

ICHの最新動向

2013年7月26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ブリュッセル会議(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
- ICHの今後

□ 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

□ 今後の予定

- 運営委員会・各作業部会

全般

□ 会議日程・場所

- 2013年6月1～6日、Dolce La Hulpe Hotel、ブリュッセル(ベルギー)

□ 参加者：

- 参加者総数：約200名(日本の代表：厚労省(本省、PMDA等)、製薬協)
- 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)
- DRAs/DoH：韓国、中国、台湾、シンガポール、オーストラリア、ブラジル
RHIs：南部アフリカ開発共同体(スワジランド)、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(7)：品質(Q3D, Q7)、安全性(S1, S10)、有効性(なし)、複合(電子関連)領域(E2B(R3), M2, M8)

主要ポイント

トピック:

□ **ステップアップトピック:**

- **Q3D (金属不純物):** ステップ 2
- **eCTD & Change Request v.1.24**
(eCTD IWG Q&A v.1.24): ステップ 4

主要ポイント(続き)

ICHの今後(Future of ICH):

ICHの構成、運営統治等の今後のあり方

□ 既決定事項:

- **ガイドライン作成プロセスの変更:** 技術文書(technical documents)作成まで(ステップ2a)とそれ以降のガイドライン案(draft guidelines)作成(ステップ2b)プロセスとに分離し、産業側の役割・貢献及び行政側の管理責任を明確化
- **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:** 創始国3行政による優先合同決議権(6団体の合意が得られない場合の例外措置)
- **実施:** 2013年6月のブリュッセル会議から適用

□ 今後:

- **ICHの構成:**
 - ICH全体及びICH運営委員会のメンバー
 - その他の検討事項

主な検討結果

1. トピック: 品質

□ Q3D: 元素(金属)不純物

- 対象元素(金属):
 - ✓ 対象元素(金属): 34
 - ✓ 分類: クラス1(As, Cd, Hg, Pbの計4)、2A(4)、2B(9)、3(7)、4(10)
リスクアセスメント実施(但し、クラス4は不要)
- ガイドラインの構成:
 - ✓ 金属不純物のアセスメントと管理: 特定、分析、評価、管理
 - 毒性学的に懸念のある金属: 1日最大摂取許容量(Permitted Daily Exposure: PDE)の設定
 - 管理: 製剤中金属不純物の量をPDE値以下に抑えるための管理(方法)
- 適用範囲: 新製剤(新原薬及び既存原薬を含む)、バイオテクノロジー応用医薬品
- 適用外: 治験薬、生薬は対象外、既存薬は各地域規制要件に従う
- 進捗:
 - ✓ ステップ 2(a, b): 今回(2013年6月)のブリュッセル会議で到達
 - ✓ ステップ 3: 意見募集開始(~2013年11月)、意見集約(~2014年5月)
 - ✓ ステップ 4: 2014年6月予定

主な検討結果

1. トピック: 品質

□ Q7 IWG: 原薬GMP

- 背景:
 - 2000年 (Step 4) 以来の経験 (解釈の不確実性)
 - Q8/Q11、Q9、Q10の解釈、実装における不確実性
- 検討課題:
 - 現行のQ&As: 各極行政Q&As
 - 技術的要件 (サプライチェーン、アウトソーシング、管理等)
 - Q8/Q11、Q9、Q10のインパクト
- 対応 (目的):
 - Q7ガイドライン改定: Q&As作成
- 進捗:
 - Survey情報からのQ&A候補選択
 - 現行Q&A: PIC/S (Expert Circle) 作成draft Q&Aを今後検討

主な検討結果

1. トピック: 安全性

□ S1:がん原性試験(改定)

- 意図: 現行ガイドライン(S1A実施要件、S1B試験方法、S1C(R2)用量選択)の改定(がん原性試験の必要性、一部試験の省略、試験実施数の減少)
- 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(暴露マージンに関する対応:薬効容量及び臨床用量に関する調査等)
 - ✓ **Prospective Study**: 仮説の検証
- 仮説の検証(仮説根拠の強化)
 - がん原性評価法の変更に関する規制**通知**(Regulatory Notice Document, **RND**)
 - RNDがん原性評価文書**(Carcinogenicity Assessment Document, **CAD**)
 - **drat RND**: パブコメ実施、まとめ(2012.11~2013.6)、RNDの修正・最終化
 - **RND**: 2013年8-11月公開(PS開始)~2017年。評価:CAD数50試験、評価資料(**CAD**及び試験成績)の規制当局への提示
- **ガイドライン改定**: ステップ4ガイドライン作成(2018年11月以降)

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3 (Step 2: 2012年11月)
- 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:
 - ✓ パブリックコメント募集(~2013年3月)、まとめ、対応中
 - ✓ 検討課題: ROSアッセイ(国際バリデーション試験等の評価待ち)、概念図
- 今後の予定:
 - ✓ 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

□ 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

EWG:

- 実施ガイド/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。文書セット(ICH実施ガイド、サンプル、BFC、コードリスト等)
- ステップ4到達：2012年11月(サンディエゴ会議)。後、修正を加え、2013年6月のブリュッセル会議を経て公開(ICH websiteへ掲載済)

IWG:

- ICSRの規制当局間の情報交換に限定した医薬品辞書を作成。この方針転換に伴い、M5(医薬品辞書のためのデータ項目及び基準)EWGは解散
- ISO IDMP Standardの中でE2B用医薬品辞書として活用できるDocument for ISO IDMPがICH外で開発中。ICHではそれを活用するドキュメントを作成
- E2B用医薬品辞書に必要なIDs/terms等の対応作業は、E2B(R3) IWG直下に置くE2B(R3) Subgroupが今後対応

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.1.24(eCTD IWG Q&A v.1.24): ステップ 4 #55, #71の不整合につき、記載内容修正

- 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、2012月6月承認)
 - ICH M8実施ガイドに基づき実施、検討課題の抽出と対応
 - ICH実施ガイドの改定: 行政、企業の技術担当者確認レベルへ
 - 構成: 基本的技術要件、Folder Structure等
 - ✓ 今後の予定:
 - ステップ2: 2014年6月
 - ステップ4: 2015年6月

主な検討結果

2. トピック: 対面会議非開催

- **M1 PtC: MedDRA Point to Consider**
- **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年4月5日)
 - 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&A⑤～⑦: 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
 - ⑦ 合剤

主な検討結果

2. トピック: 対面会議非開催

□ M7: 遺伝毒性不純物

- 進捗: ステップ3 (パブコメ対応中)
- 目的: 潜在的発がんリスク低減、DNA反応性不純物の安全性、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)
- 今後の予定: ステップ4: 2013年11月(大阪会議)

□ E2C(R2): 市販医薬品の定期的安全性最新報告(PBRER)

- EWG: ステップ4(2012年11月)、ステップ5(2013年5月17日通知発出)
- IWG: Q&A作成、導入支援ツール、Example PBRERs等の検討

主な検討結果

3. トピック: 新トピック等の提案

□ Informal Quality Discussion Group:

- 品質トピック全般を検討するグループ
- 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

□ Informal Safety Brainstorming Group/Session:

- Informal Brainstorming/Working Group
- 目的: 安全性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

主な検討結果

4. ICH国際協力

□ 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 (PANDRH)、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(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国際協力に参加の地域代表、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

今後の予定

□ 運営委員会、専門家/実施作業部会

2013年

- 11月9-14日 大阪市、日本
(ハイアットリージェンシー大阪)

2014年

- 6月 (開催都市未定)、米国
- 11月 (開催都市未定)、欧州