる
 - 未変化体、代謝物が長期間組織に停滞し、局所の変化/病変を引き起こす

がん原性試験の実施が不要なもの

- 遺伝毒性が陽性等で明らかに種を超えたがん原性リスクがあるもの
- 免疫抑制剤等長期に投与することでがん原性リスクが明らかなもの
- 動物で長期投与が困難な場合

結果が陽性

がん原性試験結果が陰性予測だから不要

前向きな検討(予測)開始

2年間ラットがん原性試験結果が判明
する前に予測

(WOE : weight of evidence)

【薬理作用】

【遺伝毒性】

【主にラット6カ月反復投与毒性試験にお
ける病理組織学的評価】

【ラット6カ月反復投与毒性試験における
安全域】

【代謝のプロファイル(ラットv.sヒト)】

【ホルモン攪乱作用】

【免疫抑制】

【特別な試験及び評価項目】

【非げっ歯類慢性毒性試験の結果】

【トランスジェニックマウス試験結果】

ヒトにおける発がんリスクのカテゴリー分類

【カテゴリー1】

ヒトにおいて発がん性がある可能性が高く、添付文書等で注意
2年間ラットがん原性試験の実施意義はない。**陽性**

【カテゴリー2】

薬理学的及び毒性学的データからは、ヒトに対する発がん性が予測
不能で、2年間ラットがん原性試験が必要(**従来**)。

【カテゴリー3a】

ラットで発がんするが機序が解明されヒトへの外挿性がないことが明ら
か、2年間ラットがん原性試験の実施意義はない。

【カテゴリー3b】

ラット及びヒトにおいて発がん性がない可能性が高いため、2年間ラッ
トがん原性試験は不要。**陰性**

現在前向き調査を実施中

約50試験くらいを収集、そのうち
カテゴリー「3」が20試験は必要



がん原性試験結果と予測結果の照合



今後の予定

Step 2 Nov. 2017

Step 4 Nov. 2018

ご静聴ありがとうございました。