

ICHの最新動向

2012年7月25日

日本製薬工業協会
国際規制調整部

岸 倉次郎

本日の発表内容

- **全般：**
 - ICH福岡会議(運営委員会、専門家/実施作業部会)
- **主要ポイント:**
 - トピック: ステップアップ
 - Future of ICH
- **主な検討結果:**
 1. トピック：品質、安全性、有効性、複合領域(含電子関連)
 2. トピック: 対面会議非開催トピック
 3. トピック: 新トピック等の提案
 4. ICH 国際協力委員会
 5. ICH地域会議： ICH日本シンポジウム2012
- **今後の予定**
 - 運営委員会・各作業部会

全般

□ 会議日程・場所

- 2012年6月2～7日、ヒルトン福岡シーホークホテル

□ 参加者：

- 参加者総数：約240名
- 参加団体：

メンバー（創始国6団体）：日本（厚労省、製薬協）、米国（FDA、PhRMA）、
欧州（EU、EFPIA）

オブザーバー： EFTA（スイスメディック）、カナダ厚生省、WHO

事務局： IFPMA（スイス）

- DRA/DoH： 台湾、韓国、シンガポール、オーストラリア
- RHI： 南部アフリカ開発共同体（ボツワナ）、東アフリカ共同体（タンザニア）、中東湾岸諸国協力会議（サウジアラビア）、東南アジア諸国連合（タイ）
- 関連団体等： 国際ジェネリック医薬品連盟、世界大衆薬連盟等

□ 専門家等作業部会：

- 対面会議実施トピック（9）：品質（Q3D）、安全性・複合（S1, S10, M7）、有効性（E2C(R2)）、複合（電子関連）領域（M2, M5, E2B(R3), M8）

主要ポイント

トピック:

□ ステップアップトピック:

- **E3 Q&A** (治験の総括報告書の構成と内容 Q&A): ステップ 4
- **eCTD & Change Request v.1.22** (eCTD IWG Q&A v.1.22): ステップ 4
- **Q4B Annex 13** (薬局方テキストのICH地域における相互利用: 付属書13: かさ密度タップ密度測定法): ステップ 4
- **M8: Step 2 for Testing** (ICH eCTD v4.0 Draft Implementation Guide, Testing Plan): 承認

主要ポイント(続き)

Future of ICH: ICHの構成、運営統治等の今後のあり方

□ 変更しないこと(継続)

- ICH運営委員は創始国6団体とし、それぞれ決議権を保持
- ICHガイドラインの作成は合意に基づき決議
- 全般事項(方針、作業、手順等)は合意に基づき決議

□ 変更:

- **ガイドライン作成過程におけるステップアッププロセスの変更**
ステップ2のプロセスを、**技術文書(technical documents)**と続く**ガイドライン案(draft guidelines)**作成の2段階に分割(ステップ2a、2b)し、それぞれ産業側の役割・貢献及び行政側の管理責任を明確化(産業側の専門家及び運営委員の各節目における文書への署名は、行政側と共に従来通り実施)
- **行政側議長**の創設: 各ステップ(ステップ1~4)
- **新トピックの承認**: 3行政による合同決議権(6団体の合意が得られない場合の例外措置)

主な検討結果

1. トピック: 品質

□ Q3D: 金属不純物

- 内容骨子:
 - ✓ 医薬品の金属不純物に関するガイドライン: 内容的にコントロールストラテジーと安全性評価のセクションで構成
 - ✓ 対象医薬品範囲: 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(治験薬、生薬は対象外、既存薬は各地域規制要件)
 - ✓ 対象金属の特定、その基準値(許容上限値PDE)を設定
- 進捗:
 - ✓ ステップ: 1
 - ✓ Pre-Step 2文書に対するコメント(1600超)対応中
 - コメント: リスクアセスメント(記載金属不純物のあり方、原理原則、PDE値)、コントロールストラテジー(環境由来金属不純物の扱い等)
 - 対応: 全ての毒性アセスメント及びPDEの再検討。今後、大容量投与製剤の規制、間歇投与のPDE、クラス分類等を検討
- 今後の予定:
 - ✓ 修正ガイドライン案(最終化): 2012年11月

主な検討結果

1. トピック: 安全性

□ S1:がん原性試験(見直し)

- 意図: 現行ガイドラインの改定(S1A、S1B又はS1(R1)?)(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)
- 検討事項: がん原性予測の強化、方法
 - ✓ **がん原性試験省略仮説**: 十分な根拠により陽性又は陰性と判断される場合、ラットがん原性試験省略可能(根拠がない場合は実施)
 - ✓ **Retrospective Survey**: 追加のデータ調査(off-targetの薬理作用・毒性に起因する発がん、臨床暴露量との比較、S2(R1)に基づく遺伝毒性の再確認)
 - ✓ **Prospective Study (PS)**: 仮説の検証(判断資料の事前提出と終了後の妥当性評価)
- 今後の方針(予定): 現時点でのステップ: 1
 - ✓ **仮説根拠の強化**:
 - **Position Paper**(PS実施のための): 作成(~2012.11)、パブコメ実施、対応(2012.11~2013.6)、実施方法検討
 - **PS実施:2013年~2017年**
 - ✓ **ガイドライン改定**: ステップ4(2017年以降)

主な検討結果

1. トピック：安全性（続き）

□ S10:光安全性試験

- 進捗： ステップ1
- 目的： 非臨床光安全性評価、臨床試験のサポート
- 対象範囲： 新医薬品（化成品）、一部の既存医薬品（投与経路の変更等）
- 検討：
 - ✓ ステップ1文書の各極内レビュー（約250コメント）とその対応
 - ✓ 論点：
 - ①ROSアッセイ、②組織中濃度、③*in vitro*光毒性試験法、④臨床での光安全性評価、⑤*In vitro*試験と光アレルギー試験
- 今後の予定：
 - ✓ ステップ2： 2012.11（サンディエゴ会議）
 - ✓ ステップ4： 2013.11（大阪会議）

主な検討結果

1. トピック: 安全性_複合領域

□ M7: 遺伝毒性不純物

- 進捗: ステップ1
- 目的: 潜在的発がんリスク低減、DNA反応性不純物の安全性(域値、許容量など)、品質管理に適用し、Q3A/Q3B及びM3ガイドラインを補完
- 対象範囲: 新医薬品(原薬、製剤、治験薬、一部の既存薬)。適用外(既存薬、バイテク医薬品、抗悪性腫瘍薬、既存添加剤等)
- ガイドライン(構成):
 - ✓ 緒言、適用範囲、一般原則、市販品への留意点(原薬の製造法変更等)、製造工程と製品中の不純物の評価、ハザード評価(構造活性相関による変異原性の予測、クラス分類、予測、総合判断)、リスク評価(リスクレベルの緩和策: TTC, Less than lifetime exposureによるリスク管理、アプローチの柔軟性、臨床試験の投与期間と許容量、市販品)、不純物の管理、ドキュメンテーション(治験申請、CTD申請)
- 今後の予定:
 - ✓ ステップ2: 2012.11(サンディエゴ会議)
 - ✓ ステップ4: 2013.11(大阪会議)

主な検討結果

1. トピック: 有効性

□ E2C(R2): 市販医薬品の定期的安全性最新報告(PBRER)

- 進捗: ステップ3
- 目的: 市販医薬品の定期安全性最新報告を見直し、価値の最大化を図る
- 検討:
 - ✓ ステップ2到達(2012.2.1)後、パブコメ募集(コメント500以上)、ガイドライン案修正中
 - ✓ 修正事項: Efficacy/effectiveness(定義明確化)、International Birth Date(定義、使用)、適用外使用を含む使用状況でのリスク管理(Off-Label Use)、Reference Information(詳細説明)、All Available Information(後発品の扱い)、List of Date Sources(サマリーテーブルの検討)、各極要件(Full Study Reportの添付要否及び地域毎の添付資料)、モジュラーアプローチ、リスク評価のフローチャート追加等
- 今後の予定:
 - ✓ ステップ4: 2012年11月(サンディエゴ会議)

主な検討結果：

1. トピック：複合/電子

□ M2：医薬品規制情報の伝達に関する電子的標準化

- 電子的標準化開発(実施)支援枠組み(M2 Functional Model)
タスク及び責任：実施ガイド作成、SOPs(例：SDOプロセス、テスト、維持等)、
テンプレート一式整備等
- 電子的標準の維持：ICH実施ガイド、Q&A、Change Requests
- 知的財産(著作権)：
 - ✓ ICH実施ガイド(E2B(R3)等)：伝送データ項目と電送メッセージ仕様(電子仕様)から構成され、電子仕様はHL7電子規格を利用
 - ✓ ICH実施ガイドにHL7電子規格引用に際しHL7の著作権発生：必要な条件整備(ICH、行政当局が自由に関連文書を公表するため)
- SENTRI(共通的な電子標準の策定)：XML Documentの検討など

主な検討結果：

1. トピック：複合/電子(続き)

□ 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

- 電子仕様：国際的標準化団体(ISO、HL7)で策定(「ISO ICSR」)。利用方法を「ICH E2B(R3)実施ガイド」として規定
- ステップ4に向けた準備：
 - ✓ 文書セット最終化：ICH実施ガイド、サンプル、BFC、コードリスト等
 - ✓ パブリックコメント：募集終了、コメント対応
 - ✓ メンテナンス、HL7版権、地域要件対応、バリデーションルール
- 今後の予定：
 - ステップ4：2012年11月(サンディエゴ会議)

主な検討結果：

1. トピック：複合/電子(続き)

□ M5: 医薬品辞書のためのデータ項目及び基準

- 電子仕様：国際的標準化団体(ISO、HL7)で策定(「ISO IDMP」)。利用方法を「ICH M5実施ガイド」として規定
- 構成：
 - ICH M5実施ガイド：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)
 - M5 ICH 実施ガイド資料構成：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つのモジュール(医薬品識別子、製剤識別子、サブスタンス、投与経路等、単位)
- 作業：
 - ✓ メンテナンスプロセス：今後ID附番するための新たな仕組み、その維持方法(選択基準、実際的アプローチ)
 - ✓ ステップ2に向けた作業：αテスト実施、ICH実施ガイド作成(モジュール0、1～5)
- 今後の予定：現在ステップ1
 - ステップ2：2012.11(サンディエゴ会議)
 - ステップ4：2013.11(大阪会議)

主な検討結果：

1. トピック：複合/電子(続き)

□ M8(eCTD): 電子化申請様式

- eCTD現行版への対応：“Change Request”
 - ✓ eCTD & Change Request v.1.22(eCTD IWG Q&A v.1.22): ステップ 4
- eCTD次期大型改定(v4.0)への対応：
 - ✓ ICH要件： ICHとして記載すべき内容につき合意
 - ✓ 電子仕様： HL7に委託(最終的にはISO国際標準へ)
 - ✓ Step 2 for Testing(ステップ2前のテスト)
 - ICH M8実施ガイドv4.0、テストプラン： 承認(福岡会議)
 - ✓ 今後の予定：
 - ステップ2前のテスト実施： 2012.10～2013.8
 - ステップ2： 2013.11(大阪会議)

主な検討結果

2. トピック: 対面会議非開催

- **M1 PtC: MedDRA Point to Consider**
- **E3 Q&A (治験の総括報告書の構成と内容 Q&A):**
 - 進捗: ステップ4 (福岡会議)
 - 内容: 内容と構造 (総括報告書のためのテンプレートではなくガイドラインであることの明確化、)、付録 (レビューに必要な資料のみの添付)、用語 (他のガイドラインとの用語の不整合)、E3ガイドラインとCTD (特にeCTD)の要求事項との整合性

- **E14 IWG: QT延長及び重篤な不整脈の臨床評価 Q&A**
 - Q&A①～④: ステップ4 (2012.4.5, postal sign-off)
 - ①性差、②心電図データの取得及び解析 (間隔の自動解析)のための新たな技術の妥当性を検証するための方法、③心拍数補正、④後期試験におけるQTc評価の方法の明確化
 - Q&A⑤～⑥: 検討中
 - ⑤ TQT試験が実施できない場合の後期臨床試験
 - ⑥ 血中一反応関係の利用

主な検討結果

3. トピック: 新トピック等の提案

□ Quality Brainstorming Group:

- 品質トピック全般を検討するグループ設立の提案、今後作成されるConcept Paperを基に検討
- 目的: 品質関連のトピック改定、Q&As、新規トピック、研修等の必要性等について運営委員会へ提言

□ Q7 Informal Working Group:

- Informal Working Group設立: 承認(福岡会議)
- 目的: Q7ガイドライン改定のあり方(Q&As、PIC/sメンバーを含め参加メンバー等)を検討

主な検討結果

4. ICH国際協力委員会

□ 方針、役割、ミッションステートメント

- 方針：ICHガイドラインの使用に関連する教育・能力向上
- 役割：医薬品業界、規制当局の両者によるガイドラインの正しい解釈、効率的な利用促進
- ミッションステートメント：ICHガイドラインの調和プロセスを促進するため、非ICH地域の相互理解の増進、能力向上支援

□ 構成

- ICH運営委員 + 非ICH地域代表 (RHIs)、規制当局 (DRAs/DoH)
- 非ICH地域代表：
アジア太平洋経済協力会議 (APEC)、東南アジア諸国連合 (ASEAN)、
米州医薬品規制調和ネットワーク (PANDRA)、南部アフリカ開発共同体 (SADAC)、
東部アフリカ共同体 (EAC)、中東湾岸諸国協力会議 (GCC)
- 規制当局：
中国、台湾、韓国、インド、シンガポール、オーストラリア、ロシア、ブラジル

□ 活動

- 情報の提供・共有、ガイドライン案に対するコメント募集、研修会開催の支援 (専門家派遣)、規制当局者会議への参加

主な検討結果

4. ICH国際協力委員会(続き)

非ICH地域の専門家のICHガイドライン作成への参加

□ 一般方針

- 方針: ICH専門家作業部会等への非ICH地域の専門家の参加
- 非ICH地域の専門家: ICH国際協力委員会参加の地域代表、規制当局
 - ✓ 非ICH地域代表(RHIs):
アジア太平洋経済協力会議、東南アジア諸国連合、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、東部アフリカ共同体、中東湾岸諸国協力会議
 - ✓ 規制当局(DRAs/DoH):
中国、台湾、韓国、インド、シンガポール、オーストラリア、ロシア、ブラジル
- 役割: ICHガイドラインの作成
- 権限: ICH “Official Observer”(カナダ厚生省、欧州自由貿易連合)と同じ

□ 参加要件

- ICHガイドラインの自国での実施など

主な検討結果

5. ICH地域会議

□ ICH地域会議:

- ICH 6 以降、日米EUの3極でそれぞれの地域で実施
- 第1回会議(2007.11.2、東京)に続き、今回は4回目
- ICH成果の情報共有、討論の場

□ ICH日本シンポジウム2012

- ICHの正式な公開シンポジウム
- 内容: 品質、安全性、有効性、複合領域の福岡会議の成果を発表
- 演者: 国内のICH EWG/IWG専門家
- 参加者: 一般

今後の予定

□ 運営委員会、専門家/実施作業部会

2012年会議

- 11月10-15日 サンディエゴ、米国
- 初夏 未定、欧州

2013年会議

- 11月9-14日 大阪、日本