

トピックス

ICH福岡会議(運営委員会、専門家/実施作業部会、国際協力委員会など)が2010年11月6日から11日にかけて福岡市で開催され、Q4Bガイドラインの付属書の1つ(付属書7)が、日本、米国およびEUの3極で調和したガイドラインになりました。

定例のICH(医薬品規制調和国際会議)の会合には、日米EUの産官6団体、世界保健機関などのオブザーバー3団体、ICH事務局、非ICH地域で規制調和を図っている地域の代表(南部アフリカ開発共同体など4地域)および招待国(インドなど5カ国)から、総勢約270名(製薬協から43名、厚生労働省から48名)の専門家などが参加して開催されました。

1. トピックに関する主な合意事項

(1) ステップアップしたトピック

- **Q4B薬局方テキストをICH地域において相互利用するための評価および勧告(うち、付属書)：** Q6A(医薬品の規格および試験方法設定ガイドライン)に記載した試験法に関連し、付属書7溶出試験法が改定され、3極で合意したガイドラインになりました[ステップ4、Q4B Annex 7 (R2)]。今後、このガイドラインは、3極の行政から通知されることとなります。なお、本トピックは、作業部会設立の目的を達成しました

ので、残りの3つの付属書(付属書6：製剤均一性試験法、付属書13：かさ密度およびタップ密度測定法、付属書14：エンドトキシン)のステップ4到達をもって、専門家作業部会を解散することになりました。

(2) 対面会議開催トピック等

専門家作業部会、実施作業部会のうち福岡で対面会議を開催したトピックについて、その成果の要点を以下に記載します(ただし、すでに記載したトピックは除きます)。

【品質領域】

- **Q3D 金属不純物：** 医薬品の金属不純物に関するガイドラインを新たに作成するものです。ガイドラインでは、対象とする金属を特定し、かつその基準値(許容上限値)を設定することとなります。今回は対象とする医薬品の範囲(新医薬品。治験薬、生薬は対象外)、追加する金属、さらにすでに合意している金属(Hg、As、Pb、Cd)の初期評価などが実施されました(現在ステップ1)。



開催地福岡市内の景色



開催ホテル全景

● **Q11 化成品およびバイオ医薬品の原薬の開発お**

よび製造：化成品およびバイオテクノロジー応用医薬品の両者を対象とした原薬の製法開発および製造方法に関し、共通の概念に基づいたハイレベルでのガイドライン作成が検討されています(CTD 2.3.S.2.2～2.6の内容に沿った構成へ変更)。前回の調和を図るべき最優先検討項目(製造方法の開発、製造方法の記載、出発物質の定義、管理戦略、プロセスバリデーション)の議論を経て、今回は、ステップ2ガイドラインの素案の検討が行われました。対象とする分野の特殊性(化成品とバイオテクノロジー応用医薬品の両者を共通概念でまとめる)、複雑性などから、進捗が当初の予定より遅れていますので、2011年2月までのステップ2到達が強く求められています(現在ステップ1)。

● **Quality-IWG 品質実施作業部会：**Q8(製剤開発ガイドライン)、Q9(品質リスクマネジメントガイドライン)およびQ10(医薬品品質システムガイドライン)は、ステップ5に到達して間もないガイドラインですが、これらを適切に運用するため、明確でより詳細な説明を提供するとの目的で活動しています。その主な作業として、Q&A作成、実務研修の実施、文献等の活用における外部団体との協力等があげられます。特に、実務研修ではQ8、Q9、Q10の統合的な実施を図るため、製剤開発と製造、承認審査、ガイドラインの実施と品質システムに関する考察およびGMP審査等を取り上げ、原薬と製剤の両方を

対象としています。また、参加者は、企業関係者(開発、製造、品質管理・保証、薬事、経営者・管理の各部門)と行政担当官(審査官、調査官)の両者を前提としています。さらに、この実務研修のため、3極共通の研修テキストが作成されました。実務研修会は、欧州(エストニア、タリン)で2010年6月2～4日、米国(ワシントンDC)で10月6～8日、そして日本(東京)で10月25～27日に、多くの参加者を得て開催し(企業側と行政側の参加者総数はそれぞれ約240名、460名および260名)、各極とも成功裏に幕を閉じました。本研修会によって企業側と行政側の相互理解をいっそう深めることができました。また、同時に、研修会において今後検討が求められる課題(管理戦略など6項目)も提起されましたので、技術上および規制上におけるギャップに対する意見を含め、Q8、Q9、Q10の実施に関する作業報告書を2011年末までに完成させる予定です。

【安全性領域】

● **S6(R1)バイオ医薬品の非臨床安全性評価(見直し)：**バイオテクノロジー応用医薬品の効率的な開発促進、実験動物の使用削減等を目指す視点から、現行S6ガイドラインそのものは変更せず、それに新たに補遺を添付し、その中に説明を盛り込む方法での見直し作業が進められています。ステップ2ガイドラインに対するパブリックコメントの募集はすでに終了し、その結果のステップ2ガイドラインへの反映が検討されていま



運営委員会での審議

す。主な課題として、反復投与毒性試験の投与期間、回復性、がん原性試験などが検討されています。なお、1つの地域の規制当局において、内部調整がさらに必要なため、ステップ4到達は予定より遅れる見通しです(現在ステップ3)。

●**S10 光安全性試験**：医薬品の光安全性に関する非臨床評価についてのガイドラインを新たに作成するもので、今回、初会合が行われました。M3(R2)(非臨床試験の実施時期に関するガイドライン)では、光安全性試験の妥当性、試験実施のタイミングを記載していますが、光安全性に関する非臨床評価方法については3極で調和したガイドラインは今までありませんでした。本ガイドラインは、光安全性の非臨床評価、臨床試験のサポートなどから構成され、対象範囲として新医薬品(化成品)、一部の既存医薬品などが予定されています。今後、代替*in vitro*試験法の利用などが検討される予定です(現在ステップ1)。

●**M7 遺伝毒性不純物**：医薬品の遺伝毒性不純物に関するガイドラインを新たに作成するもので、今回が初会合です。Q3A(原薬不純物ガイドライン)およびQ3B(製剤不純物ガイドライン)では、それぞれ原薬および製剤中の不純物の量、その安全性確認に関する承認申請の指針を示していますが、このガイドラインでは、特に遺伝毒性不純物について、その基準値(許容上限値)の設定を目的とします。従って、作業部会は、安全性と品質の両分野の専門家から構成されています。新医薬品(化成品)、治験薬などが対象となる予定です。なお、トピックの名称が遺伝毒性不純物 genotoxic impurities から以下に変更になり

ました：Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk 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)不純物の評価および管理(現在ステップ1)。

【有効性領域】

●**ファーマコビジランスに関する総合討論会**：E2C市販医薬品の定期安全性最新報告(PSUR)を含め、E2関連ガイドライン(E2A、E2B、E2D、E2E、E2F)に関し、地域間およびガイドライン間のギャップを含めた包括的な議論が行われました。その中で、E2AとE2Dは対象外とし、E2Cではその価値の最大化、改定のあるべき姿、方向性が検討されました。また、影響する関連ガイドラインとして、E2E、E2Fが挙げられました。まず、E2Cでは、医薬品のライフサイクルにおけるベネフィット/リスクを最適化する方向性が共有され、E2C(R1)改定に向けた作業を他に優先して実施し、コンセプトペーパー、ビジネスプランの作成と承認[E2C(R2)]を経て、2011年秋ステップ2到達を目標に進めることになりました。一方、E2E、E2Fについては、前者がE2C(R2)に直接関係すること、さらに後者はステップ4到達直後であることなどから、今後の改定の在り方と方向性を今後検討し、文書化(Commitment Statement)することになりました。

【複合領域・電子関連】

●**M2 医薬品規制情報の伝達に関する電子的標準化**：M2の主な活動として、ICHで用いる共通的な電

子標準の策定(SENTRI)、E2B(R3)およびM5における国際標準化団体(SDOs)による電子仕様の策定についての作業とICHによる利用方法の調和についての共同作業、さらに、次世代eCTDの策定と現行eCTD使用の変更要望への対応等の広範な業務を実施してきました。今回、M2の役割の見直しが図られ、M2内に設置されていたM2/E2B、M2/M5およびeCTDのサブグループがそれぞれE2B(R3)、M5およびM8(eCTD)に集約され、今後はSENTRIを中心に活動することになりました。

●**M8電子化申請様式(eCTD)**：現行eCTDのメンテナンスを図るとともに、eCTDの次世代大型改定に向けた作業(要件定義、電子仕様など)が実施されています。ICHとして要件をすでに規定し、現在米国標準化団体HL7に電子化仕様の作成を依頼しています。なお、今回からM8はM2から分離して単独のトピックとなりました。

●**E2B(R3)個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目およびメッセージ仕様**：E2B(R2)個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目、M2個別症例安全性報告を電送するためのメッセージ仕様については、すでに実装され現在に至っています。現在行われている改定作業(E2B(R3))を概括しますと、個別症例安全性報告のデータ項目の一部を見直す(項目の追加、削除等)作業とともに、個別症例安全性報告を電送するためのメッセージ仕様(電子仕様)を変更する(SGMLからXMLへ)作業です。前者についてはICHとしてすでに合意しています。一方、後者の電子仕様の変更については、ICH外の組織である国際標準化団体(国際標準化機構ISO、HL7)にICHが委託する形で実施しています。従って、策定された電子仕様はISO標準(draft International Standard、DIS)ですが、ICHとしてはそれをそのまま使うのではなく、その必要部分をICH E2B(R3)実施ガイド(Implementation Guide)で規定して使用することになります。現在、ICH E2B(R3)実施ガイド(案)を基に、ISO標準(DIS)に対するICHとしての技術的検証、その結果を踏まえたISOへの技術的修正の要望、そしてICH E2B(R3)実施ガイド(案)のさらなる改定を実施しています。ステップ2は2011年6月、直後にパブリックコメントの募集、そしてステ

ップ4は2012年6月の予定です。

●**M5医薬品辞書のためのデータ項目および基準**：情報交換が可能な国際的な医薬品辞書の作成が最終的目標ですが、ICHではそこに盛り込むべき中味(データ項目、基準等)の調和についての作業とともに、その電子仕様の策定は国際標準化団体に委託する形で実施しており、基本的にはおおむね上述のE2B(R3)と同様な枠組みになります。進捗はE2B(R3)より少し遅れているのが現状です。策定されたISO標準に対し、ICH M5実施ガイドを作成し、それを使用するとの考え方はE2B(R3)と同様です。しかし、実際はISO 標準(ISO IDMP)にICH M5ガイドライン(ver5.1)で必須とした要件以外の多くの項目が含まれますので、それらをICH M5実施ガイドでは必須要件(3極共通必須項目でICH要件)と地域要件(選択項目で、地域ごとに対応を決定)とに色分けしたものになります。現在、E2B(R3)と同様なステップを踏み、まずは、ICH M5実施ガイドにおいて、必須要件と地域要件との切り分けに合意しました。同時にステップ2一つ前の段階の作業として、ISO標準に対するICHとしての技術的検証を実施しています。ステップ2は2011年9月、直後にパブリックコメントの募集、そしてステップ4は2012年6月の予定です。

(3)対面会議非開催トピック等

福岡で対面会議は開催されませんでした。現在進行しているトピック、また、運営委員会で検討された新たな課題等につき、進捗を含めそれらの要点を以下に記載します。

【現在進行しているトピック】

●**CTD-Q IWG CTDの品質に関する実施作業部会**：eCTDでの品質に関する変更要望(原薬、製剤のヘッダ情報等)に対応中です。

●**Q3C(R5)残留溶媒**：残留溶媒cumeneのクラス変更に伴う改定で、間もなくステップ4に到達する見込みです(現在ステップ3)。

●**S2(R1)遺伝毒性試験(見直し)**：ステップ2ガイドラインに対するパブリックコメントを反映したステップ4ガイドライン案が完成し、各極規制当局内の承認プロセスを実施しています。しかし、1規制当局の内部調整が難航しているため、ステップ4到達時期は現時点では不透明で

す(現在ステップ3)。

- **GTDG 遺伝子治療用医薬品ディスカッショングループ**：M6専門家作業部会の母体でもあるディスカッショングループで、最終成果物はガイドラインではなくICH見解書の作成になります。今後検討すべきICH見解書のテーマの中で、遺伝子治療に際してのヒト初回投与時の製造、品質、非臨床および臨床を含めた一般指針の作成に向けた検討が継続して実施されています。
- **M6 ウイルス/ベクター排出と伝播**：ウイルス/ベクター排出と伝播については、まず、ICH見解書としてすでに作成され、ICHの公式ウェブサイトへの掲載等で公表されています。M6 ウイルス/ベクター排出と伝播では、このICH見解書をさらに発展させた形でガイドラインの作成を目指すものです。現在、ガイドライン案(初案)の検討が行われています(現在ステップ1)。
- **E14 IWG QT延長・重篤な不整脈の臨床評価実施作業部会**：現行ガイドラインの内容をより明確化するため、Q&A(6項目)作成を行っています(現在ステップ1)。

【新たな課題】

- **ワクチン**：ワクチンの非臨床評価ガイドライン作成に関し、WHOが対象とすることとしたワクチンアジュバントについては、ICHガイドラインの対象としないことで合意しました。
- **ゲノムバイオマーカー**：E15(ゲノム薬理学用語集)、E16(ゲノムバイオマーカーの記載方法)に続くガイドライン作成が検討されています。その一つとして、臨床試験でのバイオマーカー利用における一般指針に関するガイドラインの作成が検討されていますが、今後さらなる検討が求められています。

2. ICH国際協力委員会

ICH運営委員会の委員と非ICH地域で医薬品規制調和の活動を行っている地域RHI(アジア太平洋経済協力会議、東南アジア諸国連合、中東湾岸諸国協力会議、米州医薬品規制調和ネットワーク、南部アフリカ開発共同体)の代表、さらに招待国規制当局DRA(インド、中国、台湾、韓国、シンガポール)が参加するICH国際協力委員会が開催されました。各地域の規制調和に関する活動状況、ICHへの要望等の意見交換が行われました。この中で、本委員会の活動の重要性、特にICHガイドライン研修の支援などの重要性が確認されるとともに、今後のICHとしての支援計画が承認されました。

また、今回の福岡会議で特筆すべき事項は、ICHガイドラインの作成にあたり、本委員会に関連する非ICH地域の専門家の参画を可とする非ICH地域に対する門戸を開放したことです。これにより、ICHガイドラインの自国での実施など参加要件を満たす必要はありますが、今後、専門家作業部会、実施作業部会などへRHIおよびDRAを代表する専門家が参加し、ガイドライン作成に直接関与することができるようになります。この非ICH地域の専門家の参画により、この地域でのICHガイドラインの普及の促進が期待されます。

3. 今後のICH会議 (運営委員会・専門家/実施作業部会)の日程

- 2011年：6月11～16日 シンシナティ(米国)
- 2011年：11月5～10日 都市未決定(欧州)
- 2012年：6月2～7日 都市未決定(日本)

(技術部部長ICH担当 岸 倉次郎)