

トピックス

ICH横浜会議が2009年6月6日から11日にかけて横浜市で開催され、ガイドラインに添付する付属書を含め6つのトピックがステップアップしました。うち、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見直しを図ったトピックM3(R2)は、日本、米国、EUの三極で調和したガイドラインになりました。

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(インドなど4カ国)から、総勢約350名(製薬協および厚生労働省からともに60名強)の専門家など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) ステップアップしたトピック

Q4B薬局方テキストのICH地域における相互利用(うち、付属書): Q6A(医薬品の規格および試験方法設定ガイドライン)記載試験法のうち、崩壊試験法(付属書5)と無菌試験法(付属書8)が三極で合意したガイドラインとなりました(ステップ4)。これによって、調和した局方試験法ではICH地域での相互利用が可能となりました。

また、局方一般試験法のうち、摩損度試験法(付属書9)およびポリアクリルアミドゲル電気泳動法(付属書10)がステップ2に到達しました。

M3(R2)非臨床試験の実施時期(見直し): 旧ガイドラインに対し全面改定を実施した案が、今回三極で合意したガイドラインとなりました(ステップ4)。本ガイドラインは既存項目(単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、他)の見直しと試験名称の変更を含めた改定に止まらず、いままで対象としていなかった項目(探索臨床試験、ヒト初回投与量設定根拠、新たな試験項目)が追加されました。内容的には、たとえば、生殖発生毒性試験の見直しでみられるように、妊娠可能な女性の治験への組み入れに際し、その前の発生毒性評価は必ずしも必須ではなく、通常は最長第3相までに最終評価するとし、今までに集積されたデータならびに文献をもとに、科学的妥当性をより推し進め実際に即したものになっています。これによって、試験に用いる動物数の減少、医薬品開発の迅速化等々が期待されます。

E16 ゲノムバイオマーカーの記載法: ゲノムバイオマーカーの的確性を確認するための資料につい



会場となった横浜ランドマークタワー

て三極で統一を図ったもので、ステップ2に到達しました。資料では、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が図られることが期待されます。ガイドライン案は、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、イメージとして、CTDと相同性を図った書式になります。

(2) 新トピック、専門家作業部会再結成トピック、または新たな非公式検討部会の結成

Q3C(R4) 残留溶媒ガイドライン(見直し): 第2類に分類されている物質のうち、cumene(別名cumol)に発がん性のあることが新たに実施したがん原性試験で明らかになりました。これを受け、専門部会が再結成されることになり、毒性と品質の専門家で見直しを図ることになりました。

E14(R) QT延長・重篤な不整脈の臨床評価(見直し)非公式検討部会: 現行ガイドラインの問題点を抽出し、改定の方向を見出すことを目的とした非公式検討部会です。この作業部会は、臨床と非臨床の専門家で構成されます。また、この非公式検討部会設立に伴い、E14実施作業部会は解散し、ICH公式ウェブサイトに設置されていた質問箱も閉鎖することになりました。なお、E14ガイドラインおよびそのQ&Aはそれ



ICH運営委員会の模様



ICH運営委員会：手前に厚労省、製薬協の代表。両側にEU、米国の代表団



ICH日本シンポジウムで国際協力の重要性を講演する和田委員長

それぞれ2005年および2008年にステップ4に到達し、日本以外の米国およびEUではいずれもその直後に国内規制として通知されています(ステップ5)。

(3) 進行中のトピック

専門家作業部会、実施作業部会のうち、横浜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(ただし、すでに記載したトピックは除きます)。

【安全性領域】

S2(R1) 遺伝毒性試験(見直し)：現行の2つのガイドライン(S2A遺伝毒性試験：変異原性試験、S2B遺伝毒性試験：標準的組み合わせ)を1つに統合し、さらに内容に改定を加えたものです。たとえば、染色体異常を評価する試験において、その試験法に選択肢を導入して科学的妥当性のもとでより実際に即したものになると同時に、*in vivo*試験では条件を満たせば反復投与毒性試験での評価も可能として、結果として動物数の削減への寄与が期待されています。ガイドライン案としては、意見聴取とその案への反映等が終了し、専門家レベルでは内容的にはステップ4に到達しています。しかし、ICH構成6団体の中で、1団体(規制当局)が内部調整未完了のため、依然ステップは3のままとなっています。

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、改定は補遺とし、対象は種の選択、試験デザイン、生殖毒性、がん原性、免疫毒性の5分野として、現在見直しが行われています。まだステップ1の段階ですが、たとえばホットな議論として、抗体薬の発生毒性試験はいつまでにいくつの種で可とするか、また、げっ歯類の2年がん原性試験実施の適切性などの議論が進行中です。

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作成を意図するもので、ステップ3の段階にあります。構成内容は以下のとおりです：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)、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)。現在、ステップ2ガイドラインに対する意見聴取を経て、その結果に基づいた改定作業を実施していますが、ステップ2ガイドラインに対し本質的な変更はないようです。この秋のセントルイス会議でステップ4到達を目標にしています。

GTDG 遺伝子治療用医薬品ディスカッショングループ：本作業部会は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)を最終成果物としています。対象として腫瘍溶解性ウイルスおよびウイルス/ベクターの排泄の2つが議論され、それぞれ今回の横浜会議およびその直後に完成し、ICHの公式ウェブサイトに掲載されることになりました。また、後者については、ICH見解書を発展させた形でガイドラインを作成することになり、そのための具体的議論(コンセプトペーパーおよびビジネスプラン案の作成)が開始されました。

【品質領域】

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に関し、ハイレベルで共通の概念に基づいたガイドラインの作成が検討中です(CTD 2.3.S.2.2~2.6の内容に沿った構成へ変更)。現在、調和を図るべき項目の優先順位付けとその内容の確認作業を実施している段階です。対象とする分野の特殊性(化成品とバイオテクノロジー応用医薬品の両者を考慮)、複雑性などから、進捗には当初の予定より多くの時間がかかりそうです(ステップ1)。

Q-IWG 品質実施作業部会：すでにステップ4に到達したQ8(製剤開発)、Q9(品質リスクマネジメント)および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を提供するとの目的で活動しています。具体的には、作業部会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)について、また、作業部会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)について検討しています。この中で、横浜会議を含めそれまでに得られた具体的な成果物として、短期的課題であるQ&Aが完成し、ICH公式ウェブサイトに掲載されました。これは品質に関する新たな理論的枠組み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、知識管理および医薬品品質システムの3つに焦点を当てたQ&Aです。また、研修会については、まず、ICH地域内での実施の枠組みについてが検討されています。

【有効性領域】

E2F 開発段階における定期安全性最新報告(DSUR): 意見聴取を反映したステップ2ガイドラインの改定作業が、横浜会議での議論を経ておおむね完成に近づき、この秋のセントルイス会議前にステップ4到達が実現しそうです。論点となった、本トピック進行中に日本で新規導入された6ヵ月定期報告制度への対応、開発国際誕生日、市販医薬品の定期安全性最新報告との併存、地域要件、複数成分、盲検情報の記載、例示DSURのガイドラインへ添付しないことなどについて、合意が図られました。

E7(R1) 高齢者に使用する医薬品の臨床評価(見直し): 現行ガイドラインの見直しが図られ、高齢者患者集団の定義、臨床開発中に検討すべき症例数、合併症/相互作用、薬物動態での加齢影響の評価法などに焦点を当てた検討が行われました。結果、6項目からなるQ&A案が作成され、ほぼ合意に近い進捗が図られました。たとえば、新たな高齢者層の設定、高齢者の症例サイズを一律100症例から疾患領域ごとに高齢者層の比率を考慮した症例数、また、薬物動態での母集団評価法の位置付けなどについて合意形成が図られました。このため、秋のセントルイス会議を待たずに、近々ステップ2に到達する予定です。

【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はともにステップ3の段階ですが、それらの電子仕様は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、SDOの1つ 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、かつ、もう一方で連携先であるISOの開発プロセスも満たす必要から、以下の手順を踏んで実施しています。まず、開発されたISO標

準(Draft International Standard, DIS)に対し、ICH実施ガイド(ICH Implementation Guide, IG)およびそのテストプランを作成しました。このIGをICH公式ウェブサイトで公開する(Public Awareness)とともに、DISを評価するためのテストを実施しています。このテストによってICHとして集約した評価結果をISOへフィードバックし、DISのさらなる改善を図ることにしています。IDMPプロジェクトも、おおむねICSRプロジェクトと同様な枠組み・考え方で開発されています。進捗はICSRプロジェクトより少し遅れているのが現状です。ISOの開発段階でみるとDISの1つ前のISO Committee Draft(CD)の段階にあり、このCDに対しICHとして集約したコメントをISOへフィードバックするところです。また、eCTDの次期大型改定(HL7電子仕様eCTD)については、ICHとして改定版に盛込むべき要件についておおむね合意がみられました。

2. 国際協力委員会

ICH運営委員会委員と非ICH地域で医薬品規制調和の活動を行っている地域(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)代表、規制当局(韓国、インド、シンガポール、オーストラリア)が参加するICH国際協力委員会が開催され、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ICH国際協力委員会の活動の重要性、特にICHガイドライン研修の支援などの重要性が確認されるとともに、今後のICHとしての支援計画が承認されました。

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年秋: 10月24日~29日、セントルイス、米国
2010年春: 6月5日~10日、ブリュッセル、ベルギー
2010年秋: 11月6日~11日、横浜、日本(予定)

4. ICH報告会

ICHの正式な公開シンポジウムとして、「ICH日本シンポジウム2009」を、2009年6月12日に東京で開催しました。ICH6団体、オブザーバー、非ICH地域の地域代表と国から24名の演者を招き、品質、安全性、有効性、複合領域の各トピックについて、横浜会議の成果が発表されました。また、アジア地域におけるICHガイドラインの取り組み等が報告されました。18ヵ国からの参加者を含め約600名の製薬産業関係者および規制当局が参加し、成功裏に閉幕しました。

(技術部部長 ICH担当 岸 倉次郎)