

トピックス

定例のICH運営委員会および専門家作業部会／実施作業部会（Expert Working Group: EWG/ Implementation Working Group: IWG）が、2007年5月5日～10日にベルギーのブリュッセルで開催されました。この会議には日米欧三極の医薬品規制当局と産業側の6団体、世界保健機関（WHO）などのオブザーバー3団体および東南アジア諸国連合（ASEAN）などの非ICH地域・国から、総勢約200名が参加し、日本製薬工業協会からは32名の専門家が参加しました。ブリュッセル会議では、医薬品品質システム（Q10）がステップ2に到達しました。また、抗がん剤の非臨床安全性試験（S9）が新たなトピックとして承認されました。さらに、新たなトピックおよび話題の提案、現行ガイドラインの見直しと並んで、現在進行中のトピックについての活発な議論が行われました。今回のブリュッセル会議における主な検討結果は以下の通りです。

1. 運営委員会における主な検討結果

現在検討段階にあるトピックについての進捗状況について、日米EU三極の合意を経てICHガイドラインとなったトピックを含め、ICHトピック&ガイドライン進捗状況に一覧表にして示します。

(1) 今回ステップアップしたトピック

Q10 医薬品品質システムについてのガイドライン

医薬品の継続的な改善促進を保証できるシステムの構築を目指して検討が続けられてきましたが、今回ステップ2に到達し、今後意見聴取が行われることになりました。本ガイドラインは医薬品製造のための近代的品質システムの要素を特定し、三極の既存のGMPを補完することを目的としています。品質システムおよび製造プロセスの継続的改善が図られることによって、患者、医療従事者、規制当局などの要件に適合する医薬品の一貫した製造の促進が期待されています。今後の予定として、意見聴取とその対応に6ヵ月必要なため、次回の専門家作業部会は2008年春のワシントンDC会議になる見込みです。なお、ブリュッセルでの専門家作業部会には、韓国、中国、アフリカ、WHOなどのオブザーバーの国・組織が多数参加し、このトピックに対する高い注目度が窺われます。

(2) 新トピックとして承認されたもの

S9 抗がん剤の非臨床安全性試験についてのガイドライン

2006年秋のシカゴ会議でのScientific Discussion以来、抗がん剤の臨床開発における非臨床安全性評価についてのトピック化が検討されてきました。今回のブリュッセル会議で、改定したコンセプトペーパー（Concept Paper）および実施計画（Business Plan）が審議され、正式にトピック（S9）として専門家作業部会を設置して検討していくことが合意されました。本ガイドラインは、化学医薬品およびバイオテクノロジー応用医薬品（small molecule、cytostatics、monoclonal antibodies、RNA、therapeutic proteins、immunostimulants）を対象とし、遺伝子治療用医薬品およびワクチン（cell and gene therapy、therapeutic vaccines）は対象外とすることが提案されています。課題としては、対象範囲、初期臨床試験実施に際しての長期反復投与毒性試験の必要性、動物数の削減に向けての対応などがあります。今年秋の横浜会議で初の専門家作業部会が開催され、2008年10月にステップ2到達を目指しています。

(3) 進行中のトピック

今回のブリュッセル会議では、一つの規制当局に

において財政上の理由から会議に派遣できる専門家の数を絞る必要が生じました。そのため、ブリュッセルで作業部会として開催するトピックを事前に三極で協議し、一部のトピックはブリュッセルで会議を開催しないことになりました。ブリュッセルで会議を開催しないこととなったトピックでは、作業部会で電話会議が実施され、その成果を反映したワークプランがブリュッセル会議での運営委員会に提出され、そこで審議されました。以下に、ブリュッセルで作業部会の会議が開催されたトピックと開催されなかったトピックにつき、順次記載します。

1) ブリュッセルで作業部会の会議が開催されたトピック

① QSD Quality Strategy Discussion

三極同時申請のゴールに向かってさらに前進するために、ICHで議論すべき医薬品の品質に関するテーマにつき、前回のシカゴ会議に続きInformal Discussion Groupで討議し、その明確化を図りました。今回のブリュッセルでの非公式作業部会〔informal Working Group/ (informal WG)〕会議では、Harmonized Quality Strategyの議論とともにWork Planが作成されました。会議での合意事項として、以下があげられます。①進行中のガイドライン（Q4B、Q8R、Q10）は継続すること、②Q8、Q9、Q10の履行を推進すること、③原薬ガイドラインの作成。なお、グローバルで一貫した履行を図るため、実施作業部会の立ち上げが合意されました。また、原薬ガイドラインでは、横浜会議前にワシントンDCで中間会議を開催し非公式作業部会（参加者は化学医薬品およびバイオテクノロジー応用医薬品の専門家）では、合成薬品とバイオ医薬品の違いと共通点を議論し、Q8、Q9、Q10に共通する要素を評価することになっています。

② Q8 (R1) 製剤開発についてのガイドライン（補遺）

Q8専門家作業部会では、Q8ガイドラインの本格的な運用に向けての様々な取り組みを実施しています。本ガイドラインのコンセプトが適切に運用され、当局、企業およびユーザーである患者がそのメリットを享受できるようにとの考えから、まずは新しい

コンセプトの理解促進を優先させるため、補遺（Q8 (R)）においてコンセプトを分かりやすく解説し、各種製剤に関する具体例を示すことを意図して作業を継続しています。前回のシカゴ会議では、経口固形製剤に係る製剤開発時の注意事項、工程デザインによる品質（Quality by Design）の具体例について検討してきました。今回の会議では、その方針を変更して、固形製剤はその一部との位置付けにして内容をよりハイレベルなものにし、Quality by Design の定義などを含めたガイドライン化を図ることになりました。今秋の横浜会議でステップ2を目指しています。

③ S2 (R1) 遺伝毒性試験についてのガイドライン（見直し）

EWGでは、「医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目に関するガイダンス」（S2A）と「遺伝毒性試験：医薬品の遺伝毒性試験の標準的組み合わせ」（S2B）の両者についての全面的見直しと改定が、前回のシカゴ会議での初の専門家作業部会開催以来検討されています。まず、改定箇所の洗い出しと内容確認が実施され、具体的には*in vitro* 哺乳類培養細胞を用いた試験、ラット末梢血を用いた小核試験、*in vivo* 遺伝毒性試験の反復投与と毒性試験への取り込み、*in vitro* 小核試験のコアバッテリーへの追加、*in vitro* 試験における最高用量の見直しなどが検討されています。また、今回の会議では特に、アンケート結果の反映が検討され、哺乳類*in vitro* 試験での最高濃度、実験動物数削減の観点（3Rs）からの検討を含めた*in vivo* 遺伝毒性試験の一般毒性試験への取り込みなどが検討されました。今秋の横浜会議でステップ2を目指しています。

④ M3 (R2) 非臨床試験の実施時期についてのガイドライン（見直し）

2006年6月の横浜会議以降、非公式作業部会会議、そして専門家作業部会会議を経て、「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」（M3）について、臨床試験のタイムリーな実施、動物や資源の不必要な使用の削減を図ることを目的として、主に以下の7つの分野についての検討が行われています。バイオテクノロジー

一応用医薬品のM3ガイドラインでの取り扱い、単回投与毒性試験の必要性、遺伝毒性試験コアバッテリー実施時期、生殖毒性試験、反復投与毒性試験の投与期間と実施時期、非げっ歯類の慢性毒性試験投与時期、およびFirst Entry Into Human (FIF) (探索的臨床試験)に必要な非臨床安全性試験。前回のシカゴ会議では探索的臨床試験以外の6つの分野の検討を行いました。また、今回のブリュッセル会議では、これら項目にさらなる検討を加えるとともに、探索的臨床試験について検討しました。各分野の検討内容の要点を以下に記載します。

バイオテクノロジー応用医薬品の取り扱いでは、ケースバイケースの原則を堅持しつつ、必要な毒性試験の試験タイプについてはS6ガイドライン(バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価)で補足します。また、その実施時期は、本M3ガイドラインに記載します。単回投与毒性試験では、ヒトに初めて投与する前に単回投与毒性試験が必須でしたが、その実施時期を含め大幅な改定が実施されます。すなわち、高用量を摂取する危険性のある場合はその臨床試験前までに実施しますが、急性毒性をみる目的の試験の場合は、臨床第3相試験までに実施すること(ただし、いわゆる単回投与毒性試験でなくとも、予備用量設定試験や予備漸増投与試験でも代用可能)になります。この改定に伴い、表題名も単回投与毒性試験から急性毒性試験に変更になります。遺伝毒性試験では、標準バッテリーについては従来通り臨床第2相試験までに実施しますが、ヒトに初めて投与する前に、遺伝子突然変異(gene mutation)および染色体損傷(chromosomal damage)を評価する試験を実施します。生殖毒性試験では、妊娠可能な女性の臨床試験実施に際し、今までは求められる試験種が三極で異なることで合意が得られていましたが、胎児発生毒性試験を必要としない環境(避妊が徹底された環境下での2週間までの治験、女性に多い疾患を対象とした場合で、健常人に投与できない)および雌受胎能試験に代わる一般毒性試験での評価が可能であれば、全ての生殖発生毒性試験は臨床第3相までに実施することになります。また、反復投与毒性試験の投与時期と実

施時期、非げっ歯類の慢性毒性試験投与時期が検討されました。探索的臨床試験については、マイクロドーズ試験、反復投与試験において、ヒトに初めて投与する(FIF)前に必要な非臨床安全性試験についての具体的な検討が行われました。また、今回の会議では、特に、生殖毒性試験に関するアンケート結果の反映が検討され、本ガイドラインへの取り込みが検討されました。なお、後述するハイリスク医薬品(potential high-risk investigational medicinal products)については、本ガイドラインの対象外となる予定です。

本ガイドライン案のガイドライン化を推進するため、今秋の横浜会議前にワシントンDCで専門家作業部会の中間会議を開催し、今秋の横浜会議でのステップ2を目指しています。

⑤ M2、eCTD 緊急安全性情報等の電子媒体による伝達、電子化申請様式についてのガイドライン
eCTD (electronic Common Technical Document: 電子化申請様式)については、追加のQ&Aが合意されました(ステップ4)。また、仕様書[改定試行版、eCTD Specification Ver. 3.3.3 (ICHのESTRI websiteに掲載)、意見聴取は2007年9月28日まで]が合意されました。

⑥ M5、E2B (R3)、Controlled Terminology 医薬品辞書のためのデータ項目および基準、臨床安全性データの報告様式(見直し)、ICH管理用語についてのガイドライン

医薬品規制情報の伝送に関する電子的標準(Message Standards)の作成については、開発に要するICH内のリソースの問題、欧米各局の必須要件[EUではCEN (European Committee for Standardization、EU標準化委員会)規格、米国ではHL7 (Health Level 7 Standard)規格]、より豊富なリソースをもつ組織が必要などの総合的判断に基づき、2006年秋のシカゴ会議において、ICH外の組織である基準作成団体(Standard Development Organizations、SDOs)と連携して開発することを最終的に決定しました。開発に際し、ICHはISO(国際標準化機構、International Organization for Standardization)、HL7、

CENとコンソーシアムを形成し、そのパイロットプロジェクトとして、E2B (R3) およびM5について開発し、そのためのプロセス (SDOプロセス) を評価する作業をM2専門家作業部会が実施しています。今回のブリュッセル会議では、このプロセスの見直しが図られ、SDOsのうち、ISOとの共同作業 (ISO内のTC215で Work Itemを立ち上げ作成する) が開始され、その進捗が報告されました。なお、M5 およびE2B (R3) そのものとともに、現在ステップ3にあります。SDOプロセスの成果が得られるまで、当分の間現在のステップに留めておくことになっています。

また、申請資料、M5管理用語 (含E2B (R3)) に使用する用語統一と、その追加改定の継続的な維持手順の構築を意図しているICH管理用語についても、SDOプロセスの進捗を考慮して今後議論されることになっています。

2) ブリュッセルで専門家作業部会の会議が開催されなかったトピック

① Q4B、Q4B (Annex 1) 局方調和の規制当局による受入れについてのガイドライン、強熱残分試験法

Q4Bガイドライン [試験方法 (分析方法) および/または規格値/判定基準の各極規制当局による受け入れに関するガイドライン: Regulatory Acceptance of Analytical Procedure and/or Acceptance Criteria] は、調和された試験法などを三極の規制当局が相互に受け入れることを促進するための手順を示すものです。対象範囲として、PDG (Pharmacopoeia Discussion Group) の調和テキストだけでなく1または2薬局方の提案も含むこと、Q4Bによる評価はICHの維持管理手順に従って進めること、評価結果はAnnexとしてその都度Q4Bガイドラインに添付することについての基本合意が得られ、2006年春の横浜会議でステップ2に到達しました。その後、regulatory consultationの実施、意見聴取とその結果の反映を終了し、ステップ4を目指すことになっています。現在、表題を含め用語「Regulatory Acceptance」の他用語への改定が検討されています。

一方、Q4Bガイドライン本体とは一体化させずに独立した文書 (companion document) とすることになったAnnexについても、ガイドライン本体の作業と併行して実施し、強熱残分試験法 (Residue on Ignition) についてAnnex 1として同様にステップ4到達を目指しています。また、この他に、注射剤の採取容量試験 (Extractable Volume)、無菌試験、不溶性微粒子試験、製剤均一性、崩壊試験、微生物限度試験、エンドトキシン、色調などが今後検討される予定です。

② E2F 開発段階における定期的安全性報告の取り扱いについてのガイドライン (DSUR)

医薬品開発時における治験薬安全性情報の定期報告 (DSUR) に関するガイドライン作成に向けて、2006年秋のシカゴ会議から専門家作業部会が開催され、検討が続けられています。日本には治験中の安全性定期報告はありませんが、米国およびEUでは規制当局へ提出される報告の内容、書式、提出時期が異なるものの、それぞれIND Annual ReportおよびAnnual Safety Reportがあります。従って、この定期安全性報告は既存の年次報告の規制のあるこれらの国および地域では内容的に置き換わるものであり、三極で一通になることを意図しています。また、定期安全性報告の内容、書式、提出時期などを統一することにより、規制当局と製薬企業の両者の業務効率化、データ解釈の質的向上、三極の規制当局による同一タイムフレームでのデータアクセスなどが期待されています。盛り込む情報については、治験依頼者が治験薬の安全性を適切にモニタリングし評価していることを規制当局が確認できる情報に焦点を当てることが求められています。その他の検討すべき重要事項として、報告の提出先、標題、適用範囲、治験薬概要書との関連、報告頻度などがありますが、遅くとも2008年春にステップ2を目指しています。

③ E15 ゲノム薬理学における用語集についてのガイドライン

ゲノム薬理学 (Pharmacogenomics: PGx) および薬理遺伝学 (Pharmacogenetics: PGt) には、創薬、医薬品の開発および利用を向上させる可能性

があると考えられています。このため、本ガイドラインでは、この研究分野を世界規模の医薬品開発および承認過程に組み入れやすくするため、ゲノム薬理学および薬理遺伝学の分野における用語の定義を図ることを目的としています。従って、ゲノムバイオマーカー (Genomic Biomarker) の妥当性および的確性確認の過程、それらの使用根拠、ICH各地域での受け入れ基準については、本ガイドラインの対象とはしていません。ガイドラインでは、ゲノムバイオマーカー、ゲノム薬理学および薬理遺伝学についての用語の定義、ゲノムデータおよび資料のコード化分類を記載しています。2006年秋のシカゴ会議でのステップ2到達を受け、2007年1月にガイドライン「ゲノム薬理学における用語集 (案)」に対し広く意見・情報の募集が開始されており、今秋の横浜会議でステップ4を目指しています。

④ GTDG 遺伝子治療用医薬品ディスカッショングループ

GTDGは、遺伝子治療用ベクターの品質、有効性、安全性に関する科学的な新知見を三極で共有化することを目的に活動しています。従って、その成果物は通常の各作業部会 (EWG、IWG、Informal WG) の目的とは異なり、将来的にはICHガイドライン作成の際のコンセプト形成の活用を考慮しつつも、まずはICH見解 (ICH Considerations) を公表することにあります。このICH Considerationsの作成 (Considerations Document) とその過程を通して、遺伝子治療用医薬品を代表とする技術が急速に進歩する領域の医薬品をより安全に開発し、適正に使用する上で産業側と規制当局側の双方にとってよき指針となることが期待されています。前回のシカゴ会議では、「生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的な考え方 (General Principle to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors)」について合意に達し、ICH Considerationsとして公表されました。今回のブリュッセル会議では、今後、ウイルス/ベクターの体外排泄 (viral shedding) の評価、腫瘍溶解性ウイルス (oncolytic virus) の遺伝子治療における

安全性評価の順で ICH Considerationsを作成することが運営委員会で承認されました。

(4) 新たな話題として議論されたもの

1) 動物実験代替法評価 (VAM) グループとの意見交換

ICHの非臨床安全性分野の専門家と動物実験の削減するための動物実験代替法評価 (Validation of Alternative Method) グループとの非公式会合が開催され、意見交換が行われました。ICHとしては、非臨床安全性分野における新ガイドライン作成および既存ガイドラインの改定時に、動物実験の3Rs (Reduce/Refine/Replace) の観点からの考慮も今後実施していく方針を確認しました。

2) ハイリスク医薬品をヒトに初めて投与する試験 (First-in-Man (FIM) Studies) (欧州の経験)

TGN 1412の痛ましい事故を教訓に、EMA (欧州医薬品庁) がリスクを最小限にすることを意図してハイリスク医薬品 (Potential high-risk investigational medicinal products) をヒトに初めて投与する場合のガイドライン (案) を作成し、それがICH運営委員会に紹介されました。ハイリスク医薬品のヒトへの初回投与に関するガイドラインとして、EMAのCHMP (医薬品委員会) から本年7月に通知が発出される予定です。ICHとしての取り扱いは、今後横浜会議で議論される予定です。本ガイドラインは、化学医薬品、バイオテクノロジー応用医薬品を対象とし、ヒトへの単回投与における初回投与量の考え方を示すとともに、ハイリスク医薬品の定義、FIM用量の算定法 [Minimal anticipated biological effect level (MABEL) / 安全係数] などを明示しています。

(5) M1 ICH国際医薬用語集 (MedDRA)

MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) は、医薬品に関連する国際間の情報交換を迅速かつ的確に行うため、国際的に共通する用語としてICHにおいて作成された医薬用語集です。

今回のブリュッセル会議でのMedDRA Management Board (MB) 会議では、システムのハード

面やブラウザーの改善、SMQs (Standardized MedDRA Queries: MedDRA標準検索式) の開発継続、MedDRAの階層構造の改善などが検討され、その結果が運営委員会に報告されました。なお、MedDRAの翻訳では、現在、8言語(英語、オランダ語、フランス語、ドイツ語、日本語、ポルトガル語、スペイン語、イタリア語)に加え、チェコ語が2007年に利用可能となり、ハンガリー語、リトアニア語に加え、今回の会議で新たに中国語(北京語)が今後の開発候補としてあがっています。

(6) GCG 国際協力委員会 (Global Cooperation Group)

運営委員会のサブグループであるGCGメンバーと、医薬品規制調和の活動を行っている非ICH地域であるAPEC (Asia-Pacific Economic Cooperation、アジア太平洋経済協力会議)、ASEAN (Association of South-East Asian Nations、東南アジア諸国連合)、GCC (Gulf Cooperation Countries、中東湾岸諸国協力会議)、PANDRH (Pan American Network on Drug Regulatory Harmonization、米州医薬品規制調和ネットワーク)、SADC (Southern African Development Community、南部アフリカ開発共同体)の代表(Regional Harmonization Initiatives、RHIs)との合同会議が開かれ、各地域の活動状況の説明が行われました。また、それぞれの地域がICHと連携して活動を希望する事項等について意見交換が行われ、GCGでの活動の重要性が認識されました。さらに、非ICH地域でICHガイドラインを利用する規制当局および産業界への研修に関する実施計画が承認されました〔APEC LSIF : Clinical Trials and GCP (タイ)、Q8-Q9 (韓国)〕。

2. 今後の予定

(1) 本会議

1) ICH 7 :

2007年3月に予定していた会議を含め、本会議は今後開催しないことになりました。

2) 三極ごとの会議 :

本会議の開催中止を受け、本会議に替わるものとして、今後三極で以下のいずれかの会議を正式なICH会議としてそれぞれの地域で1年半ごとに開催することになりました。

① 運営委員会および専門家作業部会・実施作業部会の会議開催週(最終日翌日)の1日会議

② 非営利団体とのジョイント会議

今回の運営委員会でブリュッセル会議時点での計画として、各極から以下の計画が公表されました。

- ・日本：2007年11月2日(金)(経団連会館、東京)、横浜会議直後に1日会議を開催
- ・米国：2008年(米国内)非営利団体とのジョイント会議を開催予定
- ・EU：未定

(2) 運営委員会および専門家作業部会・実施作業部会

- 1) 2007年10月27日(土)～11月1日(木)(横浜ロイヤルパークホテル他、横浜)
- 2) 2008年6月上旬(ワシントンDC、米国)
- 3) 2008年10月下旬(または11月中旬)(ブリュッセル、ベルギー)

(技術部部長ICH担当 岸 倉次郎)