

トピックス

ICH大阪会議（運営委員会、専門家/実施作業部会、国際協力など）が2013年11月9日から14日にかけて大阪市で開催され、S10（光安全性の評価）がステップ4に到達し、日米EU3極のガイドラインになりました。また、ICHの将来のあり方も継続して検討されました。

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の計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行政代表（アジア太平洋経済協力会議〈韓国〉、東南アジア諸国連合〈タイ〉、中東湾岸諸国協力会議〈サウジアラビア〉、南部アフリカ開発共同体〈スワジランド〉、東アフリカ共同体〈タンザニア〉）および米州医薬品規制調和ネットワークの6地域と招待国（中国、台湾、韓国、シンガポール、ロシア、ブラジルの6カ国〈インド、オーストラリアは欠席〉）の行政代表を含め約230名（製薬協36名、厚労省〈含PMDA等〉38名）が参加して開催されました。

1. ICHの将来のあり方

ICHの将来のあり方については、2011年秋以降の定例会議で継続して検討され、2013年6月のブリュッセル会議では、ガイドライン作成プロセスの新たな手順（ステップ2aまでの技術文書作成とステップ2b以降のガイドライン案作成、行政側議長の創設、創

始国3行政による新トピックの優先合同決議権）が実施されました。大阪会議では、継続課題であった、日米EU3極の枠組みから全世界を対象としたICHの新たな枠組み構築に向けた検討が行われました。具体的には、ICH会議体の協会への移行、運営委員会の構成（員）、協会参加基準、会員資格、財務、透明性等が検討されました。各課題の実施に向けた検討は今後も継続されます。今後予測されるICHのイメージとしては、協会設立予定の2015～2016年以降の新枠組みのもとで、会員参加基準を満たせば、現在招待国資格参加の医薬品行政当局およびグローバルな医薬品産業団体の代表に対し参加が要請されることになります。

大阪会議では、ICHの将来のトピックとそのあり方が併行して検討され、新トピック5カ年計画の骨格がまとめられました。新トピックの提案では、創始国6団体、オブザーバー2団体から、計43トピックの提案（新規、改定）（以下、団体名後の括弧内数字は提案数JPMA〈3〉、EFPIA〈3〉、PhRMA〈3〉、EU〈8〉、MHLW〈3〉、FDA〈17〉、Canada〈1〉、EFTA〈5〉）がありました。その中で、有効性・複合領域では、



運営委員会（委員、招待国等の行政代表）



運営委員会(審議風景)



運営委員会(EU代表)

第一優先トピック群として6トピック(新規:臨床試験の統計解析関連、国際共同治験、臨床試験のクオリティー評価、DNAサンプルの保存、ベネフィット・リスクアセスメント、改定:小児臨床試験)が、第二優先トピック群として3トピックが絞り込まれ、優先順位に従い、各提案トピックのコンセプトペーパー作成後にリソース等を総合的に考慮して、ICHでの正式なトピック化が決定されます。安全性領域では、安全性ブレンストーミング作業部会の提案を受け、うち4提案のトピック化(詳細は後述)が今後検討されます。品質領域では、43提案中7つ提案があり、今後、品質検討グループでの専門家の検討、運営委員会での最終審議を経てトピック化が決定されます。

2. ICHトピックに関する主な合意事項

大阪会議では品質、安全性、有効性、複合領域の進行中のトピックの中で、品質(Q7)、安全性(Safety Brainstorming、S10、M7)、有効性(E2C <R2>)、複合(含電子)(E2B <R3>)、M2、M8)領域の計8トピックの専門家/実施作業部会の会合が行われました。

(1) ステップ4に到達し、日米EU3極の調和したガイドラインとなったトピック

- S10 光安全性の評価
- M8 (現行版) 電子化申請様式Change Request v1.25
- Q4B Annex 6 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及び勧告
付属文書6 製剤均一性試験法

(2) 各トピックの進捗と成果

1) 対面会議開催トピック

大阪で対面会議を開催した専門家作業部会、実施作業部会のトピックについて、その進捗と成果の要点を以下に記載します。

【品質領域】

- Q7 原薬GMP Q&A: 現行の原薬GMPガイドラ

イン(Q7)のQ&Aを新たに作成するものです。Q7ガイドラインのステップ4(2000年)以降の経験(解釈の不確実性)、Q8/Q11、Q9、Q10の解釈および実装における不確実性への対応として、既存のQ&A、技術的要件(サプライチェーン、アウトソーシング、管理等)および("New Concept"で作成されたガイドライン)Q8/Q11、Q9およびQ10のインパクトの3分野につき、新たにQ&Aを作成しQ7本体ガイドラインを補完します。まず、PIC/Sで作成中のQ&Aの採用を検討し、また、既存の行政Q&Aに対しては、各極で実施した調査結果をもとに、ICH Q7のQ&Aとするための選択、整理を含めた検討作業を実施しています(現在ステップ1)。

【安全性領域】

- S10 光安全性の評価: 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で、臨床試験をサポートするものです。対象範囲は新医薬品、一部の既存医薬品(投与経路の変更等)です。ステップ2到達(2012年11月のサンディエゴ会議)後、パブリックコメントを募集し(~2013年3月)、その結果を踏まえ、用語の明確化、試験のアプローチの仕方等について検討してきましたが、大阪会議でステップ4に到達し、3極共通のガイドラインになりました。
- Safety Brainstorming (安全性ブレンストーミング): 非臨床の安全性全般に係る新ガイドラインの作成および現行ガイドラインの改定の必要性を検討するため、大阪会議ではICH地域外の専門家を含めた対面会議が実施されました。検討の結果、優先性が高い以下の5課題が運営委員会に提案され、うち最初の4課題を先に進める(コンセプトペーパー作成)ことになりました(小児用医薬品の非臨床評価<新ガイドライン>)、S3Aトキシコキネティクス<特にマイクロサンプリング>の



運営委員会

(中央：EFPIA代表、左・右：FDAおよびカナダ厚生省代表)



運営委員会(FDA代表)

Q&A、S5 生殖発生毒性試験(特に胚・胎児発生毒性試験等)の改定、S9抗悪性腫瘍薬非臨床評価のQ&A、S7BのQ&A等)。

- **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に焦点を当て、その基準値(許容上限値)を設定します。本ガイドラインの考え方として、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。ステップ2到達(2013年2月)後、パブリックコメントを募集し、現在その対応を実施中で、特に、合剤、投与日数/治療期間、個別変異原性不純物許容量設定等が検討されています(現在ステップ3)。ステップ4は2014年6月以降を予定しています。

【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)**：E2C(R2)ガイドラインのステップ5到達(2013年5月17日通知発出)後、Q&A、PBRER導入支援ツールおよび事例PBRER等の作成を検討中です。大阪会議ではまずQ&Aが検討され、関係者への調査結果に基づき、Q&Aの数、記載内容(ベネフィット評価、ベネフィット-リスク評価、PSURからPBRERへの移行のあり方等)が検討され、2013年末にステップ4到達を目標にしています(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で必要な医薬品規制情報の伝達全般に係る電子的標準(技術仕様)に関し、その維持、電子関連トピックでの技術的仕様等に関する支援を主な目的とした作業を実施しています。具体的には、技術仕様の維持管理(維持管理の複雑化対応、各技術要件(schema, code lists, OIDs)への対応)、HL7知的財産権への対応、文書管理、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(eCTD)**：現行eCTD(v3.2.2)の維持管理(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 v1.25(Granularity: 3.2.S.4 & 3.2.P.5, Q&A #80)が今回ステップ4に到達しました。後者では、確定したICH要件(ICHとして記載すべき内容)に基づいた電子仕様の作成をHL7に委託しています。作成された電子仕様のICH要件充足性を確認するため、ステップ2到達前にテスト(Step 2 for Testing)を実施しています。テストの結果、ステップ2に進めるにはさらなる技術レベルの検討と評価(テスト)が必要との判断に基づき、2014年6月まで検討を継続します。同時に、M8 ICHステップ2実施ガイド(案)の改定も併行して実施しています。ステップ2は2014年11月、ステップ4は2015年11月到達を予定しています(現行eCTD Q&A v1.25: 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(R3)は、個別症例安全性報告のデータ項目(E2B(R2))の



運営委員会(PhRMA代表)



運営委員会(厚労省代表)

一部を見直す(項目の追加、削除等)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)(M2)を改定して一つにしたものです。この中で電子仕様は、ICH外の組織である国際標準化団体(国際標準化機構ISO、HL7)が策定した電子仕様(ISO標準)を活用します。従って、ICH E2B (R3)はICHでの利用方法をICH実施ガイドで規定利用するとともに、関連する付属文書(サンプル、旧版との互換性、コードリスト等)もセットにしています。2012年11月のサンディエゴ会議でステップ4に到達し、2013年6月のブリュッセル会議結果を経て公開されました。

一方、個別症例安全性報告の3極規制当局間の情報交換には、医薬品の3極共通のIDが必須ですので、IDおよびその維持管理を含めた医薬品辞書のあり方が、ステップ4到達後、本作業部会で継続して検討されています。基本的には、ICH外で策定されたISO IDMP規格の活用をもとに、IDや管理用語の規定、維持管理等について、ICHで活用するための枠組み構築およびドキュメントを作成しています(E2B <R3> EWG: 現在ステップ5、E2B <R3> IWG: 現在ステップ1)。

2) 対面会議非開催トピック

大阪会議では対面会議を開催しませんでした。メールやウェブ会議等を活用し、以下のトピックが専門家作業部会、実施作業部会で検討されています。

- **Q3D金属(元素)不純物**: 医薬品の金属を含む元素の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。対象元素は34で、毒性の強さからクラス1(As、Cd、Hg、Pbの計4)、2A(4)、2B(9)、3(7)および4(10)に分類され、クラス3までは原則としてリスクアセスメント実施が求められます。ガイドラインの構成は、元素不純物のアセスメントと管理(特定、分析、評価、管理)からなり、

毒性学的に懸念のある元素の1日最大摂取許用量(Permitted Daily Exposure: PDE)を設定するとともに、製剤中元素不純物の量をPDE値以下に抑えるための管理(方法)が規定されています。適用範囲は、新製剤(新原薬および既存原薬を含む)およびバイオテクノロジー応用医薬品とし、治験薬および生薬は対象外としますが、既存薬は各地域規制要件に従うこととなります。2013年6月のブリュッセル会議でステップ2に到達し、意見募集が実施され(~2013年11月)、意見集約(~2014年5月)を経て、2014年6月にステップ4に到達する予定です。

- **Q4B Annex 6 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及び勧告**: 付属文書6 製剤均一性試験法が大阪会議でステップ4に到達しました。これですべての付属文書がステップ4に到達し、本作業部会は作業を完了しました。
- **S1がん原性試験(改定)**: 現行ガイドラインのS1A(がん原性試験実施要件)、S1B(がん原性試験法)およびS1C(R2)(用量選択)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)を図るために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は、レトロスペクティブなアプローチを経て、その強化と妥当性を図ることを意図して新たな作業工程(前向き評価: がん原性予測の仮説の検証)が、ICHでの新たな試みとして実施されています。具体的には、ガイドラインそのものの改定作業に着手する前に、まず、がん原性評価法の変更に係る規制通知: 「医薬品のがん原性試験に関するガイダンスの改正に係る前向き評価への参加(協力依頼)」(事務連絡2013年10月25日付審査管理課発出)にて、がん原性予測の仮説の検証(試験およ



運営委員会(製薬協代表)



専門家作業部会(検討風景)

び作業)を開始し、評価に必要な試験数が確保できると考えられている2017年まで実施されず。通知には以下の情報が記載されています。

- **がん原性評価文書 (CAD)**：ラットがん原性試験省略(免除申請)に際し、その根拠を示す文書(内容)とその提出
- **対象期間、資料提出先**：投与開始18ヵ月以内で2017年までに、1規制当局に提出(表紙、匿名化CAD)
- **評価**：CAD数50試験、評価資料(匿名化CAD、承認申請資料パッケージ中の試験成績<ラットがん原性試験最終報告書>)、3極行政の評価は匿名化CADで実施

一方、ガイドラインの作成では、ステップ2ガイドライン案が、がん原性予測の仮説の検証(作業)を迫る形で作成され、仮説の検証結果を踏まえて案を再検討し、2018年11月以降にステップ4到達を予定しています(現在ステップ1)。

- **14 IWG 非抗不整脈におけるQT延長/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床評価 Q&A**：作成予定のQ&Aのうち、4つのQ&A(性差、心電図データの取得及び解析のための新たな技術の妥当性を検証するための方法、心拍数補正、後期試験におけるQTc評価の方法の明確化)は2012年4月5日にステップ4に到達していますが、残り3課題(TQT試験が実施できない場合の後期臨床試験、血中-反応関係の利用、合剤)が検討中で、2013年末までのステップ4到達が期待されています。

- **M1 PtC (MedDRA Points to Consider)**：

3. ICH国際協力

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



ICH事務局(ジュネーブ、製薬協)

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、東アフリカ共同体および米州医薬品規制調和ネットワークの6地域)と招待国(DRAs/DoH：中国、台湾、韓国、シンガポール、ブラジル、ロシアの6ヵ国。オーストラリア、インドは欠席)の行政関係者が参加しました。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会議の意義およびICHガイドライン研修の支援の重要性が確認されました。今回の会合には、このICH国際協力の枠組みの中で、招待国の行政代表および専門家(中国、台湾、韓国、シンガポール)がそれぞれ運営委員会オープンセッションおよび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

- 2014年：5月31日～6月5日
ミネアポリス、米国
- 2014年：11月8～13日
欧州(開催都市未定)

(国際規制調整部 岸 倉次郎)