

ICHの動向

－製薬協の視点から－

2020年12月16日 第42回ICH即時報告会
製薬協 ICHプロジェクト委員会
横田 昌史

- COVID-19により、ICH史上初となるバーチャル会合形式を導入。

	バンクーバー会合	アテネ会合
管理委員会 (MC)	5/13, 25, 26 3回のWebEX会議	11/5, 16, 17 3回のWebEX会議
総会 (Assembly)	5/27 WebEX会議	11/18 WebEX会議

➡ 2021年6月の**インチョン会合**もバーチャル会合での開催を決定。

- COVID-19下でメンバーを拡張、長期的な財務管理の仕組みを整備。

バンクーバー会合

アテネ会合

ガバナンス

- ✓ MC議長・副議長の任期延長（1→2年）

- ✓ MC議長・副議長選挙
→両候補者再任

メンバーシップ

- ✓ 新メンバー：
トルコ当局（TITCK）
- ✓ 新オブザーバー：
レバノン当局（MOPH）

- ✓ RoP改訂：オブザーバーからメンバー昇格時の迅速手続きを整備

財務管理

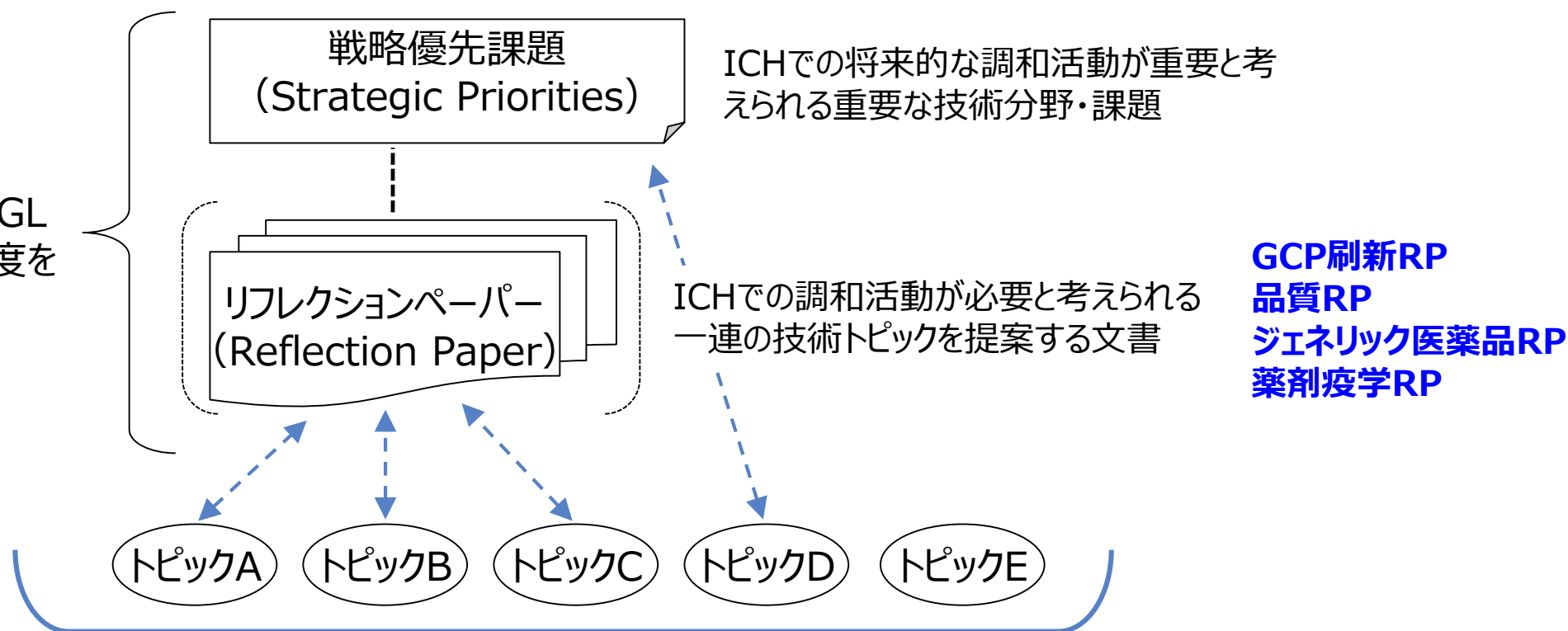
- ✓ ICH/MedDRA合同の財務小委員会設置

- ✓ MedDRA MCと共同で財務委員会を結成

1. 新規トピックの動向
2. 戦略議論の動向
3. その他のGL作成進捗
4. ICHトレーニング事業
5. 今後の見通し・課題

- ICH改革後、ICH内でガイドライン作成を系統立てて進めることができるよう、戦略的に必要な複数のガイドラインを議論するための仕組みを整備。

戦略議論：
管理委員会/総会にてGL
作成上の戦略的優先度を
協議

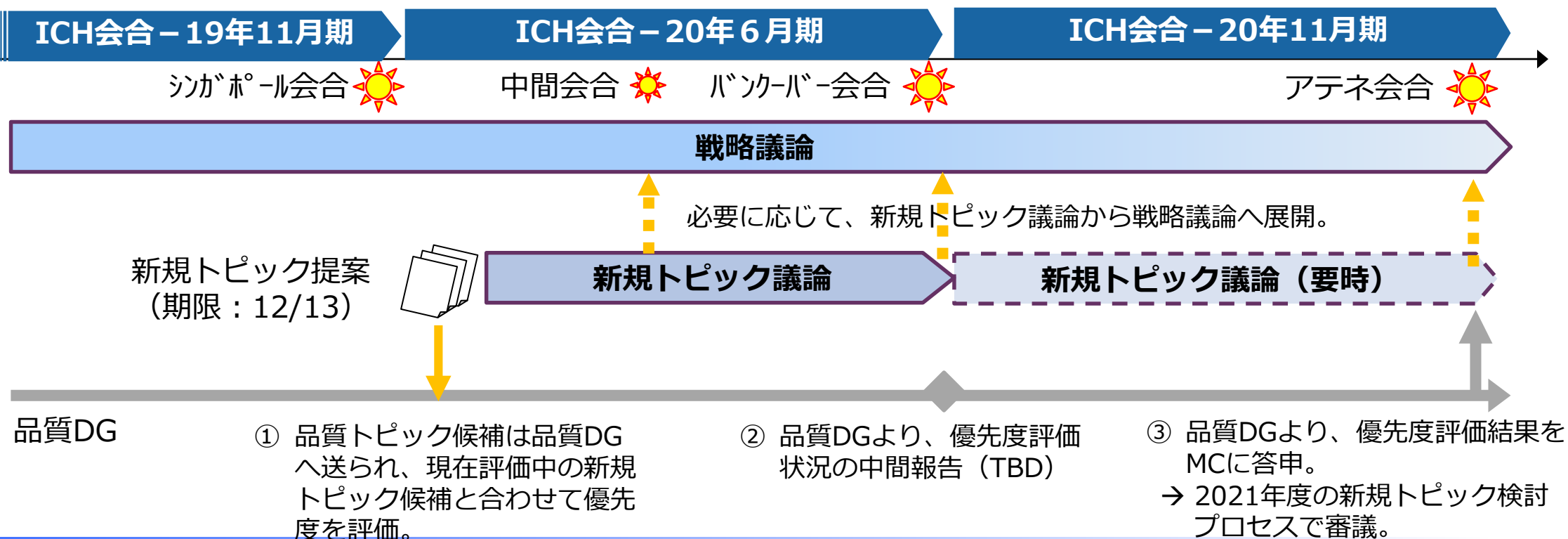


新規トピック提案： 戦略議論を踏まえて、各団体より個別トピックを提案
→ 新規トピック検討プロセスにて個々に審議され、採択可否を決定

2020年新規トピック検討プロセス

- 品質トピックの立て込み具合を勘案し、品質関連の新規トピック候補は、品質DGで一括して優先度を評価し、2021年の新規トピック検討プロセスへ。
- その他の新規トピック候補は、例年同様のプロセスで審議された。

<イメージ図>



2020年新規トピック検討結果

- バンクーバー会合での採択に向け、2019年末に14候補が提案された。最終的にMC評価で「支持/更なる議論要」とされた4候補のうち、総会は**2候補**を採択。
 - 「採択」2候補：まずCTD品質改定を先行させる。
 - 「更なる議論要」2候補：MIDDディスカッショングループを設置し、継続協議する。
 - 「時期検討」1候補：N-ニトロソ案件に関する優先検討課題を今後見極める。

新規トピック候補	新規/改定	領域	MC評価	総会決定事項
✔ CTD品質 (M4Q(R1)) 改定 [FDA]	改定	M	支持/更なる議論要	採択
✔ 構造化された製品品質データ申請 [FDA/HC]	新規	M	支持/更なる議論要	採択
MIDDに関する一般指針 [PhRMA]	新規	E	支持/更なる議論要	DG設置
新医薬品の承認に必要な用量—反応関係の検討のための指針 (E4) 改定 [EC]	改定	E	支持/更なる議論要	
RP/M7補遺：N-ニトロソ化合物及び関連する発がん物質 [PhRMA]	改定	M	更なる議論要	

① CTD品質改定

- 約20年ぶりの改定となり、これまでにICHで議論されてきた近代的な概念（Q8～Q13）を取り込み、時代に即したCTD様式とすることで、より効率的なCMC業務・申請/審査業務を可能とする。



Q8~Q11



Q12



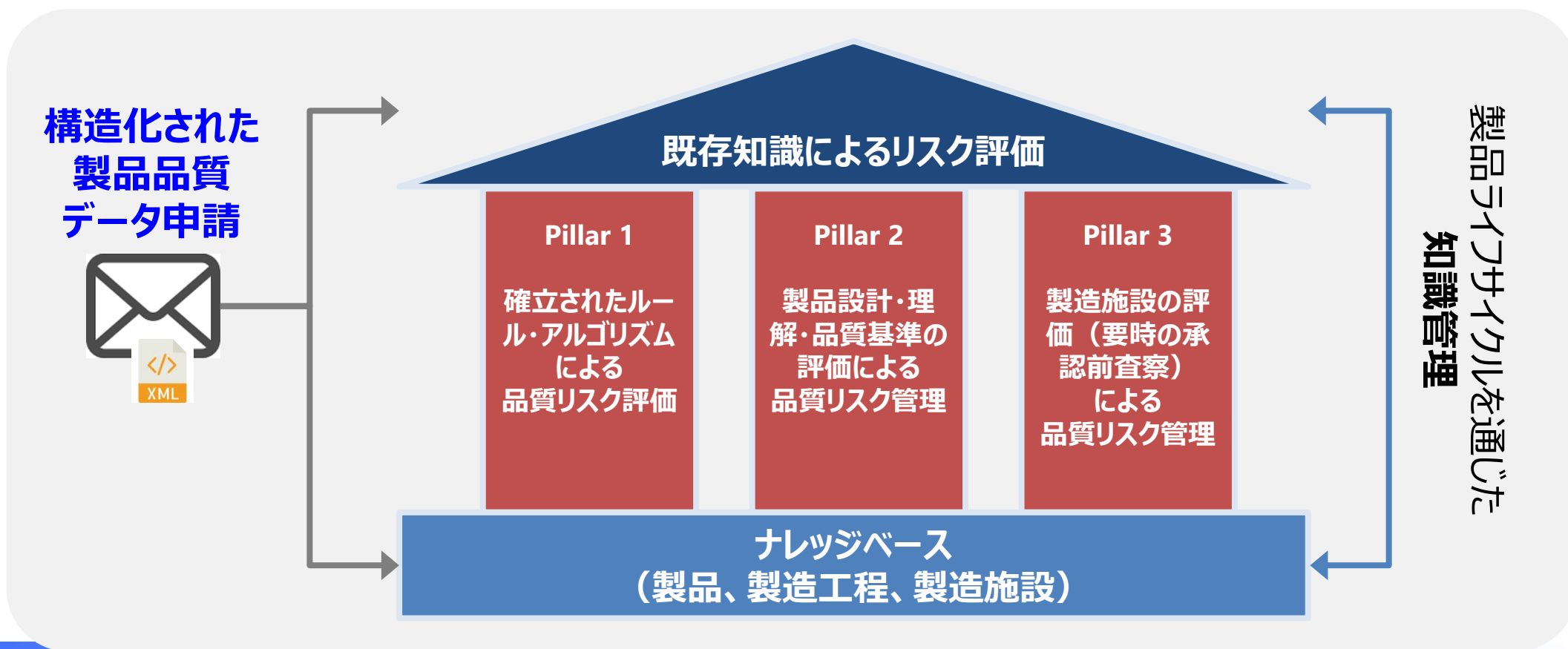
Q13



CTD形式上の更新にとどまらず、品質管理戦略全体の観点からの評価が可能に。また、LCMの観点から、一変時にも一貫した品質情報管理に資する。

② 構造化された製品品質データ申請

- 品質リスク評価・管理手法の効率化・高度化・自動化を企図したKASA施策（Knowledge-aided Assessment and Structured Application）を念頭に、FDAが品質電子データ提出ルール国際標準化を提唱するもの。



- COVID-19によるWG活動の停滞、規制当局リソースの制約等を鑑み、特例的に、一定の基準を満たす新規トピック提案のみを受け付ける方針とする。

基準

影響が大きく、緊急性の高い規制調和トピック
(コロナ対策関連の技術的課題など)

ディスカッショングループで検討中の新規トピック候補も、提案する際には本基準を満たす必要がある。

- ディスカッショングループ由来の新規トピック候補も本基準を満たす候補であるとの前提。
- 提案する際は、ICH専門家のリソース確保が可能な考慮の上、**12/11**までに新規トピック提案書をICH事務局に提出する。
- 提案数が少なくなると見込まれることから、合理化した検討プロセスを今後検討。

エントリー基準「影響大・緊急性高」の定義が明確でない中、どこまでの新規トピック提案の受付を想定するか？

- アテネV会合にてPFDDリフレクションペーパーが採択され、パブコメ募集が開始された。
 - **モデル情報を活用した医薬品開発 (MIDD) RP** [PhRMA提案]
 - DG設置準備中：2020年の新規トピック議論の結果、正規にDGを設置し、EC提案のE4改定と合わせて進め方を検討することを決定。2021年1月のDG始動に向けて専門家指名作業を継続中。
 - **患者に焦点を当てた医薬品開発 (PFDD) RP** [EC/FDA提案]
 - 総会で採択：2019年の新規トピック提案（「PRO開発とバリデーション」 [EC提案] と関連）も踏まえ、FDA/ECが提案。MCで支持されたRP案が、アテネV会合の総会で採択された。ICHウェブサイト上でRPが公開（12/7）され、パブコメ募集（90日間：3/7まで）が開始された。
 - **N-ニトロソ化合物課題に対するGL改定検討** [HC/EC/NMPA主導]
 - 当局間で検討中：N-ニトロソ化合物課題の対処に必要なICHガイドライン改定について、MC規制当局メンバーより意見聴取を進めている。2021年上半期に当局間でワークショップを開催し、その結果を踏まえ、MCに報告される見込み。

患者に焦点を当てた医薬品開発（PFDD）RPの概要

- RPでは、①COA開発GL [研究・開発] と②患者選好活用GL [申請・審査] の2つの新規トピック候補を特定（各地域の関連施策の進捗を踏まえて着手）。
→ 各地域のステークホルダーからパブコメを募集中。

研究・開発

申請・
審査

製販後

- 患者さんにとって最も重大な症状・治療負担は何？ 部分集団によって、どう異なる？
- 臨床試験でそのような症状・治療負担/効果を測定する最も適した手法は？
- 臨床試験で用いるべき最も適したエンドポイントは？
- 患者さんにとって意味のある変化をどう定義するか？

②患者選好活用GL：

特定の治療選択肢に対する相対的な患者選好や患者受容度、治療選択肢間で異なるアウトカム又はその他の特性に関する患者選好を、定性的・定量的に評価する際の技術的課題に対処する。

①COA開発GL：

臨床試験で何を測定すべきか。患者さんの声を精査して臨床アウトカム評価（COAs）を選択/開発し、エンドポイントを定義する上での技術的課題に対処する。主にCOA開発に関する一般的な留意点をまとめ、付属書（Annex）として、各種COA（ObsRO, ClinRO, PerfO等）に関する課題への対処も想定。

- 患者さんにとっても最も好ましい治療ベネフィット、最も避けるべきリスクを特定し、受け入れ可能なトレードオフがどういったものが把握する上で、どのような手法を使うか？
- 規制当局の意思決定を支持しうる信頼に足るデータを提供するために、企業が患者選好試験を実施する上での留意点は？

その他のGL作成進捗

- バンクーバー会合以降、4つのGLを総会で採択し、新たに1つのEWGを設置。
- COVID-19下でのGL作成を支援できるよう、WG運営の更なる効率化を検討。
 - Step 4到達／見込み [ICH GL等として採択・今後各国で通知等]
 - **E2B(R3)**: EDQM用語に関するユーザーガイド (Ver1.1)
 - Q3C(R8): 残留溶媒 (補遺) [2020年12月見込み]
 - E8(R1): 臨床試験の一般指針 (改定) [2021年2月見込み]
 - Step 2到達／見込み [GL案の採択・各地域/国でパブコメ]
 - **Q3D(R2)**: 元素不純物 (補遺)
 - **E14/S7B**: 催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的/非臨床的評価 (Q&A)
 - **M7(R2)**: 変異原性不純物の評価及び管理 (Q&A)
 - S1(R1): がん原性試験 (改定) [2020年11月見込み]
 - Step1開始 [EWGを設置し技術文書の作成に着手]
 - **Q9(R1)**: 品質リスクマネジメント (改定)

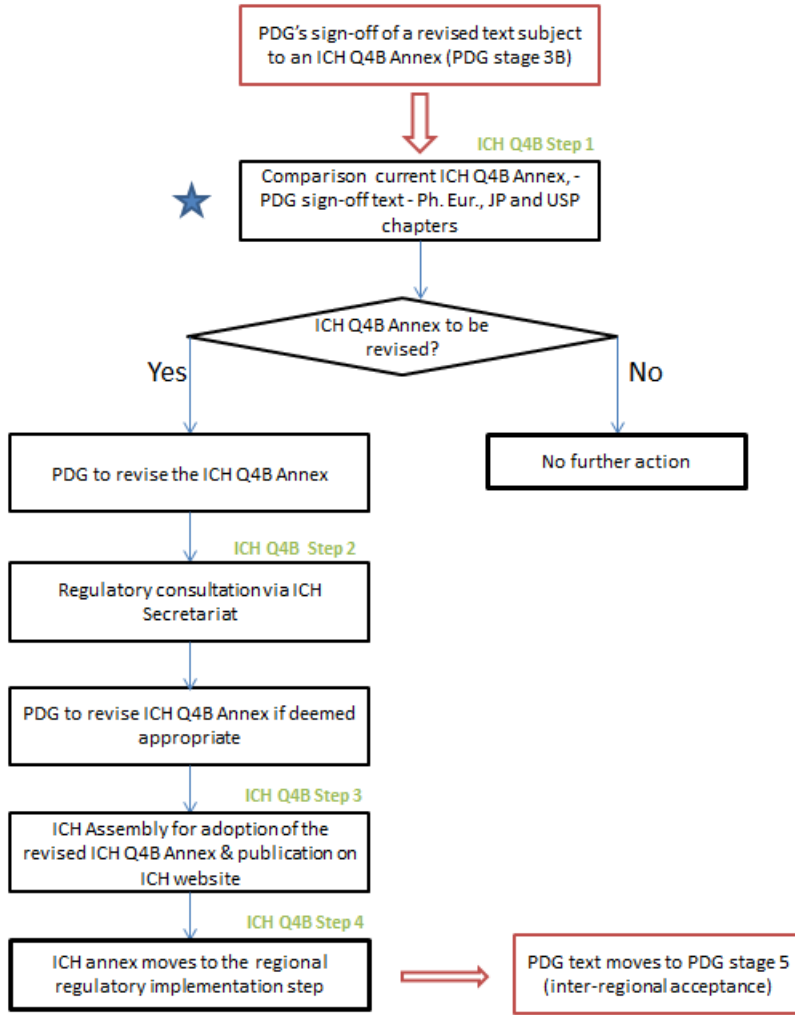
GL作成進捗

- マイルストーンを迎える主要トピックに6ヶ月以上の遅延：COVID-19の影響を最小限に留めるべく、各WGでの中間会合の柔軟な開催等を今後検討。

Current ICH Topics		Activity type	Virtual Meeting	Incheon, Republic of Korea (Real confirmation pending)	Vancouver, Canada (Real confirmation pending)	Europe (TBD)	Asia (TBD)	the Americas (TBD)	Europe (TBD)	Asia (TBD)	the Americas (TBD)
WG code	WG title		Nov-20	Jan-21	Nov-21	Jan-22	Nov-22	Jan-23	Nov-23	Jan-24	Nov-24
Standing Paediatric EWG	Standing Paediatric	Ongoing activity									
E2B(R3) EWG/TWG	Revision of Electronic Submission of CDRs	Ongoing activity									
E2D(R1) EWG	Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting	Step process			Step 2			Step 4			
EG(R3) EWG	Good Clinical Practice	Step process				Step 2 Annex 1 (Jan 2022)	Step 4 (Annex 2)				
EG(R1) EWG	General Consideration for Clinical Trials	Step process		Step 4 (Feb)							
E9(R1) EWG	Addendum to Defining Appropriate Endpoints	Step process	Tracking Material (Oct)								
E11A EWG	Feedback extrapolation	Step process		Step 2			Step 4				
E14/S7B EWG	Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation	Step process	Step 2 (Final stage CDRs (July))	Step 4 (Final stage CDRs)			Tracking Material (Jan)				
E19 EWG	Optimization of Safety data collection	Step process					Step 4				
E20 EWG	Adaptive Clinical Trials	Step process				Step 2				Step 4	
M1 PtC WG	MedDRA Publics to Consider	Ongoing activity									
M2 EWG	Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information	Ongoing activity									
M4Q(R1) RWG	Addressing CTD-Related Questions/Change Requests	Dormant									
M7(R2) Maintenance EWG/TWG	Addendum to Assessment and Control of DNA Reactive Impurities	Step Matrix	Step 2 MOA (Dec)	Step 4 OBA (April)	Step 4 MTPC						
M8 EWG/TWG	Electronic CTD	Ongoing activity									
M10 EWG	Statistical Method Validation	Step process			Step 4 Tracking Material						
M11 EWG	CellLineP	Step process			Step 2 BL (May)	Step 2 Tech Spec (Feb)		Step 4 (May)			
M12 EWG	Drug Interactions Studies	Step process			Step 2			Step 4			
M13 EWG	Equivalence for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms	Step process				Step 2 (MRA)			Step 4 (MRA)		
Q2(R2)/Q14 EWG	Analytical Procedure Development and Revision of OQTS	Step process		Step 2 (May)			Step 4 (May)				
Q3C(R8) Maintenance EWG	Residual Solvents	Step Matrix	Step 4 (Dec)								
Q3D(R2) Maintenance EWG	Elemental Impurities	Step Matrix	Step 2 (July)	Step 4 (July)							
Q3E EWG	Impurity Assessment and Control of Excipients and Leachables for Pharmaceuticals and Biologics	Step process					Step 2				Step 4
Q5A(R2) EWG	Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin	Step process			Step 2			Step 4			
Q9(R1) EWG	Quality Risk Management I	Step process				Step 2 (July/Oct)	Step 4				
Q12 EWG	Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management	Step process			Tracking Material						
Q13 EWG	Continuous Manufacturing	Step process		Step 2 (May)				Step 4			
S1(R1) EWG	Subcutaneous Carcinogenicity Studies for Human Pharmaceuticals	Step process	Step 2				Step 4 (May)				
S5(R4) EWG	Maintenance on Annexes 1 and 2 of the IS Database on Detection of Toxicity to Reproduction for Human Pharmaceuticals	Dormant									
S12 EWG	Toxicity Studies for Gene Therapy Products	Step process		Step 2 (May)				Step 4 (May)			
GDG	Benefit-Risk Discussion Group	Discussion Group									
QDG	Quality Discussion Group	Discussion Group									
PCpDG	Pharmacovigilance Discussion Group	Discussion Group									

Work in progress
 Work completed
 Dormant
 Deadlines to be confirmed

Q4Bメンテナンスに関する議論

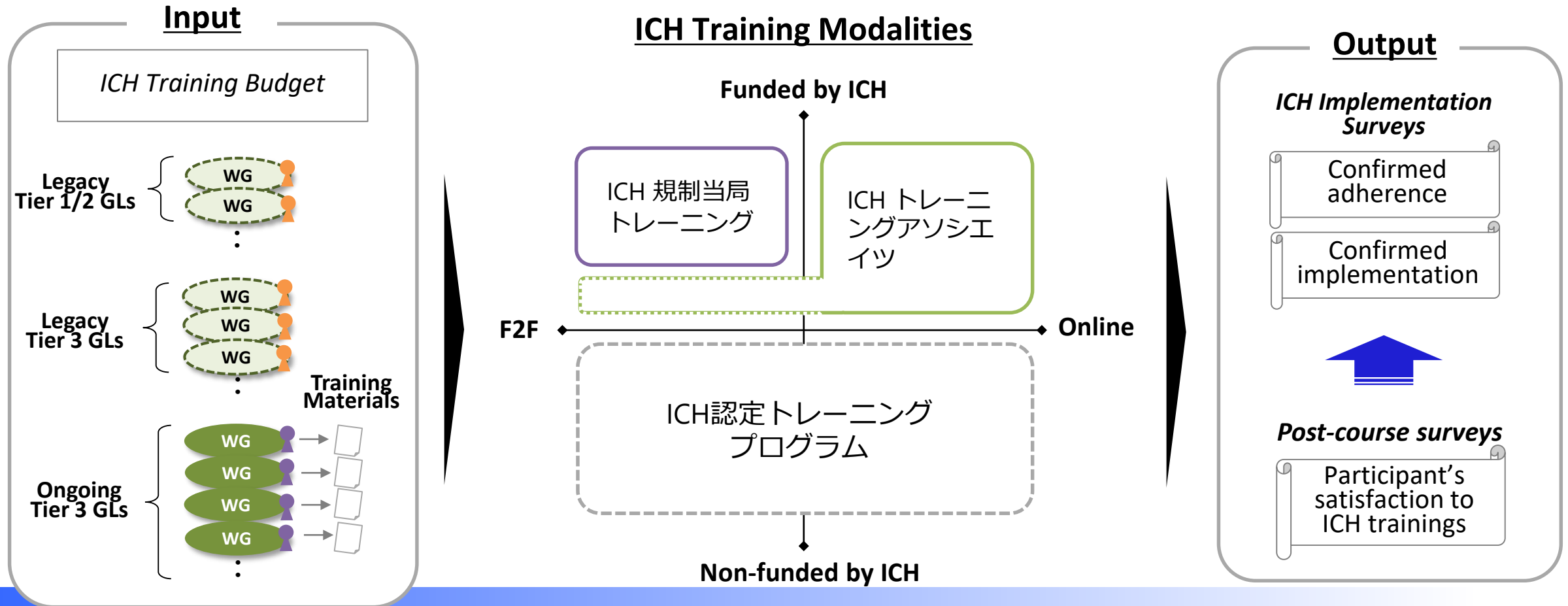


- ICHシャーロット会合（2018年11月）の決定事項に沿って、PDGがICH Q4B付属文書のメンテナンス作業を担うための具体的プロセスを提案。
 - ICHプロセスのStep1に相当する段階で、Q4B 付属文書との相互利用を企図する、日米欧以外の規制当局メンバーの薬局方を取り入れるという新たな取り組みを試行。
 - ICHプロセスのパブコメに相当する段階で、3カ月の意見募集期間を設定。
 - パイロットとして、3つのQ4B 付属文書（Annex6：製剤均一性試験法、Annex7：溶出試験法、及びAnnex8：無菌試験法）に限定して実施。
- ➡ PDG提案プロセス中における非創設規制当局・産業界メンバーの関与を明確化する文書をPDGが提示（9月）。パイロットを実施する方針。

★ Information of all other Pharmacopoeias via the contact list of the International meeting of World Pharmacopoeias

ICHトレーニング事業の全体像

- FDAと製薬協でトレーニング小委員会を主導（co-lead）。ICHリソースの投入を必要最小限に留めつつ、トレーニング事業の成果最大化を目指す。



- トレーニング需要増に対応すべく、トレーニング小委員会で各種の新規施策を計画・実施。

公開説明会の充実

- ✓ Step2/Step4到達時
- ✓ 世界各地の複数箇所
- ✓ **ICH外の関係者の関与↑**

トレーニングツールの多様化

- ✓ **ビデオ教材 (YouTube)**
- ✓ 活用事例集
- ✓ トレーニング小委員会の支援
- ✓ **トレーニングライブラリ**

ICHトレーニングアソシエイツ

- ✓ ICHで選定した非営利機関にトレーニング事業を委託。
- ✓ 計画的・効率的にICHトレーニング活動を実施できるよう、まず1つの機関（米ノースイースタン大学）と契約し、Q1についてパイロット実施中。

GCPリノベーションセミナー (12/17)

- Step1の途中段階で各地域で説明会を開催し、多様なステークホルダーから意見を得ながらGL作成を進める新しいアプローチ。

時間	内容
10:00~10:10	開会の挨拶 山本 史(厚生労働省)、川原 章(日本製薬工業協会)
<午前の部> 司会進行:植田 真美(医薬品医療機器総合機構)	
10:10~10:40	基調講演:COVID-19における日本の対応~国際協力の視点から~ 藤原 康弘(医薬品医療機器総合機構)
10:40~11:50	パネルディスカッション:ICH最新動向 モデレーター:中島 宣雅(医薬品医療機器総合機構) 日吉 裕展(日本製薬工業協会) パネラー:安田 尚之(厚生労働省) 佐藤 淳子(医薬品医療機器総合機構) 横田 昌史(日本製薬工業協会) 岡田 美保子(一般社団法人医療データ活用基盤整備機構) 渡邊 裕司(浜松医科大学)
11:50~13:00	昼休み

<午後の部1> 司会進行:柳澤 学(日本製薬工業協会)	
13:00~13:30 (Q&A含む)	ICH Eガイドラインの最新動向 安藤 友紀(医薬品医療機器総合機構)
13:30~14:00 (Q&A含む)	E6(R3)の背景・概念 北林 アキ(医薬品医療機器総合機構、E6(R3)作業部会メンバー)
14:00~14:30 (Q&A含む)	E6(R3):Non-Traditional Interventional Clinical Trials 青柳 充顕(日本製薬工業協会、E6(R3)作業部会メンバー)
14:30~14:50 (Q&A含む)	E6(R3)への期待:アカデミアの立場から 中村 健一(国立がん研究センター中央病院、厚生省ICH E6(R3)特別研究班リーダー)
14:50~15:10 (Q&A含む)	E6(R3)への期待:製薬企業の立場から 川勝 英次(日本製薬工業協会、E6(R3)作業部会メンバー)
15:10~15:30	休憩
<午後の部2> 司会進行:柳澤 学(日本製薬工業協会)	
15:30~16:40	パネルディスカッション:E6(R3)について モデレーター:武内 聡(厚生労働省)、横田 昌史(日本製薬工業協会) パネラー:安藤 友紀(医薬品医療機器総合機構) 北林 アキ(医薬品医療機器総合機構) 青柳 充顕(日本製薬工業協会) 川勝 英次(日本製薬工業協会) 中村 健一(国立がん研究センター中央病院) 眞島 喜幸(NPO法人パンキャンジャパン)
16:40~16:45	閉会の挨拶 宇津 忍(医薬品医療機器総合機構)

戦略議論・新規トピックへの提案力の強化

- 製薬協ICHプロジェクト委員会の機能強化（事務局機能）／他の製薬協委員会との**連携強化**
- 戦略議論への貢献
- 有用性の高い国際調和課題の発掘：既存GLの近代化、新規モダリティ、境界・複合領域など

WG参画人数制限の厳格化・産業界メンバーの構成比低下への対応

- 各トピックにおける製薬協 専門家支援体制（コアチーム体制）の構築
- **経験豊富な専門家**の確保／次世代専門家・ラポーター候補者の育成
→「現場」の理解が、実効性の高いGL作成につながる
- 産業界からのWG専門家派遣ルールの柔軟性確保（中期的な取り組み）

多様化するICHにおけるICH文化の維持・発展への貢献

- 管理委員会における意見発信：創設産業界メンバーとしての**バランス感覚**の発揮
- 各小委員会への積極的な参画・貢献：ICHの透明性・生産性・持続可能性の更なる向上
- 産業界メンバー・オブザーバー間の連携、意見調整の推進

- 革新的な医療の速やかな実用化を促進するために有用な技術的課題の国際調和を、優先的に考慮する。



WG・DG/RP 稼働状況
(下線: 合意済)

Step-wise expansion of target population

TBD	非臨床評価の近代化	
<u>S12</u>	✓ 遺伝子治療・核酸医薬の評価	
<u>Q13, 品質DG</u>	✓ 革新的な製造技術	
<u>E11A/MIDD DG</u>	✓ M&S/特殊患者集団の評価	
TBD	バイオマーカーに基づく医薬品開発→個別化医療	
<u>PFDD RP</u>	✓ PRO/新規エンドポイント	
<u>E8(R1), E6(R3)</u>	✓ GCPの近代化	
<u>E2D(R1)</u>	✓ PVの近代化	
<u>薬剤疫学DG</u>	✓ RWD/RWE	
TBD	電磁的記録の信頼性確保	



世界に届ける創薬イノベーション



製薬協