

ICHの動向

－製薬協の視点から－

2021年7月7日 第43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による制約下で、重要な運営・技術案件を着実に進展させた。

<運営>

- ICHの拡大：**サウジアラビア当局（SFDA）**のICH加盟、**アゼルバイジャン当局（AEC）**・**英国当局（MHRA）**のオブザーバー入り
- **選出管理委員会（MC）選挙**：ブラジル当局、韓国当局、中国当局、BIO、IGBAを選出
- ICHガイドライン実施状況調査：**2回目の調査結果**を共有 → ICH運営に活用

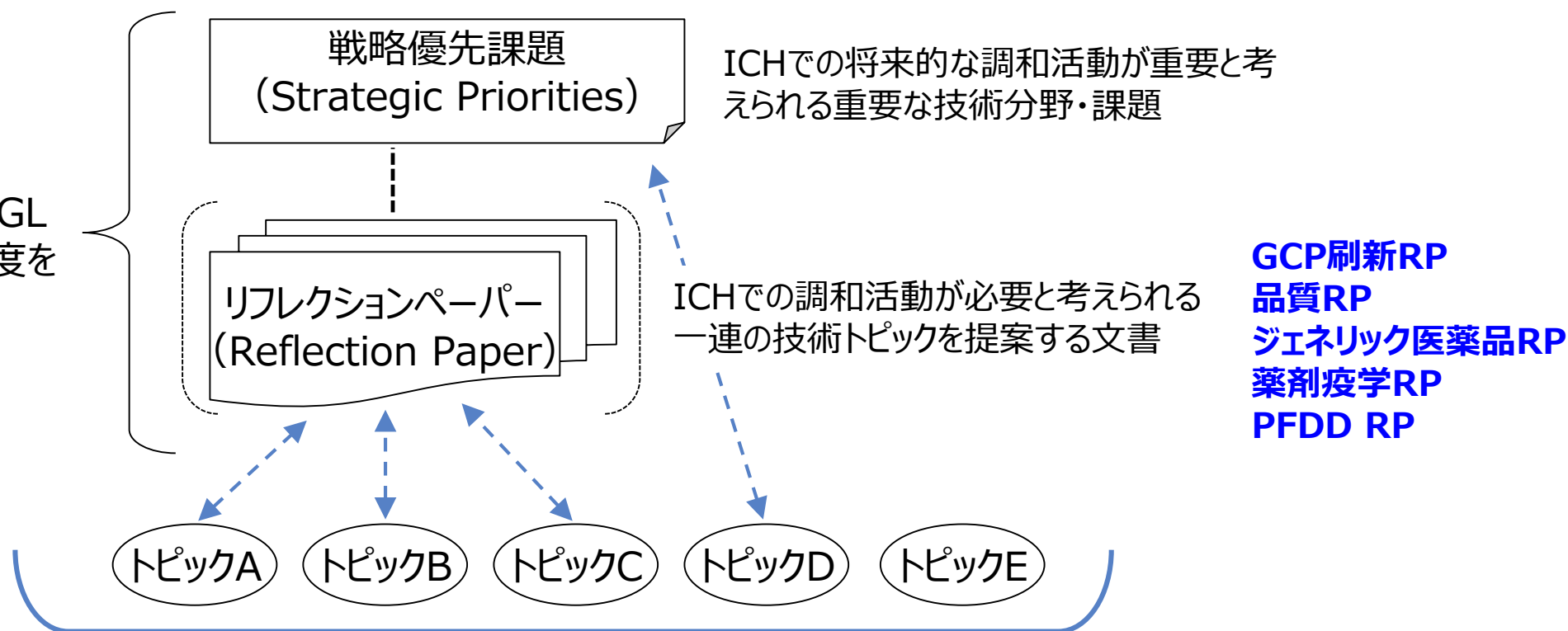
<技術>

- **4つのGL**（Q3C(R8), M8 Q&A, S1B(R1), S12）でマイルストーン達成
- **3つの新規トピックの採択**：Q1/Q5C改定、Q6A/B改定、薬剤疫学試験の一般原則
- **患者に焦点を当てた医薬品開発（PFDD）**に関する修正リフレクションペーパー採択

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. 日中ICH合同シンポジウム
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

- 昨年12月中旬に提案された**9候補**のうち、新規トピック小委員会にて審議し、予備審議・中間会合による審議を経て、最終的にMCから**3候補**の採択を総会に推奨。

| | |
|------------------|---|
| 昨年11月 | 2021年の新規トピック検討プロセスについて協議 → 受付絞って継続 |
| 12/11 | 新規トピック提案期限：「影響大・緊急性高」の候補 → 9候補（品質系3、複合/臨床系4、非臨床系2） |
| 1月中 | 新規トピック小委員会にて予備討議 |
| 2/24 | 修正トピック候補の提案期限 |
| 3/5 | 新規トピック候補の評価結果・優先度 提出期限 |
| 3/16-17 | MC中間会合（TC） ：新規トピック候補を仕分け・整理 |
| 5/6 | ICH総会にMC評価結果を回覧 |
| 5/19 | MC評価結果に対するICH総会メンバーの意見提出期限 |
| 5/25, 6/1 | ICHインチョンMC会議（TC） ：ICH総会への推奨候補の最終確認 |
| 6/2-3 | ICHインチョンV総会（TC） ：推奨候補の審議・採択 |

- MC評価で「支持／更なる議論要」とされた5候補のうち、総会は**3候補**を採択。
 - 「採択」3候補：品質2候補ではQ1改定を優先。開始時期は今後検討。
 - 「更なる議論要」2候補：M7 Q&Aは、WG設置前に整理すべき科学的課題が多く、まずは産業界の見解書を規制当局側で検討する方針。

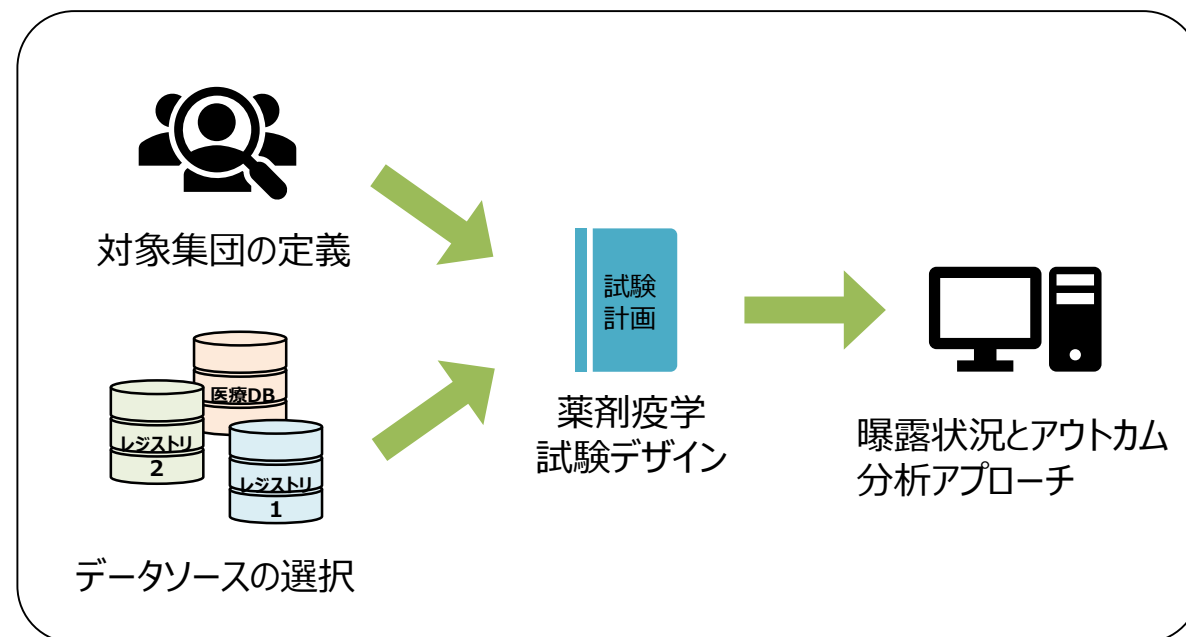
| 新規トピック候補 | 新規/改定 | 領域 | MC評価 | 総会決定事項 |
|---|-------------|----|---------------|--------|
|  安定性試験（Q1シリーズ/Q5C）改定 [PhRMA, EFPIA, GSCF, HC, IGBA, JPMA, MFDS] | 改定 | Q | 支持/ 開始時期検討 | 採択 |
|  新医薬品・バイオ医薬品の規格及び試験方法の設定（Q6A/B）改定 [PhRMA, ANVISA, EFPIA, HC, JPMA] | 改定 | Q | 支持/ 開始時期検討 | 採択 |
|  医薬品の安全性評価のためにRWDを活用する薬剤疫学試験の計画及びデザインに関する一般原則 [MHLW/PMDA] | 新規 | M | 支持/ 開始時期検討 | 採択 |
| M7 Q&A [PhRMA, EFPIA, GSCF, IFPMA, IGBA] | 改定 (Q&A) | M | 更なる議論要 | |
| 免疫毒性試験（S8）改定 [EFPIA] | 改定 | S | 更なる議論要 | |

- 薬剤疫学DGによる、RWD/RWE利活用に関する各国ガイドラインの比較分析結果に基づき、安全性評価にRWDを用いる調和ガイドライン作成を最優先とした。

ガイドラインの目的

- 医薬品の安全性評価にRWDを利用する際に考慮すべき基本的事項を示す。
- RWDによるPV活動への信頼を高め、安全性データの蓄積を加速することにより、患者の新薬へのアクセスを促進する。
- 異なる規制当局間での安全性情報の共有を促進する。

➔ COVID-19ワクチン等の市販後安全性評価でのRWD利活用促進にも寄与。



②安定性試験（Q1/Q5C）改定

- ICH Q1シリーズ及びQ5Cを、まとめて一つのGLとその補遺／付属書とすることで、ガイドライン間のギャップや技術的課題の解決を目指す。
 - 低分子（化成品）及びバイオ医薬品のいずれにおいても、各原薬・製剤の段階において、安定性試験の体制及び実施の調和を図る。
 - 安定性試験プログラムに現行の科学的及びリスクに基づくアプローチを組み込み、安全、有効かつ高品質な医薬品への患者の早期アクセスを可能にし得る。

基本原則

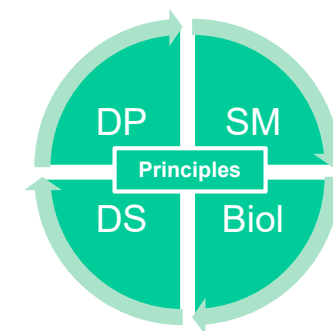
Q1A (安定性試験ガイドライン),
Q5C (バイオ医薬品の安定性試験)

一般

Q1C (新投与経路医薬品),
Q1E (安定性データの評価)

各論

Q1F (気候区域III及びIV),
Q1B (光安定性試験),
Q1D (ブラケットティング法及びマトリキシング法),
new?



DS; re-test period
DP; shelf-life

③規格及び試験方法の設定（Q6A/B）改定

- 1999年に作成されて以降、改定されていないQ6A/Bを近代的に刷新し、①近代的な概念（Q8～Q14など）や新たな手法（Real Time Release Testingなど）を取り込み、また②求められる技術的要件を明確化することで、ICH地域で一貫した実施が期待できるGLとする。

1

Q6A/Q6Bに共通した原則の明確化、関連品質GLとの一貫性確保：ICH Q1/Q5C, Q2/Q14, Q3, Q4, Q8-Q13, M4Q, M7, M9等と一貫した用語・定義

2

Q6A/Q6Bの適用範囲の明確化・拡張：ライフサイクルを通じて、すべての化成品・バイオ医薬品の原薬・製剤に適用しうる一般原則を明確化

3

Q6A/Q6Bの近代化：最新GLの取り込み、加速承認等のデータ制約時の対応、新たな手法（RTRT等）への対応

4

Q6A/Bの適正運用向上：効果的なトレーニング資材作成も見据えて、Q6A/Q6Bの技術的要件を明確化

インチョンV会合での戦略議論 振り返り

- 今春にパブコメ募集が実施された、PFDDリフレクションペーパーの修正案が総会で採択された。
 - **患者に焦点を当てた医薬品開発（PFDD）RP** [EC/FDA提案]
 - [経緯] 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] とも関連）も踏まえ、FDA/ECが提案。MCで支持されたRP案が、2020年アテネV会合の総会で採択された。2020年12月にICHウェブサイトでRPが公開され、パブコメ募集（90日間：2021年3月まで）を実施。
 - 修正RPの採択：アテネV会合で採択されたRPについてパブコメ募集（90日間：2021年1～3月）。得られたパブコメ（計313件）をEC/FDAで精査し、修正RPが総会で採択された。[修正RP](#)と[パブコメ概要](#)はICHウェブサイトで公開済。

- 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）。



- 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、患者さんにとって受け入れ可能な、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？

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。

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。

- 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か把握する上で、どのような手法を使っているか？
- 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？

- パブコメ分類 2) 3) で挙げた課題を踏まえ、2つのGL候補（COA開発GL、患者選好利活用GL）の詳細検討が進む見通し。

得られたパブコメの分類

パブコメ対応方針

| | |
|-----------------------------|---|
| <p>1) RP本文の修正</p> | <ul style="list-style-type: none"> ICHの活動範囲・メンバーシップ・特性を踏まえた上で、パブコメを適宜反映させ、RPを修正。 ICH外のステークホルダー関与策については、GL候補の作成が進んだ際に、E6(R3)での経験も踏まえ、適切なステークホルダー関与策をGL作成計画に含める予定。 |
| <p>2) 提案されたGL候補に対する推奨事項</p> | <ul style="list-style-type: none"> 今後のGL候補の検討にあたり、吟味すべき複数の技術的課題を抽出：①用語・定義の明確化、②PROや患者選好データに求められる堅牢性や品質の基準、③患者の選択基準・研究手法・バイアス回避、④患者・介護者の参画、⑤成果物の望ましい特性（新規データ収集手法への対応、柔軟性、持続可能性、データの利活用・互換性、ICH地域での受け入れ可能性）、⑥社会的便益、非健康的側面の便益（利便性等） |
| <p>3) 既存の施策等の活用に関する提言</p> | <ul style="list-style-type: none"> 既存の施策等との整合性・調和、既存の施策等に立脚して、適宜GL候補の検討をすすめる。 既存の施策等に関する参考文献をRPへ追記。 |

ディスカッショングループ（DG）の動向

- これまでに設置されてきたDGが一定の役割を終え、活動収束の方向。
 - **ジェネリック医薬品DG** [FDA主導]
 - 活動期限を**2021年6月**までとして、①BE基準に関する情報共有・優先度評価、②将来の新規トピック候補の特定、③新規トピック候補の検討を推進。
→ 2021年7月に新規トピック候補をMCに答申予定。
 - **品質DG** [PhRMA主導]
 - 活動期限を**2021年8月**までとして、①品質分野のICH新規トピック候補の優先度評価、②ICH品質GLの調和機会の検討、③トレーニング機会の検討を推進。
→ 2021年8月までに品質分野のICHガイドラインロードマップをMCに答申予定。
 - **モデル情報を活用した医薬品開発（MIDD）DG** [PhRMA主導]
 - 活動期限を**2021年12月**までとして、①MIDD一般原則の適用範囲、②E4改定の取り扱い、③既存GLの改定機会の検討を推進。
→ 2021年10月までに①を、2021年12月までに②③をMCに答申予定。
 - **薬剤疫学DG** [MHLW/PMDA主導]
 - 活動期限を**2022年初**までとして、薬剤疫学分野の新規トピック候補の優先度評価を継続予定。

その他のGL作成進捗

- S12を含む**4つのGL**がマイルストーン達成。 **Q13**も近日中にStep2到達見込み。
 - Step 4到達／見込み [ICH GL等として採択・今後各国で通知等]
 - **Q3C(R8)** : 残留溶媒 (補遺) ※今年4月到達
 - **M8** : eCTD v4.0 (Q&A v1.5等)
 - E8(R1) : 臨床試験の一般指針 (改定) [7~8月到達見込み]
 - Q3D(R2) : 元素不純物 (補遺) [8月到達見込み]
 - Step 2到達／見込み [GL案の採択・各地域/国でパブコメ]
 - **S12** : 遺伝子治療製品の非臨床生体内分布試験
 - **S1B(R1)** : がん原性試験 (改定) ※今年5月到達
 - Q13 : 連続生産 [7月到達見込み]
 - Q9(R1) : 品質リスクマネジメント [9月到達見込み]
 - M11 : 臨床試験プロトコール調和テンプレート (CeSHarP) [9月到達見込み]

GL進捗状況：年内の進捗を注視

| Current ICH Topics | Virtual Meeting | Vancouver, Canada (final confirmation pending) | Athens, Greece (final confirmation pending) | Incheon, Republic of Korea (final confirmation pending) | the Americas (TBD) | Europe (TBD) | Asia (TBD) | the Americas (TBD) |
|----------------------------|------------------------------|--|---|---|--------------------|--------------|--------------|--------------------|
| WG code | Jun-21 | Nov-21 | Jun-22 | Nov-22 | Jun-23 | Nov-23 | Jun-24 | Nov-24 |
| Standing Paediatric EWG | | | | | | | | |
| E2B(R3) EWG/IWG | | | | | | | | |
| E2D(R1) EWG | | | | | | | Step 4 (May) | |
| E6(R3) EWG | | | Step 2 Annex 1 (Jan) | Step 4 Annex 1 | | | | |
| E8(R1) EWG | Step 4 | | | | | | | |
| E9(R1) EWG | Training Materials | | | | | | | |
| E11A EWG | | Step 2 | Step 4 (TBC) | | | | | |
| E14/S7B IWG | | Step 4 first stage Q&As | Training Materials | | | | | |
| E19 EWG | | | Step 4 | | | | | |
| E20 EWG | | | | Step 2 | | | | Step 4 |
| M1 PtC WG | | | | | | | | |
| M2 EWG | | | | | | | | |
| M4Q(R1) IWG | | | | | | | | |
| M7(R2) Maintenance EWG/IWG | Step 2 M7(R2) (April) | Step 4 M7(R2) + M7 Q&A (Dec) | | | | | | |
| M8 EWG/IWG | Step 4 | | | | | | | |
| M10 EWG | | Step 4 | Training Materials | | | | | |
| M11 EWG | | Step 2 GL (Sept) | Step 2 Tech Spec (Feb) | | Step 4 (May) | | | |
| M12 EWG | | | Step 2 (May) | | | | Step 4 (Q1) | |
| M13 EWG | | | Step 2 M13A | | | Step 4 M13A | | |
| Q2(R2)/Q14 EWG | Step 2 (May) | | Step 4 (May) | | | | | |
| Q3C(R8) Maintenance EWG | Step 4 (Mar) | | | | | | | |
| Q3D(R2) Maintenance EWG | Step 4 (Aug) | | | | | | | |
| Q3E EWG | | | | | Step 2 | | | Step 4 |
| Q5A(R2) EWG | | | Step 2 (May) | | | Step 4 | | |
| Q9(R1) EWG | | Step 2 (Sept) | Step 4 + Training Materials | | | | | |
| Q12 IWG | Training Materials 0-7 (Mar) | Training Materials | | | | | | |
| Q13 EWG | Step 2 | | | | Step 4 | | | |
| S1(R1) EWG | Step 2 (Mar) | | Step 4 (May) | | | | | |
| S5(R4) EWG | | | | | | | | |
| S12 EWG | Step 2 (Jul) | | | | Step 4 (May) | | | |
| GDG | (Jul) | | | | | | | |
| QDG | (Aug) | | | | | | | |
| PEpiDG | | | | | | | | |
| MIDD DG | | | | | | | | |
| Work in progress | | | | | | | | |
| Work completed | | | | | | | | |
| Dormant | | | | | | | | |
| Deadlines to be confirmed | | | | | | | | |

As of Mar 15, 2021

日中ICH合同シンポジウム (6/18)

- ICH30年の歴史上、初めて日中の2国間でICHシンポジウムを開催。ICH創設地域としての日本の存在感を示しつつ、中国側からも高い関心が寄せられた。

| 時間 | 内容 |
|----------------------------------|---|
| 11:30~11:40 | 開会の挨拶 中島 宣雅(医薬品医療機器総合機構) Sheng Yang(NMPA) |
| <午前の部1> 司会進行: 植田 真美(医薬品医療機器総合機構) | |
| 11:40~12:00 | コーディネーターによる仁川会合の結果報告 田辺 江業(厚生労働省)  Siyuan Zhou(NMPA)  |
| 12:00~13:00 | パネルディスカッション: ICHIにおける日中の協力 座長: 中島 宣雅(医薬品医療機器総合機構) Siyuan Zhou(NMPA) パネラー: 安田 尚之(厚生労働省) 江原 輝喜(医薬品医療機器総合機構) Ning Zhang(NMPA) Zhimin Yang(NMPA) 横田 昌史(日本製薬工業協会) Ling Su(中国医薬品産業界) |
| 13:00~14:00 | 昼休み |

| <午後の部> 司会進行: Siyuan Zhou(NMPA) | |
|--------------------------------|--|
| 14:00~14:55 | トピック1: 臨床試験 Eトピック最新動向 演者: Zhimin Yang(NMPA)  日本における臨床試験の実情と中国に期待すること 演者: 三好 聡(日本製薬工業協会)  中国における臨床試験の実情と日本に期待すること 演者: Haiyan Li(Peking University Third Hospital)  Ao Peng(RDPAC)  質疑応答 |
| 14:55~15:45 | トピック2: リアルワールドデータ PEpiDG最新動向 演者: 宇山 佳明(医薬品医療機器総合機構)  日本におけるRWD活用の実情と中国に期待すること 演者: 佐川 慶(日本製薬工業協会)  中国におけるRWD利用の実情と日本に期待すること 演者: Jun Wang(NMPA)  Chengming Gu(RDPAC)  質疑応答 |
| 15:45~16:00 | 休憩 |

| <午後の部> 司会進行: Siyuan Zhou(NMPA) | |
|--------------------------------|---|
| 16:00~16:50 | トピック3: 品質 Qトピック最新動向 演者: Ning Zhang(NMPA)  最近のICHガイドラインに準じた製品品質確保 演者: 仲川 知則(日本製薬工業協会)  中国における製造所の実情と日本に期待すること 演者: Jufang Xu(PhIRDA)  Xiaofeng Li(RDPAC)  質疑応答 |
| 16:50~17:40 | トピック4: 細胞治療、再生医療製品等 Sトピック最新動向 演者: 平田 雅一, 西村 次平(医薬品医療機器総合機構)  日本における再生医療等製品の実情 演者: 櫻井 陽(医薬品医療機器総合機構)  中国における再生医療等製品の実情 演者: Qingli Wang(NMPA)  Tian Xu(Westlake University)  質疑応答 |
| 17:40~18:00 | 閉会の挨拶 江原 輝喜(医薬品医療機器総合機構) Siyuan Zhou(NMPA) 森 和彦(日本製薬工業協会) Ling Su(中国医薬品産業界) |

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

製薬協として優先すべき技術的課題

- 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 | |

ICHの将来 ～挑戦と機会～



世界に届ける創薬イノベーション



製薬協