

トピックス

ICHサンディエゴ会議(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11月10日から15日にかけて米国カリフォルニア州サンディエゴで開催され、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)を含め3つのトピックが日本、EUおよび米国3極の調和したガイドラインになりました。また、ICHの将来のあり方が検討され、今回はガイドライン作成過程におけるガバナンスについて、行政と業界のあり方を規定した改定ICH手順書が承認されました。

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(アジア太平洋経済協力会議<代表:韓国>、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:スワジランド>、東アフリカ共同体<代表:タンザニア>の4地域<米州医薬品規制調和ネットワークは欠席>)および招待国(台湾、韓国、中国、シンガポールの4ヵ国<オーストラリア、ブラジル、イン

ド、ロシアは欠席)の行政代表を含め210名以上(製薬協約30名、厚労省<含総合機構等>約40名)が参加して開催されました。

1. ICHの将来のあ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、国際協力委員会の枠組みの中で、ICH地域外で規制調和を図る地域団体の行政(東南アジア諸国連合等6地域)および医薬品行政当局(中国、インド、ロシア等8ヵ国)の参加、さらに2010年からはICH専門家作業部会へこれらの国々の行政側専門家が参加するようになっていきます。これを



サンディエゴ街景色 会議開催ホテルとベイフロント



運営委員会 審議風景
 左：EU、EFPIA等、中央：FDA、PhRMA、右：厚労省・総合機構、製薬協等、
 手前：審議傍聴のトピック専門家

踏まえ、ICHの将来のあり方が、2011年秋のセビリア会議で提案されて以来検討が行われてきましたが、2012年6月の福岡会議での基本合意を受け、今回のサンディエゴ会議では、ガイドライン作成過程におけるガバナンスの強化を図るためのICH規則（ICH手順書）が改定されました。

具体的には、ガイドライン作成過程において、科学に基づく技術文書の作成と行政側の規制政策とを切り分け明確化しました。ステップ1～2aでは、技術文書の作成を規制側および業界側との共同作業で実施し、ステップ2b～4ではガイドライン（規制文書）の作成を規制側の責任で実施することになりました。また、各トピックに行政側の議長を創設し進捗管理を強化するとともに、新トピックの承認では、創始国6団体の合意形成が図られない場合の例外的措置として、創始国3行政当局のみの合意で決議できることになりました。

2. ICHトピックに関する主な合意事項

サンディエゴ会議では品質、安全性、有効性、複合領域の進行中のトピックの中で、11トピック（M1 MedDRA Points to Consider, M2, M5, M7, M8, E2B (R3), S1, S10, Q3D, Q7, E2C (R2)）の専門家/実施作業部会の会合が行われました。

(1) 日本、米国およびEUの3極で調和したガイドラインとなったトピック

- **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(改定)

- **E2C (R2)**：市販医薬品に関する定期的安全性最新報告(PBRER) (改定)
- **eCTD & Change Request v.1.23**：現行電子化申請様式Q&A v.1.23

(2) 各トピックの進捗と成果

サンディエゴ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ストラテジー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、直接関連する分野からのコメント募集を経て、さらに大容量静脈内投与製剤、間歇投与の場合の規制等の検討を行い、安全性評価文書およびコントロールストラテジー文書の確定が図られています。ステップ2ガイドライン案の最終化は2013年6月になる予定です(現在ステップ1)。
- **Q7 原薬GMP(Q&A)**：原薬GMPガイドライン



運営委員会

左：製薬協、右：厚労省・総合機構の各代表

(Q7)のQ&Aを新たに作成するもので、今回は初の対面会議です。Q&Aの対象範囲として、現行の関連するQ&As(含PIC/s等)、技術的要件として解釈が不確実になってきた部分への解説、さらにQ7後に新たなパラダイムのもとで作成された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)およびQ11(原薬の開発と製造)の各ガイドラインへの対応が予定されています(現在ステップ1)。

- **QBG (Quality Brainstorming Group) 品質ブレインストーミング**：既存の実施作業部会とその目的が異なる常設の品質に関する実施作業部会が、今回から新たに設立されました。目的として、品質全般にかかわる新ガイドライン作成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、ICH品質ガイドラインの理解促進、速やかな実施を促進するための関連トピックの研修を企画します。

【安全性領域】

- **S1 がん原性試験(改定)**：現行ガイドラインS1A(がん原性試験の必要性)および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す。がん原性試験の省略に際し、その根拠となるがん原性の予測について検討が重ねられてきましたが、その強化と妥当性を図ることを意図した作業工程が、

ICHでは新たな試みとして合意されました。ガイドラインの改定作業に着手する前の作業として、まず、がん原性評価法の改定提案(Regulatory Notice Document: 含Prospective Survey実施の目的とその実施方法)をもとにパブリックコメントを募集します。コメント結果を最終化するとともに、同時に、新たに仮説の検証(調査期間内に実施するがん原性試験に対し、判断資料の事前提出と終了後の妥当性を評価した報告書<Carcinogenicity Assessment Document, CAD>の提出を依頼)を目的としたProspective Surveyを2014~2016/2017年に実施します。このProspective Survey開始と併行して、ステップ1文書の作成作業を開始し、ステップ2文書案は、Prospective Surveyで収集したデータ(CAD)に基づいて最終化します(2016/2017年)。後、パブリックコメントを募集し、ステップ4は2017年6月を予定しています(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。検討課題であった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について合意が図られ、今回Step 2に到達しました。ステップ4は2013年11月の予定です(現在ステップ2)。
- **M7 DNA反応性(変異原性)不純物の評価および管理**：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



運営委員会 米国FDA代表



運営委員会 PhRMA代表(手前：FDA代表)

む新医薬品、臨床第1相以降の治験薬が挙げられており、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案件(適用範囲、ハザード評価、リスク評価、不純物の管理)について基本合意が図られ、2012年12月に郵送によるステップ2が実施される予定です。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(現在ステップ1)。

- **SBG (Safety Brainstorming Group) 安全性ブレインストーミング**：品質ブレインストーミングと同様に、既存の実施作業部会とその目的が異なる常設の安全性に関する実施作業部会が、今回から新たに設立されました。目的として、新たな科学技術の進歩を踏まえ、安全性全般にかかわる新ガイドライン作成等の必要性を検討し、運営委員会へ提言します。

【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(PBRER) (改定)**：市販医薬品の定期安全性最新報告(PSUR)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きましたが、トピック化した2010年末以降、2012年欧州での同一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きました。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し、今回ステップ4に到達しま

した。ICHでは従来のPSUR (E2C (R1)) 書式がこのPBRER書式 (E2C (R2)) に置き換わることになりました(現在ステップ4)。

なお、ステップ4への到達に伴い、安全性に関する他の安全性に関するガイドラインとのギャップ分析、サンプルPBRERの作成、研修ツールの作成等を意図したE2C (R2) 実施作業部会が設立されました。

- **E14 QT延長・重篤な不整脈の臨床評価(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3項目、TQT試験が行えない場合の後期臨床試験、血中濃度-反応関係の利用および合剤のQTリスク評価は、郵送によるステップ4が予定されています(Q&A 1~4: 現在ステップ5、Q&A残り：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において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、技術仕様のメンテナンス(メンテナンスの複雑化対応、各技術要件<スキーマ、コードリスト、OIDs>への対応)、HL7知的財産(ICH実施ガイド公表に際してのHL7知的財産権の扱い、条件)、電子化申請様式で用いる電子交換書式(XML)の評価等への対応が挙げられ



運営委員会 EU代表



運営委員会 EFPIA代表

ます。今回はこれらの作業の進捗が報告されました。

- **M8電子化申請様式**：現行eCTDのメンテナンス（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.1.23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、2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、ステップ2前のテスト（Step 2 for Testing、 β テスト）は、前回承認されたICH M8実施ガイドv4.0に基づき、2013年1月～10月に実施する予定です。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.1.23：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およびメッセージ仕様**：個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目（E2B<R2>）、個別症例安全性報告を電送するためのメッセージ仕様（M2）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（E2B<R2>）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）（M2）の変更を経て、両者を1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、パブリックコメントの募集およびその対応を経て、今回ステップ4に到達しました。このICH E2B (R3) ステップ4文書は、ICH実施ガイドとその付属文書（BFC<前版との互換性に関する>、参照インスタンス、インスタンス例、スキーマ、コードリスト、技術文書、BFCツール）から構成されています（E2B<R3> EWG、現在ステップ4）。

また、E2B (R3) 実施ガイドで対応しきれない質問に対するQ&Aの作成、管理、技術文書のメンテナンス、地域規制要件の違いに関する評価等に対応するため、実施作業部会が結成されました（E2B<R3> IWG、現在ステップ1）。

- **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。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11月～2013年1月）、 β テスト（2013年4月～10月のステップ3パブコメ募集中に実施）。ステップ2は α テスト後の2013年3月、ステップ4は2014年6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、中国、シンガポールの4カ国。ロシア、インド、ブラジル、オーストラリアは欠席）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および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およびDRAs/DoHの参画のあり方が議論されました。また、2010年の福岡会議でRHIsおよびDRAs行政側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定例会議 （運営委員会・専門家 / 実施作業部会）の 日程と開催都市

- 2013年：6月1～6日 ブリュッセル（ベルギー）
- 2013年：11月9～14日 大阪市

（国際規制調整部 岸 倉次郎）



サンディエゴ街景色 湾内航空母艦ミッドウェイからのベイフロント眺望