

## Topics ICHブリュッセル会議開かれる

### トピックス

ICHブリュッセル会議(運営委員会、専門家作業部会、実施作業部会、国際協力委員会などが、2008年11月8日から13日にかけてベルギーのブリュッセルで開催され、ガイドラインの付属書(Annex)および補遺(Addendum)を含め6つのトピック(Q4B Annex 4、6~8、Q8(R1)、S9)のステップアップが承認されました。

定例のICH(医薬品規制調和国際会議)の会合には、日米欧の産官6団体、世界保健機関などのオブザーバー3団体、ICH事務局、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など5地域)および招待国(韓国など6カ国)から、総勢約270名(製薬協から39名、厚生労働省から40名)の専門家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) 今回の会議でステップアップしたトピック (計8トピック)

##### Q4B:薬局方テキストのICH地域における相互利用

- Q4B付属書4:非無菌製品の微生物学的試験  
(A、B、C) Step 4
- Q4B付属書6:製剤均一性試験法 Step 2
- Q4B付属書7:溶出試験法 Step 2
- Q4B付属書8:無菌試験法 Step 2
- Q8(R1):製剤開発(補遺) Step 4
- S9:抗がん剤の非臨床安全性試験 Step 2

#### (2) 進行中のトピック

専門家作業部会、実施作業部会のうち、ブリュッセルで対面会議が開催されたトピックについて、その成果の要点を以下に記載します。

##### 安全性領域:

- S6(R1) バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床安全性評価(見直し):現行ガイドラインの基本的考えを堅持し、ケースバイケースでフレキシブルに対応するとの視点から、改定版は補遺とし、種の選択、試験デザイン、生殖毒性、がん原性、免疫毒性の5分野について見直すことが既に合意されています。これに基づき、今回初の対面会議が開催され、議論が開始されました。



ブリュッセル街並

今回はそれぞれの分野での問題点の抽出、確認、そして共通認識が図られ、来春までにガイドライン(補遺)原案を作成することになりました(Step 1)。

- S9 抗がん剤の非臨床安全性試験:抗悪性腫瘍薬に特化した非臨床安全性評価の国際調和を図るガイドラインの作成を目指すもので、今回Step 2に到達しました。会議では、反復投与毒性試験の最長投与期間、バイオ医薬品の反復投与毒性での最長投与期間、生殖毒性の実施時期などの懸案事項を含め、安全性評価をサポートするための非臨床試験(一般毒性、遺伝毒性、生殖毒性など9項目)、臨床試験デザインをサポートするための非臨床試験成績の評価(最初の臨床試験の開始用量、臨床試験における増量、非臨床試験投与スケジュールなど7項目)について議論され、合意が得られました。ガイドライン案に対する意見聴取は3ヵ月が予定されています(Step 2~3)。



ICH運営委員会(中央、国際協力委員会の結果を報告する製薬協和田委員長)

●M3(R2) 非臨床試験の実施時期(見直し): 臨床試験実施に必要な非臨床試験の実施時期を規定するガイドラインの見直しを図るもので、前回のポートランド会議直後にStep 2到達以来、意見聴取、そして意見の集約が精力的に実施されて来ました。今回の会議では、各極で寄せられたコメントの中で特に重要と判断された項目に対する対応が項目ごとに順次開始されました。その中で今回検討された項目として、いわゆる最高用量(Limiting Dose)に関する記述の明確化と各試験間の整合性、ヒトと動物で異なる存在比率の代謝物を評価する時期、さらに不純物を評価する時期が挙げられます。しかし、今後個々の項目の検討に多くの時間が必要であること、さらに、他にも重要項目の検討が残されていることから、定例の来春の横浜会議を待たずして中間会議を開催し(3月中旬)、対応を促進することになりました(Step 3)。

●GTDG 遺伝子治療用医薬品ディスクッショングループ: 本EWGはICHで唯一、ガイドラインではなくICHコンシダレーションの作成(ICH見解書)を行うもので、対象として腫瘍溶解性ウイルス(Oncolytic Virus)およびウイルス/ベクターの体外排泄(Viral Shedding)が議論されています。今回、前者が完成し、ICHの公式ホームページに掲載されることになりました。なお、掲載と同時に意見聴取も行われ、必要に応じて来年6月に改定が行われる予定です。後者の体外排泄については、前者にその一部が含まれていますが、体外排泄全般のICH見解として、2009年末の完成を目指しています。また、この完成と同時に、いよいよガイドライン作成に

向けての具体的議論(コンセプトペーパーおよびビジネスプラン案の作成)が開始されることになりました。

#### 品質領域:

●Q4B 薬局方テキストのICH地域における相互利用: 付属書4 非無菌製品の微生物学的試験(A: 生菌数試験、B: 特定微生物試験、C: 製剤および医薬品原料の許容基準値)がStep 4に、また、付属書6製剤均一性試験法、付属書7溶出試験法、付属書8無菌試験法がStep 2に到達しました。一方、前回のポートランド会議で専門家作業部会から提案されていた対象範囲拡大が、今回、以下の5つの試験法、錠剤の摩損度試験法(tablet friability)、かさ密度およびタップ密度測定法(bulk density and tapped density)、ふるい分け法(analytical sieving)、キャピラリー電気泳動法(capillary electrophoresis)、ポリアクリルアミドゲル電気泳動法(polyacrylamide gel electrophoresis)について承認されました(Step 2、4)。

●Q8(R1) 製剤開発(補遺): Q8ガイドライン(製剤開発)の本格運用に向けての理解促進を図ることを目的とするもので、Q8ガイドラインをサポートし、よりわかりやすい解説を行うとともに、各種製剤具体例として、「設計による品質の作り込み」などが記載されます。今回、Step 4に到達しました(Step 4)。

●Q11 化成品およびバイオ医薬品の原薬の開発および製造: 化成品およびバイオテクノロジー応用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(CTD S.2.2-S.2.6)に関するハイレベル概念のガイドラインの作成を目指すもの



ICH国際協力委員会参加メンバー

です。今回初めて、ガイドラインの構成や現行の方法と新たな方法の一体化を配慮した記述に焦点を絞ったガイドライン原案が提示されました。作成スケジュールでは、対象とする分野の特殊性(化成品とバイオ医薬品の両者を考慮)、複雑性などから、進捗に当初の予定より多くの時間がかかりそうです(Step 1)。

- **Q-IWG 品質実施作業部会**: 本IWGは、既にStep 4に到達したQ8(製剤開発)、Q9(品質リスクマネジメント)、Q10(医薬品品質システム)を適切に運用するため、明確でより詳細な説明の提供を目的としています。具体的には、IWG内の活動として短期的課題(Q&A作成)と長期的課題(事例検討、研修会開催)が、また、IWG外の活動として他団体との共同作業(ワークショップ開催、解説書作成)が検討されています。この中で、今回の具体的な成果物として、短期的課題においてQ&Aの初案作成が挙げられます。これは品質に関する新たな理論的枠組み(「New Paradigm」)の中で作成されたガイドラインQ8、Q9、Q10において、最も重要かつ基本的な概念・用語のうち、「設計による品質の作り込み」(Quality by Design)、「知識管理」(Knowledge Management)、「医薬品品質システム」(Pharmaceutical Quality System)の三つに焦点を当てたQ&Aです。今後、各極内で関連団体へ本初案に対する意見を求め、それに基づく改定を経て、速やかに公表する予定です。また、ワークショップについては、ICH地域、さらにICH地域外での開催に際しての基本的枠組みが検討されました。

#### 有効性領域:

- **E16 ゲノムバイオマーカー**: 本ガイドラインは、ゲノムバイオマーカーの使用目的、当局提出資料の構成概要および形式を統一することによって、三極内でのゲノムバイオマーカーの申請と承認審査の迅速化を図られることを意図したものです。2回目の対面会議である今回は、ガイドラインの案文(Draft Step 1ガイドライン)が作成されました。ガイドラインは、第1部として緒論(目的、背景、対象範囲、基本方針など)、第2部として当局提出資料の概要構成(各極規制要件、内容、方法、結果、報告書など)、さらに例示を含めた付録などから構成される予定です。今後さらに検討を重ね、2009年春の横浜会議でStep 2到達を目標にしています(Step 1)。

#### 複合領域・電子関連:

- **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、E2B(R3)(臨床安全性データ報告様式<見直し>)およびM5(医薬品辞書のためのデータ項目および基準)**: E2B(R3)およびM5はともにStep 3の段階ですが、それらの電子仕様については、ICH外の組織であるISO(国際標準化機構)を中心とした標準開発団体(SDO)と連携し、それぞれICSR(Individual Case Safety Report)およびIDMP(Identification of Medicinal Products)プロジェクトとして開発しています。ICSRプロジェクトでは、ICH運営委員会で承認されたHealth Level 7 (HL7)電子仕様のICSR開発に向けた一連のワークプラン、プロセスが進行中です。具体的には、ICHの必須要件であるステップアッププロセスを充足させると同時に、もう一方



欧州でのICH地域会議(製薬協から和田委員長が講演)

では連携先であるISOの開発プロセスをも満たす必要があることから、ICH側ではまずISO標準(Draft International Standard、DIS)に対する実施ガイド(Implementation Guide)およびテストプランを作成します。それに基づいてDISの内容について構成メンバー(国)が投票する期間である2008年2月から2009年7月の間に、ICH側ではStep 2のためのテストを実施しDISに対するICHとしての評価を行い、その結果をフィードバック、そしてそれらの総合結果を踏まえてのStep 2到達が予定されています。Step 2以降、ISO標準をICHとして実装することに焦点を当てたガイドラインに対する意見聴取が予定されています。IDMPプロジェクトについては、ICSRプロジェクトより進捗が遅れていますが、現状報告としてその開発のタイムラインが今回具体的に提示されました。また、eCTDの次期大型改定(HL7電子仕様eCTD)については、合意されたプロセスの進め方(ISO/HL7によるJoint Initiative介入)の下に、ICHとして改定版に盛り込むべき要件についておおむね合意がみられました。今後、各極の行政情報が記載され、各極の特殊性が許容されているCTD第1部(Module 1)においても、合意が可能な項目について検討することになっています。

## 2. 国際協力委員会

非ICH地域で医薬品規制調和の活動を行っている地域(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、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)の代表に加

え、前回のポータランド会議から新たに参加したICHガイドラインを積極的に実施しようとする国(韓国、台湾、中国、シンガポール、オーストラリア、ロシア)から、各地域の規制調和に関する活動状況の説明を受けるとともに、ICHとの連携等についての意見交換が行われました。この中で、非ICH地域の代表から、特に品質関連のガイドラインの研修会開催とその支援の要望が多く寄せられました。国際協力委員会では活動の重要性、特にICHガイドライン研修などの支援の重要性を認識するとともに、委員会としても積極的に対応することになりました。

## 3. 今後のICH会議 (運営委員会・専門家/実施作業部会)の日程

- 2009年春：6月6日～11日、横浜
- 2009年秋：10月24日～30日、セントルイス、米国(予定)

## 4. ICH報告会

ICH地域会議として、日本での2007年11月2日(ICH東京シンポジウム、東京)の開催に続き、北米で本年10月21日(メリーランド州ロックビル)、欧州でICHブリュッセル会議最終日翌日の11月14日、ブリュッセルで開催され、ICH会議の成果が関係者に報告されました。

(技術部部長 ICH担当 岸 倉次郎)