



ICHの動向（2018/11）

第7回会合@シャーロット後

厚生労働省 医薬・生活衛生局
総務課 国際薬事規制室
国際化専門官 高梨文人

Contents:

1. ICHの組織運営の変更点
2. ICHガイドラインの作成
3. ICHの枠組み外：IPRPでの規制調和

ICH:

International Council for Harmonisation of Technical Requirements
for Pharmaceuticals for Human Use

医薬品規制調和国際会議

IPRP:

International Pharmaceutical Regulators Programme

国際薬事規制当局プログラム

ICH改革（2015年10月）の焦点

国際化: ICHガイドラインを実施する世界各国の規制当局、グローバルな業界団体等に参加枠を拡大

ガバナンス: ICH総会とICH管理委員会の設置、事務局の整備など新体制の整備。ICHの意思決定における規制当局と業界団体の役割の明確化（規制当局はガイドラインの実施に最終的な責任）

法人化: スイス法に基づく法人化を行い、メンバー拡大後も効率的な運営が続くよう、規則文書（定款等）の整備

透明性: ICHとそのプロセスの透明性の向上（ICHウェブサイトでのより多くの情報の公表等）

資金: 規制当局と業界団体のメンバーが応分に法人運営費を負担する仕組みの構築

ICH メンバー (16団体; 2018年11月)

●創設規制当局メンバー (3) :

- 厚生労働省・医薬品医療機器総合機構 (MHLW/PMDA)
- 米国食品医薬品局 (FDA)
- 欧州委員会・欧州医薬品庁 (EC/EMA)

●創設産業界メンバー (3) :

- 日本製薬工業協会 (JPMA)
- 米国研究製薬工業協会 (PhRMA)
- 欧州製薬団体連合会 (EFPIA)

●常任規制当局メンバー (2) :

- ヘルスカナダ
- スイスメディック

●規制当局メンバー (5) :

- ブラジル国家衛生監督庁 (ANVISA)
- 韓国食品医薬品安全処 (MFDS)
- 中国国家薬品监督管理局 (NMPA)
- シンガポール健康科学庁 (HSA)
- 台湾食品薬物管理署 (TFDA)

●業界団体メンバー (3) :

- バイオテクノロジーイノベーション協会 (BIO)
- 国際ジェネリック・バイオシミラー医薬品協会 (IGBA)
- 世界セルフメディケーション協会 (WSMI)

ICH改革後の
新規メンバー

※太字の団体は管理委員会メンバー

ICH オブザーバー(28団体; 2018年11月)

- **常任オブザーバー**：世界保健機関（WHO）、国際製薬団体連合会（IFPMA）
- **規制当局オブザーバー**：インド中央医薬品基準管理機構（CDSCO）、キューバ国家医薬品医療機器管理機関（CECMED）、メキシコ連邦衛生リスク対策委員会（COFEPRIS）、コロンビア医薬品食品監督庁（INVIMA）、南アフリカ医薬品管理審議会（MCC）、モルドバ医薬品医療機器庁（MMDA）、カザフスタン国家医薬品医療機器専門機関、マレーシア国家医薬品規制庁（NPRA）、ロシア連邦保健・社会発展省（Roszdravnadzor）、アルメニア医薬品医療技術専門科学センター（SCDMTE）、台湾食品薬物管理署（TFDA）、オーストラリア医療製品管理局（TGA）、トルコ医薬品医療機器庁（TITCK）、**イラン国家規制当局 (NRA)**
- **地域調和イニシアティブ**：東南アジア諸国連合（ASEAN）、アジア太平洋経済協力（APEC）、東アフリカ共同体（EAC）、湾岸協力理事会（GCC）、汎アメリカ医薬品規制調和ネットワーク（PANDRH）、南部アフリカ開発共同体（SADC）
- **業界団体オブザーバー**：医薬品原薬委員会（APIC）
- **医薬品関連国際団体**：国際医学団体協議会（CIOMS）、欧州医薬品医療品質部門（EDQM）、国際医薬品添加物機関（IPEC）、米国薬局方（USP）、医薬品査察協同スキーム（PIC/S）、ビル&メリンダ・ゲイツ財団（Bill & Melinda Gates Foundation）

赤字：今回参加を承認

各会議の構成と権限

総会 (Assembly)

- 管理委員会の意見を受けて、定款の改正、新規メンバーの承認、ICHガイドラインの採択等、ICHの全体的な事項に関する最終決定を行う。
- ICHの全参加団体（メンバー・オブザーバー）で構成

管理委員会 (Management Committee)

- 総会の議論の準備を行い、総会に意見を提示する。また、ICH法人の運営、資金、作業部会の管理等を担う。
 - 常任8メンバー（日米欧の規制当局及び業界団体、スイス・カナダの規制当局）、選出メンバー、WHO及びIFPMA（常任オブザーバー）で構成。
 - 選出管理委員会メンバー（枠は規制当局4団体、業界団体2団体まで、任期3年）
 - ⇒ ・規制当局：NMPA（中国）、HSA（シンガポール）、MFDS（韓国）
 - ・業界団体：BIO、IGBA
- の計5団体が選出（2018年6月～）

MedDRA管理委員会 (MedDRA Management Committee)

- MedDRAの管理と運営に責任を有する。
- 日欧の規制当局及び日米欧の業界団体、スイス、カナダ、英国の規制当局、WHO（オブザーバー）で構成

※ 各組織において、創設規制当局メンバーである日米欧の規制当局は、主要事項に関し拒否権を有する。

総会副議長・管理委員会正副議長の改選結果

下線部の役職について改選が行われた。

	議長	副議長	任期
総会	<u>レニータ・リンドストーム</u> (EC - DG SANTE)	<u>ペトラ・ドアー</u> (<u>スイスメディック</u>)	2年間 (2019/11まで)
管理委員会	<u>テレサ・ムーリン</u> (<u>FDA - CDER</u>)	<u>中島宣雅</u> (<u>PMDA審議役 (国際担当)</u>)	1年間 (2019/11まで)
MedDRA管理委員会	ミック・フォイ (MHRA)		1年間 (2019/6まで)

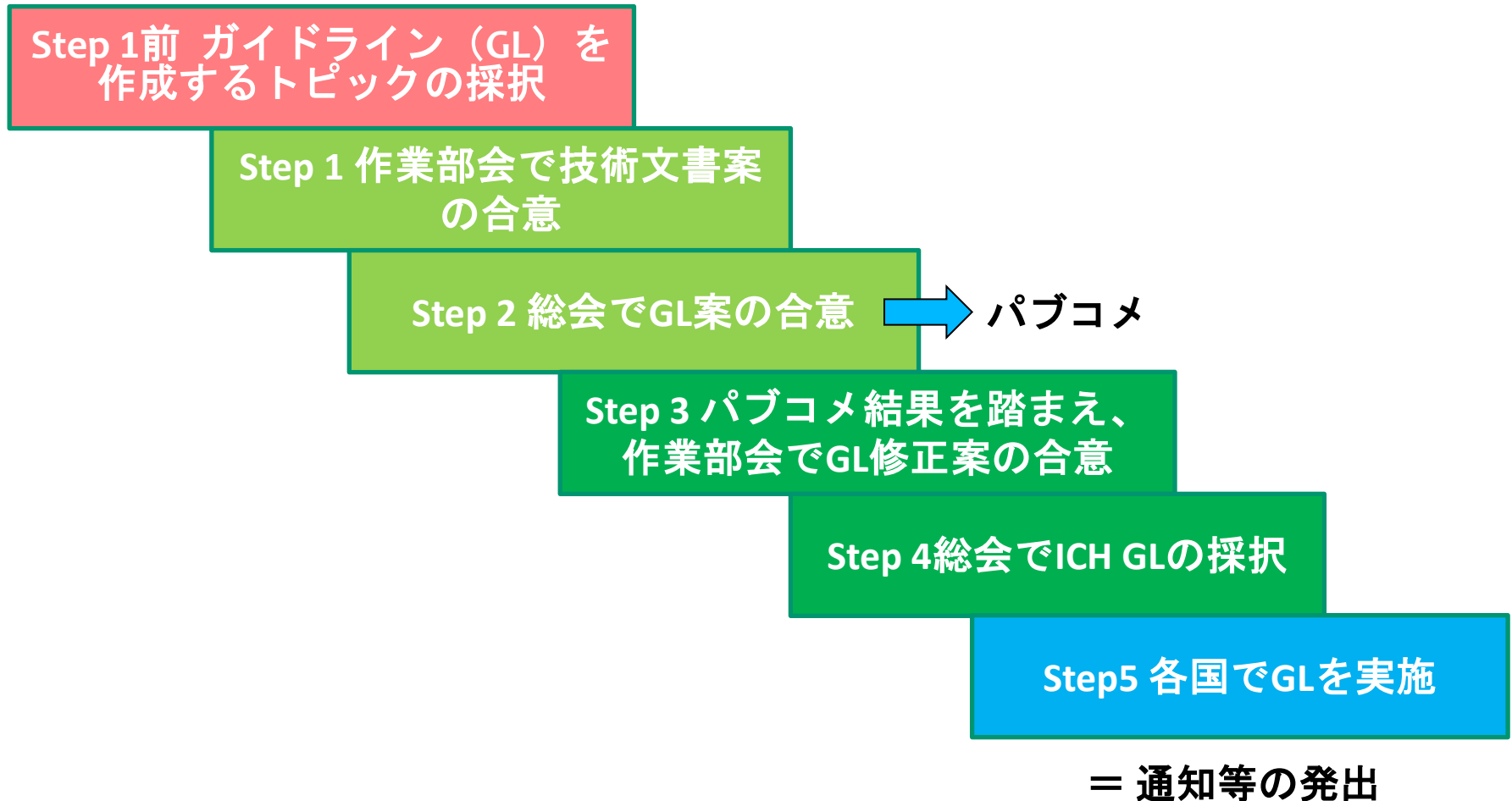
規制当局メンバーによるICHガイドラインの実施 (implementation)

Tier (層)	ICHガイドライン	実施に関するルール
1	Q1 (安定性試験) Q7 (GMP) E6 (GCP)	・メンバー参加の条件として、実施
2	E2A (治験中の安全性情報) E2B (個別症例安全性報告のデータ) E2D (承認後の安全性情報) M4 (CTD) M1 (MedDRA)	・メンバー参加後に、優先して実施 ・5年以内に実施を完了させるための計画書を提出 ・選出管理委員会メンバーになるための推奨要件
3	上記以外の全てのガイドライン	・メンバー参加後に、できるだけ早期に実施

Ref: Articles of Association Article 11, Assembly Rules of Procedure 1.1.3

- ・規制当局メンバー・一部オブザーバーによる実施状況を外部委託により調査 (2019年前半)
- ・外部団体によるトレーニングの提供を支援 (研修資料の作成・提供やICHの認定付与)

ICHガイドライン作成のプロセス



ICHガイドライン作成の計画 (2018 ~ 2022)

- 計画的なガイドライン作成と、新規作業部会の設置を行う。
- 12月から来年6月会合まで、新規トピック提案の採択を議論予定。

Current ICH Topics		Activity type	Charlotte, NC, USA	Amsterdam, the Netherlands	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
Workgroup code	Workgroup name		Nov-18	Jun-19	Nov-19	Jun-20	Nov-20	Jun-21	Nov-21	Jun-22	Nov-22
Standing Paediatric EWG	- Standing Paediatric	Ongoing activity									
E2B(R3) EWG/IWG	- Revision of Electronic Submission of ICSRs	Ongoing activity									
E8(R1) EWG	- General Consideration for Clinical Trials	Step process		Step 2 (Feb)		Step 4					
E9(R1) EWG	- Addendum to Defining Appropriate Estimand	Step process		Step 4							
E11A EWG	- Paediatric extrapolation	Step process					Step 2		Step 4 - TBC		
E14/S7B DG	- Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation	Discussion									
E17 IWG	- Multi-Regional Clinical Trials	Step process		Training Material (March)							
E19 EWG	- Optimization of Safety data collection	Step process	Step 2				Step 4				
E20 informal WG *	- Adaptive Clinical Trials	Drafting of CP and BP									
M1 PTC WG	- MedDRA Points to Consider	Ongoing activity									
M2 EWG	- Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information	Ongoing activity									
M4Q(R1) IWG	- Addressing CTD-Q-Related Questions/Change Requests	Dormant									
M7(R2) Maintenance EWG	- Addendum to Assessment and Control of DNA Reactive Impurities	Step Maint.			Step 2		Step 4				
M8 EWG/IWG	- Electronic CTD	Ongoing activity	Step 4								
M9 EWG	- Biopharmaceutic Classification System-based Bioassays	Step process		Step 4							
M10 EWG	- Bioanalytical Method validation	Step process	Step 2			Step 4					
M11 informal WG	- CeSHaP	Drafting of CP and BP									
M12 informal WG *	- Drug Interaction Studies	Drafting of CP and BP									
Q3C(R8) Maintenance EWG	- Residual Solvents	Step Maint.		Step 2 (March)		Step 4					
Q3D(R1)/(R2) Maintenance EWG	- Elemental Impurities (R1: Revision to cadmium PDE / R2: Maintenance)	Step Maint.	Step 4 (R1) / Step 2 (R2)		Step 4						
Q11 IWG	- Q&A on API Starting Materials	Step process	Narrated Training Material								
Q12 EWG	- Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management	Step process		Step 4							
Q13 informal WG	- Continuous Manufacturing	Drafting of CP and BP									
Q2(R2)/Q14 informal WG	- Analytical Procedure Development and Revision of Q2(R1)	Drafting of CP and BP									
S1(R1) EWG	- Rodent Carcinogenicity Studies for Human Pharmaceuticals	Step process				Step 2		Step 4			
S5(R3) EWG	- Revision on Detection of Toxicity to Reproduction for Med. Products	Step process					Step 4				
S11 EWG	- Guideline on Nonclinical Safety Testing - Paediatric Medicines	Step process	Step 2 (Aug)			Step 4					

Light blue highlight = Work in progress
 Dark blue highlight = Work completed
 Blue highlight = Dormant
 Grey = Deadlines to be confirmed
 * Establishment of informal WG delayed

作業部会の進捗（1 / 2）

（1）ガイドライン案の基本合意：最終確認結果を踏まえた上で、来年2月頃までに案の正式合意（ステップ2）に到達することを目指す。

トピック	内容
生体試料中薬物濃度分析法バリデーション（M10）	クロマトグラフィー及びリガンド結合アッセイを用いた生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションならびに実試料分析に関する標準的要件を示す。
安全性データの収集の最適化（E19）	一部の開発後期の臨床試験や製造販売後臨床試験等、薬剤の安全性プロファイルが十分に理解されている場合に、選択的な安全性データの収集を行うことで、医薬品の安全性を確保しつつ臨床試験実施の効率性を高める。
臨床試験の一般指針の改訂（E8(R1)）	種類やデザインが多様化が進む臨床試験の質を適切なレベルに保つため、試験の質とそれに影響を与える試験デザインに関して最新の内容に改める。

（2）既存の検討グループをもとに作業部会を設置し、コンセプトペーパーを承認。Q&Asの作成を開始。

トピック	内容
医薬品の催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床／非臨床的評価（E14/S7B）	医薬品の催不整脈性リスク評価のための非臨床試験／臨床試験において、in silico試験法、iPS心筋細胞の試験法等を用いた新しいアプローチの利用可能性を検討する。

作業部会の進捗（2 / 2）

（3）2018年6月会合でトピック採択後、作業部会を設置し、コンセプトペーパーを承認。ガイドラインの作成を開始。

トピック	内容
連続生産（Q13）	連続生産に関連する定義、ハイレベルの科学的原則、規制側が求める事項（管理戦略、プロセスバリデーション、モデルの管理等）
分析法の開発とQ2（R1）（分析法バリデーション）の改訂（Q2（R2）/ Q14）	新規の分析法の開発と利用を促進するための用語、目標設定、試験デザイン、管理戦略等／NIRやNMR等の新しい分析法に関するバリデーション手法の追加
CeSHarP（Clinical electronic Structured Harmonized Protocol）（M11）	臨床試験プロトコル文書のフォーマットの調和と電子化

（4）2018年6月会合でトピック採択後、開始時期未定だったもの：2019年11月会合で初回の対面会合開催を目指すことを合意

トピック	内容
医薬品相互作用試験（M12）	医薬品相互作用試験が必要となる基準、試験デザイン、結果解釈の手法
アダプティブ臨床試験（E20）	アダプティブ臨床試験（試験の中間解析結果に基づく、予め計画された試験デザインの変更）の計画、実施、結果分析、審査に関する原則

各団体のラポーター・レギュラトリーチェアの 指名状況（2018/12活動中）

	ラポーター ※作業部会の中心になって議論を 主導する役割		レギュラトリーチェア ※作業部会の進捗及び議論の範囲 を管理する枠割	
	MHLW/PMDA	Paediatric, E2B, M2*, M7, M10, Q2/Q14	6	E9, E14/S7B, E17, Q13
FDA	E8, E11A, E14/S7B, E19, M2*, M8, Q3C, Q3D, Q12, Q13, S11	11	Paediatric, E2B, M1, M9, M10, M11, Q2/Q14	7
EC/EMA	E9, E17, M9, Q11, S5	5	E8, E19, M8, Q12, S1, S5, S11	7
JPMA		0		
PhRMA	S1, M11	2		
EFPIA	M1	1		
Health Canada		0	Q11	1
Swissmedic		0	M2	1
(空席等)		0	E11A, M7, Q3C, Q3D	4
計		25		24

*: Co-Rapporteurs

MHLW/PMDAが指名するラポーター

(2018/12活動中)

コード	トピック	所属	氏名
Paediatric	小児に関する常設EWG	PMDA再生医療製品等審査部	平田雅一
E2B(R3)	個別症例安全性報告のデータ	PMDA安全第二部	簾貴士
M2	医薬品規制情報の伝送に関する電子的標準	公益財団法人先端医療振興財団 臨床研究情報センター	岡田美保子
M7(R2)	DNA反応性不純物の測定と管理	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部	本間正充
M10	生体試料中濃度分析法バリデーション	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部	石井明子
Q2(R2)/ Q14	分析法の開発とQ2 (R1) (分析法バリデーション) の改訂	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部	檜山行雄

戦略的議論とリフレクションペーパーの作成

今後のICHガイドライン作成を戦略的に取り組んでいくための計画を提示するリフレクションペーパーとして、以下2文書が基本的に支持された。今後、検討グループにおいて具体的トピック案を議論予定。

- ・ **ジェネリック医薬品（FDA提案）**

（内容）ジェネリック医薬品の技術的事項に関する国際調和を目指すために必要な議論を進めるもの。（文書は合意し、関連文書を整備後に公表予定。）

- ・ **薬剤疫学（厚労省/PMDA提案）**

（内容）市販後安全対策に活用される薬剤疫学に関し、リアルワールドデータのさらなる活用の支援となることを目指して、用語・報告フォーマット・一般指針等の調和を目指すもの。

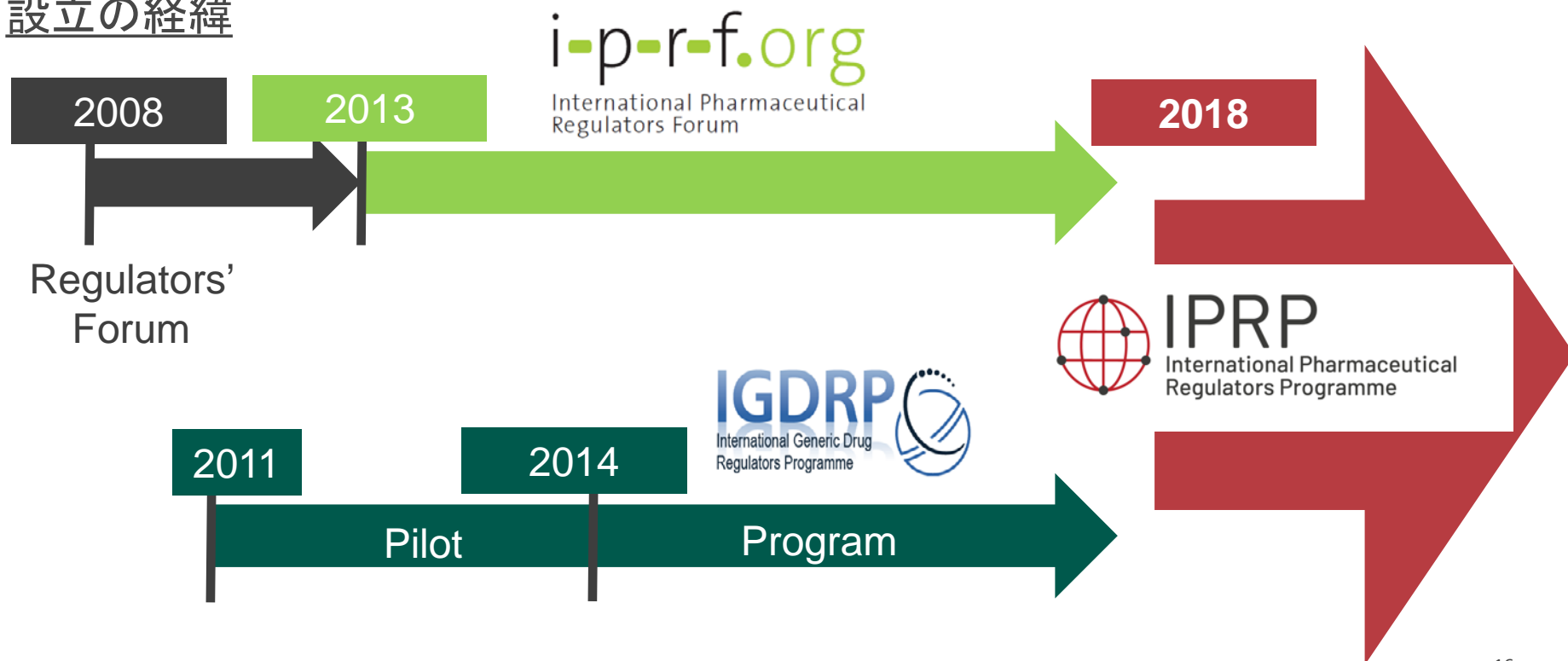
※これまでの戦略議論で、「GCP刷新（E8・E6の改訂）」と「品質」のリフレクションペーパーが合意、公表されている

ICHの枠組み外での規制調和活動: IPRP

(International Pharmaceutical Regulators Programme)

- ・規制当局だけから構成される会議(約20の国・地域が参加)
- ・規制当局の共通の関心を議論(ICHガイドラインの土台になる可能性あり)

設立の経緯



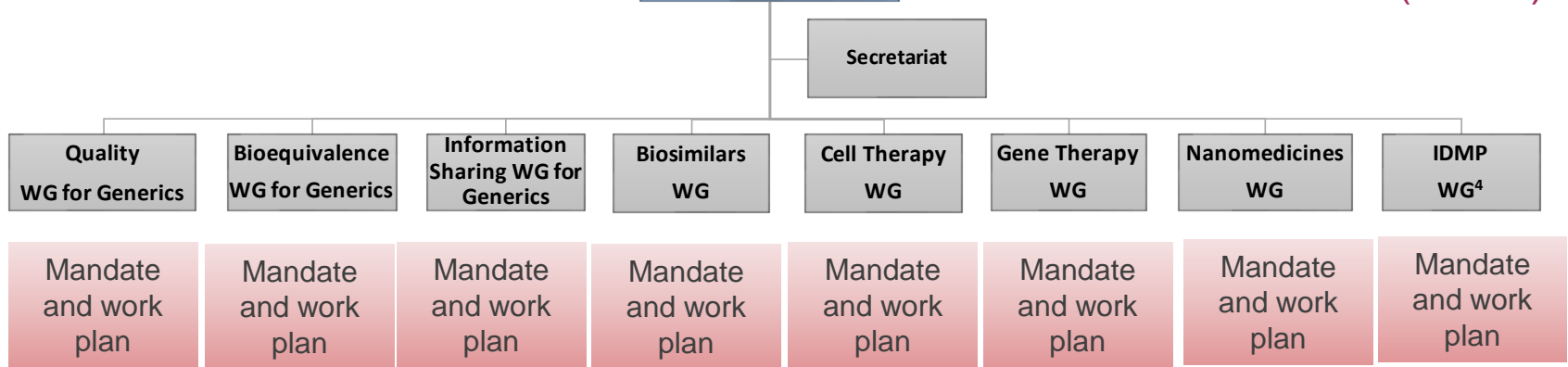
IPRPのガバナンス

組織の目標や運営に関する文書

- IPRP Strategic Vision 2018 – 2020
- Terms of Reference (ToR)
- Standing Operating Procedure (SOP)



Management Committee 議長: ANVISA (ブラジル)
副議長: Health Canada (カナダ)



⁴IDMP: Identification of Medicinal Products

IPRPリフレクションペーパーの作成

- 今回会で、「細胞治療製品を用いた臨床試験後の被験者のフォローアップの特性と期間に関する基本的原則」※のリフレクションペーパーを合意

※ "General Principles to Address the Nature and Duration of Follow-up for Subjects of Clinical Trials Using Cell Therapy Products"

- 概要: 被験者の状態、適応疾患、製品のタイプ、製造工程、加工や分化の度合い、適用経路や投与期間等を考慮してフォローアップ期間を設定すること
- 今後、IPRPウェブサイトで公表予定



IPRP

International Pharmaceutical
Regulators Programme

IPRPで規制当局間の”Reliance”の推進を議論

- WHOが、リソースが限られた国では、国際協力・連携(Reliance)による規制当局の活動効率化を推奨している。
※WHOは2018年8～9月に”Good Practices of National Regulatory Authorities in Implementing the Collaborative Registration Procedures for Medical Products”のパブリックコメントを募集
- 今回のIPRP会合で、WHOのリードにより各国のRelianceの経験を共有。WHOと連携しながら、IPRPで今後も各国でのRelianceの促進に向けた議論を継続することとなった。
- いくつかの国では、日本の審査報告書をもとに新薬承認審査プロセスの迅速化を実施している。PMDAによる審査報告書の英訳、海外当局からの照会対応の取組に、WHOから評価が得られた。

まとめ

- ICH改革により、**新規メンバー・オブザーバーは着実に増加**しており、ICHガイドラインの世界的な普及拡大に期待。新規の規制当局メンバーによるICHガイドラインの着実な実施が重要：**実施状況の調査、トレーニング支援の活動を強化**。
- 日本も**ICHガイドラインの作成**に大きく役割を果たしている。**新規トピックの提案・採択とラポーター役の獲得**が重要。
- ICH枠外で、IPRPで規制調和活動を推進

※次回会合は2019年6月1～6日にアムステルダム（オランダ）で開催予定