

## トピックス

ICH (医薬品規制調和国際会議)シンシナティ会議(運営委員会、専門家/実施作業部会、国際協力委員会など)が2011年6月11日から16日にかけて米国オハイオ州シンシナティで開催され、S6 (R1) バイオ医薬品の安全性試験(補遺)、M3 (R2) 非臨床試験の実施時期(Q&A)(3項目)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の会合には、日米EU 3極の産官6団体(米国食品医薬品局、米国研究製薬工業協会、欧州連合、欧州製薬団体連合会、厚生労働省、日本製薬工業協会)、オブザーバー3団体(世界保健機関、欧州自由貿易連合、カナダ厚生省)、ICH事務局、非ICH地域で規制調和を図っている地域の代表(アジア太平洋経済協力会議、東南アジア諸国連合、南部アフリカ開発共同体、中東湾岸諸国協力会議)の4地域。米州医薬品規制調和ネットワークは欠席)と招待国(中国、台湾、韓国、シンガポール、オーストラリアの5カ国。インド、ブラジル、ロシアは欠席)の行政関係者250名以上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

## 1) ステップ 1 (新規トピック) :

- E3 IWG(実施作業部会) : 治験の総括報告書の構成と内容(Q&A)

## 2) ステップ 2 (3極で合意したガイドライン案で、これからパブリックコメントを募集) :

- Q11 : 化学薬品及びバイオ医薬品/生物起源由来医薬品の原薬の開発と製造
- E2B(R3) : 個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目及びメッセージ仕様

## 3) ステップ 4 (3極で調和したガイドライン) :

- S6(R1) : バイオ医薬品の安全性試験(補遺)
- M3 (R2) IWG : 非臨床試験の実施時期(Q&A)(うち、3項目)

## (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シンシナティで対面会議を開催したトピックを中心に、郵送による合意を含め、その成果の要点を以下に記載します。

## 【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



米国オハイオ州シンシナティ市内の景色



市内南端オハイオ川を隔てケンタッキー州を望む



ICH会議開催ホテル全景

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)を設定することになります。対象とする医薬品の範囲は、基本的にはバイオテクノロジー応用医薬品を含む新医薬品で、治験薬、生薬は対象外の予定です。対象候補金属として、水銀、ヒ素、鉛、カドミニウムを含め28種があげられており、現在1日許容量のアセスメント案が作成されています(現在ステップ1)。

- **Q11 化学薬品及びバイオ医薬品/生物起源由来医薬品の原薬の開発と製造**：化学薬品とバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来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てハイレベルの視点から記載するガイドラインです。原薬の製造工程の開発、原薬の理解を深める手法、さらにCTD 3.2.S.2.2～3.2.S.2.6 記載情報について記載し、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)、Q10(医薬品品質システムガイドライン)の原則と概念を原薬の開発と製造に関連して解説したものです。対象とする分野の特殊性(化学薬品とバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来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したが、今回ステップ2に到達しました。このステップ2ガイドラインに対するパブリックコメントの募集もすでに実施されました(締切:2011年8月15日)(現在ステップ3)。
- **Quality-IWG 品質実施作業部会**：Q8、Q9およびQ10は、ステップ5(ガイドラインの実施)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目的で活動しています。その主な作業として、Q&A作成、Q8、Q9、Q10ガイドラインワークショップ(3極ごとに実施)の実施、文献等の活用における外部団体との協力等を実施してきました。今回は、Q8、Q9、Q10ガイドラインワークショップで出された意見、ギャップ等のガイドライン実施に際して解決すべき課題を「Point to Consider」と題して解説書を作成しています。この「Point to Consider」では6課題(①critical/non-criticalの定義、②申請資料の程度(内容と量)、③管理戦略、④プロセスバリデーション/プロセスベリフィケーション、⑤Quality by Design下におけるモデル化の役割、⑥デザインスペース)を取り上げ、うち前半の①～③が今回ステップ4に到達しました。残りの④～⑥は、2011年11月のセビア会議でステップ4に到達する予定です(現在、①～③はステップ4、④～⑥はステップ1)。

#### 【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指す等の視点から、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来ました。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ガイドラインへの反映が終了し、今回ステップ4に到達しました。補遺は、



運営委員会での審議：審議風景



運営委員会での審議：各専門部会発表

①動物種選択、②試験デザイン、③生殖発生毒性、④がん原性、⑤免疫原性の5分野で構成され、本体ガイドラインを補完するものです（現在ステップ4）。

- **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す。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、臨床試験をサポートする位置付けで構成され、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。今回、臨床専門家の意見聴取が実施されました。また、試験戦略として、段階的評価（第1段階：化学的特性、第2段階：非臨床および臨床アプローチ）を実施するとともに、投与経路（全身/皮膚/眼科医薬品）による評価が検討されています（現在ステップ1）。

- **M3 (R2) Q&A 非臨床試験の実施時期 (Q&A)**：非臨床試験の実施時期に関するガイドライン（本体ガイドライン）は、実施時期のタイミングを記載したものです。その中で、本ガイドライン運用に際しての疑問点等、不明確な点8課題（① Limit Dose、②回復性、③代謝物、④探索臨床試験、⑤配合剤、⑥小児臨床試験、⑦生殖発生毒性試験、⑧安全性薬理試験）をQ&Aとして、その考え方を具体的に説明したもので、本体ガイドラインを補完するものです。今回はそのうち

①～③の3課題がステップ4に到達しました（現在、①～③はステップ4、④～⑧はステップ1）。

- **M7 DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理**：医薬品のDNA反応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に関する指針を示しています。このガイドラインでは、不純物の中で、特にDNA反応性を示す不純物の基準値（許容上限値）の設定を目的とします。本ガイドラインの方向性として、新たに毒性的概念の閾値（TTC）を導入し、作用機序に基づく閾値を確立し、1日許容暴露量の設定を意図しています。対象範囲として、バイオテクノロジー応用医薬品を含む新医薬品、臨床第1相以降の治験薬があげられており、既存薬は原則適用外の予定です。今後、構造活性相関による評価、DNA反応性不純物の発がんリスクの低減について継続して検討される予定です（現在ステップ1）。

#### 【有効性領域】

- **E2C (R2) 市販医薬品に関する定期的安全性最新報告(見直し)**：市販医薬品の定期安全性最新報告を見直し価値の最大化を図ることを目的に、改定作業が2010年末の福岡会議以降から精力的に実施されています。現在、ガイドライン案の作成が進められていますが、その中で特に、提供するリスクおよび有効性情報の記載内容の幅と深さ、リスクベネフィットのバランスの理解と反映（一般指針、各論）、定期報告または随時（特別）報告などの報告の在り方などが検討さ



れています。改定に伴い、ラインリスト、個別症例ヒストリー、販売承認状況などが削除される予定です。今後のスケジュールとして、2011年11月のセビア会議でステップ2、2012年末にステップ4到達を予定しています（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 (Q&A)**：現行ガイドラインの内容をより明確化するため、Q&Aの作成を行っています。検討課題として、性差、心電図データ取得・解析のための新しい技術、心拍数補正、血中濃度と反応関係の利用、後期臨床試験におけるQTc評価方法の計5課題に集約されました。うち、最後の課題を除く4課題は、Q&A作成後、直接ステップ4になる予定です（現在ステップ1）。
- **E3 IWG：治験の総括報告書の構成と内容 (Q&A)**：今回トピック化が承認されました。改定はQ&Aとして実施し、2011年11月ステップ2、2012年6月ステップ4を予定しています。改定に際しての課題として、ガイドラインの在り方（テンプレートかまたはガイドラインか）、総括報告書の付録、用語の不整合などがあげられています（現在ステップ1）。

#### 【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**：ICHにおけるITに関する技術的支援および技術要件の評価と勧告を主な目的とした作業を実施しています。具体的には、ICHで用いる共通的な医薬品規制情報の基礎的な電子標準（ESTRI）の公開への対応、電子化申請様式で用いる電子交換書式（XML）の評価などがあげられます。
- **M8電子化申請様式**：現行eCTD<sup>1)</sup>のメンテナンス（改善要望への対応）を図るとともに、eCTDの次世代大型改定の実施に向けた作業が行われています。後者では、現在eCTD V4.0のテストプランの検討が行われています。今後、これに引き続いて段階的なテストが実施され、2013年初頭にはステップ2に向けた最終検討が実施される予定です。なお、ステップ2は2013年6月、ステップ4は2014年2月を予定しています（eCTD次世代大型改定：現在ステップ1）。
- **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（E2B〈R3〉）は、個別症例安全性報告のデータ項目の一部見直し（項目の追加、削除等）、ならび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）の変更（SGMLからXMLへ）を経て、両者を一つにする作業です。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<sup>2)</sup>）にICHが委託する形で実施し、そこで策定された電子仕様（ISO標準）のうちICHが必要とする部分を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。このICH E2B (R3) 実施ガイドは、ISO標準に対するICHとしての技術的検証の実施等を経て、今回ステップ2に到達しました。ステップ2資料一式は、8月にICH公式ウェブサイトに掲示されます。この後、パブリックコメントの募集、その対応を経て、ステップ4は2012年11月の予定です（現在ステップ2）。

- **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（Step2 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、基本的には、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11月、それに続くパブリックコメントの募集、そしてステップ

4は2012年10月の予定です(現在ステップ1)。

### (3) 対面会議非開催トピック等

シンシナティ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。

#### 【現在進行中トピック、検討課題等】

- **CTD-Q IWG CTDの品質に関する実施作業部会**：eCTD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。
- **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(米国食品医薬品局)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)。
- **M6 ウイルス/ベクター排出と伝播並びにGTDG(遺伝子治療専門部会) 遺伝子治療用医薬品ディスカッショングループ**：ICHを構成する産業側2団体から表明された関連分野の専門家不足等に端を発し、本トピックをICHとして継続して検討することの妥当性が検討された結果、ICHの枠組み内では扱わないことが決定され、M6およびGTDG作業部会は解散することになりました。
- **E2A 治験中に得られる安全性情報の取り扱い**：米国食品医薬品局の規制変更方針に伴い、E2Aの改定が提案されましたが、他2規制当局の賛同が得られず、トピック化は承認されませんでした。

## 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RHIs(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、南部アフリカ開発共同体。欠席：米州医薬品規制調和ネットワーク)の代表、さらに招待国規制当局DRAs(中国、台湾、韓国、シンガポール、オーストラリア。欠席：インド、ロシア、ブラジル)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ました。

今回のシンシナティ会議で特筆すべきこととして、まず、本委員会への東アフリカ共同体(EAC)の参加承認があげられます。さらに、前回の福岡会議で、RHIsおよびDRAs専門家が各専門家作業部会、実施作業部会へ参加してICHガイドライン作成に直接関与することが承認されましたが、これに伴い、今回の会合から、中国、韓国、台湾、シンガポールの専門家がQ3D、S10、M3(R2)、M7、E2C(R2)の各作業部会に参加しました。今後、この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 日程と開催都市

- 2011年：11月5～10日 セビリア(スペイン)
- 2012年：6月2～7日 福岡市

- 1) eCTD…ICHで合意された日米EU3極共通の医薬品承認申請様式の電子版。
- 2) HL7…医療情報システム間における情報交換のための、国際的標準規約の作成、普及推進に寄与することを目的とする非営利の任意団体で、1987年に米国で設立。

(技術部部長ICH担当 岸 倉次郎)



シンシナティレッズのホーム球場