

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2012年6月2日から7日にかけて福岡市で開催され、E3 Q&A（治験の総括報告書の構成と内容Q&A）を含め3つのトピックが日本、米国及びEU3極の調和したガイドラインになりました。また、今回はICHの将来の在り方が検討され、ガイドライン作成においてはガバナンスに関する基本原則を継続するとともに、新たな枠組みを導入することとなりました。

定例のICH（医薬品規制調和国際会議）の会合には、日米EU 3極の行政側と産業側6団体（FDA、PhRMA、EU、EFPIA、MHLW、JPMA）、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（スイス）、非ICH地域で規制調和を図っている地域の代表（東南アジア諸国連合〈代表：タイ〉、中東湾岸諸国協力会議〈代表：サウジアラビア〉、南部アフリカ開発共同体〈代表：ボツワナ〉、東アフリカ共同体〈代表：タンザニア〉の4地域〈アジア太平洋経済協力会議、米州医薬品規制調和ネットワークは欠席〉）及び招待国（台湾、韓国、シンガポール、オーストラリアの4カ国・地域〈ロシア、中国、インド、ブラジルは欠席〉）の行政代表を含め300名以上（製薬協32名、厚労省〈含総合機構等〉38名）が参加して開催されました。

1. ICHの将来の在り方に関する 主な合意事項

1990年のICH発足以来、ICHガイドラインのICH地域外へのグローバル化が進み、非ICH地域で規制調和を図る地域の行政（東南アジア諸国連合等6地域）、医薬品行政当局（中国、インド、ロシア等8カ国）の参加、さらに、2010年からはICH専門家作業部会へこれら国々の行政側専門家が参加するようになってきました。このような状況背景を含め、EUよりICHの構成、ICHの運営統治（ガバナンス）等ICHの将来の在り方（Future of ICH）に焦点を当てた改定が2011年秋のセベリア会議で提案され、以後検討が行われてきましたが、今回の福岡会議では、ICHの運営統治に関して合意が図られました。



福岡街景色
（左からヤフードーム、会議開催ホテル、福岡タワー、手前ももち海浜公園）



ICH 会議開催ホテル全景

まず、ガバナンスに関する基本原則（ICHガイドライン作成における決議は合意に基づくこと、運営委員は創始国6団体としそれぞれ議決権を保持、全般事項〈方針、作業、手順、財務等〉に関する決議は創始国6団体の合意に基づき実施すること）は継続することが確認されました。

一方、変更する事項として、ガイドライン作成におけるステップアッププロセスが改定され、行政当局と産業界の責任の明確化（従来のステップ2を分割し、ステップ2aで技術文書の行政当局と産業界による合意、ステップ2bでガイドライン案として行政当局の責任のもとでの実施）が図られることになりました。また、ガイドライン作成の各プロセス（ステップ1、2a、2b、3、4）に行政側議長を創設するとともに、新トピックの承認では、創始国6団体の合意が得られない場合の例外的措置として、創始国3行政当局が共同で議決できることになりました。なお、この改定で、行政当局と産業界の位置付けが変わるところはありません。

2. ICHトピックに関する主な合意事項

福岡会議では品質、安全性、有効性、複合領域の進行中のトピックの中で、9トピック（M2、M5、M8、E2B〈R3〉、S1、S10、M7、Q3D、E2C〈R2〉）の専門家作業部会の会合が行われました。

(1) 日本、米国及びEUの3極で調和したガイドラインとなったトピック

- E3 Q&A：治験の総括報告書の構成と内容Q&A

- eCTD & Change Request v.1.22：現行電子化申請様式Q&A v.1.22
- Q4B Annex 13：局方テキストのICH地域における相互利用：付属書13：かさ密度タップ密度測定法

(2) 各トピックの進捗と成果

福岡で対面会議を開催した専門家作業部会、実施作業部会を中心に、現在進行中の主なトピックについて、その進捗と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。ガイドラインはコントロール戦略と安全性評価のセクションから構成され、対象とする金属を特定し、かつその基準値（許容上限値）を設定します。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、生薬は対象外とします。ステップ2到達前に、まず、関連分野からの意見収集を目的としたガイドライン案（プレステップ2ガイドライン）を作成、それに対するコメント募集（1,600以上のコメント）を経て、現在コメント対応中です。リスクアセスメント、コントロール戦略既記載内容の見直しを図るとともに、大容量投与製剤の規制等の新たな課題に対する検討を行い、ステップ2ガイドライン案の最終化は2012年11月までに実施する予定です（現在ステップ1）。



運営委員会：全景
(左：米国、中央：日本、右：欧州の代表)



運営委員会：審議風景(製薬協と厚労省の代表)

- **QBG (Quality Brainstorming Group)品質ブレインストーミング**：福岡会議で対面会議は実施しませんでした。ウェブ会議等でトピック化前 (informal) のグループにおいて品質全般について総合的な議論が行われている課題です。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) 及びQ10 (医薬品品質システムガイドライン) ステップ5到達後、これらガイドラインを適切に運用するため、品質実施作業部会は、研修会、Q&A及び解説書「Point to Consider」の作成を行い、その作業を終了しました。その後、EUによる既存品質ガイドラインとの整合性検討の必要性の提案、Q11 (原薬の開発と製造) のステップ4到達 (2012年5月1日)、さらに、Q7 (原薬GMP) 改定を求める欧州自由貿易連合 (EFTA) 提案を受け、Q7コンセプトペーパー案を含め品質全般に対する活動の在り方等を検討しました。QBGの活動としては、今後、品質全般にかかわる課題の議論を行い、新ガイドラインや既存ガイドライン改定の必要性、作業の優先順位付け等を検討し、運営委員会へ提言します。また、Q7については、改定の在り方 (本文の改定ではなくQ&A作成)、専門家作業グループのメンバー構成 (幅広い関連団体の参加、たとえばWHO、医薬品査察相互承認協力機構、API製造業者団体等) 等について提言がありました。

【安全性領域】

- **S1A がん原性試験の必要性 (改定)**：現行ガイドラインS1A (がん原性試験の必要性) 及び

S1B (がん原性試験法) の改定 (一部試験の省略を含め、がん原性試験の必要性を検討し、試験実施数の減少) を図るため新たに設立された専門家作業部会で、今回の福岡会議が初の対面会議です。ガイドライン本体の改定に着手する前に、まずがん原性予測の強化及びその方法が必須検討事項としてあげられています。がん原性試験の省略に対する基本的考え方は、十分な根拠により陽性または陰性と判断される場合ラットがん原性試験は省略可能とするもの (がん原性試験省略仮説) で、根拠がない場合は実施になります。このため予測性強化の一環として、Retrospective Surveyをさらに継続し、追加のデータ調査 (off-targetの薬理作用・毒性に起因する発がん、臨床曝露量との比較、S2(R1)に基づく遺伝毒性の再確認) を実施するとともに、新たにProspective Studyを計画し、仮説の検証 (判断資料の事前提出と終了後の妥当性評価) を2013年～2017年に実施する予定です。一方、ガイドライン本体の改定はこれらの作業と併行して実施し、ステップ4は2017年以降を予定しています (現在ステップ1)。

- **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。対象範囲として新医薬品、一部の既存医薬品 (投与経路の変更等) 等が予定されています。現在は、ステップ1文書の各極内レビュー (約250コメント) とその対応を実施しています。対応の論点として、ROSアッセイ、組織中濃度、in vitro光毒性試験法、臨床での光

安全性評価、in vitro試験と光アレルギー試験があげられています。ステップ2は2012年11月、ステップ4は2013年11月の予定です。

- **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)及びQ3B(製剤不純物ガイドライン)では、それぞれ原薬及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おける指針を示しています。M7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)を設定します。本ガイドラインの方向性として、新たに毒性学的概念の域値(TTC)を導入し、作用機序に基づく域値を確立し、一日許容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。今回、ステップ1文書の内部レビューコメントに基づく見直しを実施されました。ガイドライン構成として、以下が予定されています：緒言、適用範囲、一般原則、市販品への留意点、製造工程と製品中の不純物の評価、ハザード評価、リスク評価、不純物の管理、ドキュメンテーション。ステップ2は2012年11月の予定です(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(PSUR)(見直し)**：市販医薬品の定期的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進められていますが、トピック化した2010年末以降、2012年欧州での同様な内容でのガイドライン実施を踏まえ、異例の速い作業日程で実施されています。ステップ2は2012年2月に到達し、パブリックコメント募集(500以上のコメント)を経て、ステップ2ガイドライン案を修正中です。修正対象項目として以下があげられています：Efficacy/Effectiveness、International Birth Date、適応外使用を含む使用状況でのリスク管理、Reference Information、All Available Information、List of Date Sources、各局要件、モジュラーアプローチ、リスク評価のフローチャート追加等。ステップ4は2012年11月の



運営委員会：審議風景
(手前から、EFPIA、EMA、製薬協の代表、奥は専門家)

予定です(現在ステップ3)。

- **E3 IWG 治験の総括報告書の構成と内容(Q&A)**：改定はQ&Aを作成し本体ガイドラインを補うものです。内容は3課題(構成と内容、付録、用語)に分類され、Questionsとしては全体で7つから構成されています。特に、構成と内容では、E3はテンプレートではなくガイドラインであることをより明確化、付録では付録16について審査に必要な提出すべき資料を明確化、用語ではE3に示されている使用し難い図表、解釈が不明瞭な用語について解説を加えること、また、E3添付図表は例であり改変が自由である旨を強調する内容になっています。本Q&Aは今回の福岡会議でステップ4に到達し、現在ICH公式ウェブサイト(<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>)で公開されています(現在ステップ4)。
- **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のQ&Aの作成を行うものです。検討が求められている6項目のQ&Aのうち、4項目(性差、心電図取得技術、心拍数補正、後期臨床試験におけるQTc評価方法)は、2011年11月のセビリア会議直後ステップ4に到達し、日本では2012年7月3日に通知が発出されています。残りの2項目、TQT試験が行えない場合の後期臨床試験と血中濃度一反応関係の利用は、現在検討が継続されています(Q&A 1~4：現在ステップ5、Q&A 5~6：現在ステップ1)。



運営委員会メンバー

【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においてITに関する技術的支援及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。今回は特に、E2B（R3）を始めM5、M8に至るICH実施ガイドにおける、HL7電子規格の利用（引用）に際してのHL7の知的財産権（著作権）の扱いについて、その進捗が報告されました。
- **M8 電子化申請様式**：現行eCTDのメインテナンス（改定要望への対応）を図るとともに、eCTDの次世代大型改定（eCTD v4.0）の実施に向けた作業が行われています。前者では、現行電子化申請様式 Q&A v.1.22が今回ステップ4に到達しました。後者では、ICH要件（ICHとして記載すべき内容）が確定し、その電子仕様の作成をHL7に委託しています。電子仕様のICH要件充足性を確認するため、二段階のテスト（予備テストである α テスト、ICH要件適合性をみる β テスト）を実施します。 α テストは終了し、今回、ステップ2前のテスト（Step 2 for Testing、 β テスト）を実施するに際し、ICH M8実施ガイドv4.0及びテストプランが承認されました。 β テストは、2012年10月～2013年8月に実施する予定です。この結果を受け、ステップ2は

2013年11月、ステップ4は2014年11月を予定しています（現行eCTD Q&A v.1.22：ステップ4、eCTD v4.0：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及びメッセージ仕様**：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、E2B（R2）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（電子仕様）の変更を経て、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）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2011年6月ステップ2に到達、パブリックコメントの募集（実施ガイド：226コメント、BFC文書：44コメント）及びその対応を経て、現在、実施ガイドの修正等を含めたステップ4に向けた作業が実施されています。そのうち今回の会議では、パブリックコメントへの対応、E2B（R3）文書パッケージの構成（実装ガイド、

BFC文書、参照インスタンス、インスタンス例、スキーマ、技術文書、BFCツール等)と文書の維持管理方法(ICH及びSDOがそれぞれ管理する文書への対応方法)、参照国際標準規格(E2B<R3>実装ガイドパッケージ参照規格:ISO/HL7 27953-2、2011年11月21日規格公表)、地域ごとの追加データ項目、ステップ4に向けたタイムラインが検討されました。ステップ4は2012年11月の予定です(現在ステップ3)。

- **M5 医薬品辞書のためのデータ項目及び基準:** 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。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。従って、ICH M5実施ガイドは、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)を含みます。ICH M5実施ガイドの資料としての構成は、モジュール0(構成する他5モジュールの説明と全体統括)と5つの資料(医薬品識別子、製剤識別子、サブスタンス、投与経路等、単位)、Information Paper(再度のステップ2実施の説明)の計6資料からなっています。識別子の中にはICH地域ですでにIDが付番されているものがありますので、今後ID付番するための新たな仕組み、またその維持方法について検討が行われています。ICH実施ガイドは、電子仕様のICH要件充足性を確認しさらなる改定を実施するため、以下の2段階テストを予定しています: α テスト(2012年9~10月)、 β テスト(2013年2~6月のStep 3パブリックコメント募集中に実施)。ステップ2は2012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2013年11月を予定しています(現在ステップ1)。

3. 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、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、東アフリカ共同体の4地域。中東湾岸諸国協力会議、東南アジア諸国連合は欠席)と招待国DRAs/DoH(台湾、韓国、シンガポール、オーストラリアの4カ国・地域。ロシア、中国、インド、ブラジルは欠席)の行政関係者が参加する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、特に各地域での規制調和活動の実施に際しての本委員会参加及びICHガイドライン研修の支援の重要性が確認されました。また、活動をさらに発展させるためのRHIs及びDRAs/DoHの参画の在り方が議論されました。また、2010年の福岡会議でRHIs及びDRAs行政側専門家が各専門家作業部会と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、今回の会合では、韓国、台湾、シンガポールの行政側専門家が作業部会に参加しました。

4. 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

- 2012年: 11月10~15日 サンディエゴ(米国)
- 2013年: 初夏 都市未定(欧州)
- 2013年: 11月9~14日 大阪市

(国際規制調整部 岸 倉次郎)