

M4Q(R2) CTD 品質に関する文書の作成要領 に関するガイドライン

PMDA 審査マネジメント部

高山 一成 (TL)

PMDA 再生医療製品等審査部

岸岡 康博 (DTL)

PMDA スペシャリスト (品質担当)

松田 嘉弘 (サポートスタッフ)

本日の目次

- **トピックの概略**
- **福岡会合前までの検討状況：EWG所属組織内の非公式意見募集の実施**
- **福岡会合での具体的検討事項／成果**
 - 非公式意見募集で寄せられた主な意見への対応
 - M4Q(R2) EWGからICH assemblyへの提案事項
- **今後の予定**
 - Step1合意(2014年11月)に向けた：Plenary Working Party※(PWP)メンバー及び第二回EWG所属組織内での非公式意見募集
 - 2024年11月ICHモントリオール会合での対面会合の実施

M4Q(R1)現行の問題点 (Concept Paperより)

- ◆ CTDの実装・施行が不十分な国々が存在する。
- ◆ 2003年以降のICH Q8-Q14との整合は図られるべきである。
- ◆ 近年開発が進む複雑な製品(抗体薬物複合体、医薬品たるコンビネーション製品、細胞加工製品)への対応が必要である。
- ◆ 本ガイドラインは、品質審査の効率化が期待されるコンピューターサイエンスの発展に伴う各種デジタルツール(知識管理、クラウド申請、人工知能)の利活用を促進すべきである。
- ◆ 2020年5月、ICH管理委員会で同時に新規トピックに採択された「Structured Product Quality Submissions (SPQS、品質に関する申請資料の構造化、電子的なデータ標準化)」と相互に関係するものとされて、M4Q(R2)から着手(現時点で、新トピックSPQSのEWG設置時期は未定)

前回プラハ会合時点までに合意されていた検討方針

- モックCTD事例を用いた検討に基づき、Module 2.3の構成を最終化し、以下の3つの申請形態において効率的／効果的な申請及び審査が可能となること
 - 初回申請
 - 製販後変更申請（ICH Q12ガイドライン準拠／非準拠のどちらにも対応可）
 - 参照国での承認審査結果に基づく、医薬品簡略審査
- ICH Q12ガイドラインの施行状況に関わらず、すべての製販後変更申請に対して統一した対応が取れるようにすること

Module 2.3の基本構成に関するプラハ会合時点での合意事項

2.3.I Introduction

2.3.OCS Overall Control Strategy(包括的管理戦略)



2.3.D Development summary and justifications (supportive) - scientific justification (開発概括・妥当性)



2.3.C Core Quality Information – may trigger post-approval change



2.3.L Product lifecycle management document (optional) (ICH Q12の関連文書を格納先)

- **Established Condition** identification (optional)
- Alternate reporting categories and regulatory justifications (optional)
- Post-approval change management protocols (PACMP)
- Post-approval CMC Commitments

2.3.X Conclusion which may contain Quality Benefit Risk

- CQIの項では、販売承認を可能にし、ライフサイクルマネジメントを容易にするために必要と考えられる情報に対応する。
- このセクションの情報には、地域の要件に従ったすべての拘束力のある情報と、一定の裏付け情報 (Supportive Info.) が含まれる。

※ 承認(予定)事項のみを明確に区別(純化)することは断念

Integrated

DS

DP

Device

Packaged MP

Analytical
Procedures

Facility

Regional

Module 3 is supportive and only amended as a result of post-approval changes

初版改訂ドラフトの作成(2024年3月)

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED GUIDELINE

**THE COMMON TECHNICAL DOCUMENT FOR
THE REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS
FOR HUMAN USE: QUALITY
M4Q(R2)**

Draft version

Endorsed on 14 March 2024 by ICH M4Q(R2) EWG

2024年2月～3月にかけてEWG集中テレカンを実施

- **ガイドラインテキストに関する主要コメント（方針変更が必要となるような）コメントの収集**
 - 全体構成（M2.3とM3.2の役割）
 - M2:（審査の基本情報、製販後変更管理）basis for assessment, life cycle management
 - M3:（M2の補足資料、データ格納場所）supportive, data repository
 - M2.3 の構成
 - Introduction, Overall Control Strategy(OCS), Development Summary and Justification(DSJ), Core quality information(CQI),
product Life Cycle Management(PLCM), Product Quality Benefit Risk(PQBR)
 - M3.2 の構成
 - according to ISO IDMP format
 - 現状のCTD運用上のギャップ、ドラフト内の不統一な記載事項、不明点の指摘
（記載整備事項に係る軽微コメントは、次回2024年夏～秋の第二回目に内部意見募集を反映した次の回覧時に提出されることを期待）
- **結果概要**
 - 約1500件のコメント収集（軽微な記載整備も含む）
 - 2件の重大意見の顕在化
 - 福岡対面会合でのアジェンダとして、論点の明確化

福岡会合での重大論点 その1

Definition of Core Quality Information (CQI)

- Original: This (CQI) section describes the information considered necessary to enable marketing authorization and facilitate lifecycle management. The information in this section should include **all binding** information to assure the product quality as per regional requirements as well as **some supportive information** to support efficient and effective regulatory submission and assessment.

様式に係るガイドラインであるM4Qにおいて、製販後管理の範囲に関する定義を含むことは法令の建付け上、問題があるのでは？

- EWG で基本合意したCQIの改訂定義 : This (CQI) section describes the information considered necessary to support a risk-based regulatory assessment to enable marketing authorization and facilitate life-cycle management. This section should include all information subject to life cycle management per regional post-approval change requirements to assure product quality.

福岡会合での重大論点 その2

Wording in Development Summary and Justifications (DSJ), and in Module 3

- Original: The content of this DSJ section is supportive and does not trigger a post-approval communication. It may be amended as part of post-approval changes. Information in Module 3 is supportive and does not trigger post-approval changes. It may be amended or supplemented as part of post-approval changes.

様式に係るガイドラインであるM4Qにおいて、製販後管理の範囲に関する記載内容を含むことは法令の建付け上、問題があるのでは？

- EWG で基本合意された改訂内容：
 - The content of this Module 2.3.4 (DSJ) section is supportive. It may be supplemented or amended due to post-approval changes...
 - Information in Module 3 is supportive. It may be amended or supplemented due to post-approval changes.

福岡会合でのその他の検討事項 非公式意見募集で寄せられた主な一般的事項 (General Comments)に対する対応方針の検討

- M4QR2の施行に関連した懸念点（施行手順の明確化を含む）への対応
 - ✓ ICH地域での同時期の施行に向けた調整
 - ✓ 既承認品目に対する新様式への変更義務化の回避
- M4Qの改訂に伴う新たな技術的な要求事項の設定／規制強化への懸念点（特に再生医療等製品に係る技術的要求事項のM4Qでの取扱い）への対応
 - ✓ M4Q改訂が技術的要求事項に関する規制強化にならないように配慮する
- 治験届及び製販後管理手続きへの適用について
- 全体的な構成に関する懸念点の解消 (情報フロー・重複・断片化に関する事項)

→ これらの事項について、Step2後の意見公募も見据えて、FAQ文書の作成をEWGにて先行して着手

Module 2.3の基本構成に関する福岡会合での合意事項

2.3.1 Introduction

2.3.2 Overall Control Strategy



This (CQI) section describes the information considered necessary to support a risk-based regulatory assessment to enable marketing authorization and facilitate life-cycle management. This section should include all information subject to life cycle management per regional post-approval change requirements to assure product quality.

2.3.3 Core Quality Information – *may trigger post-approval change*



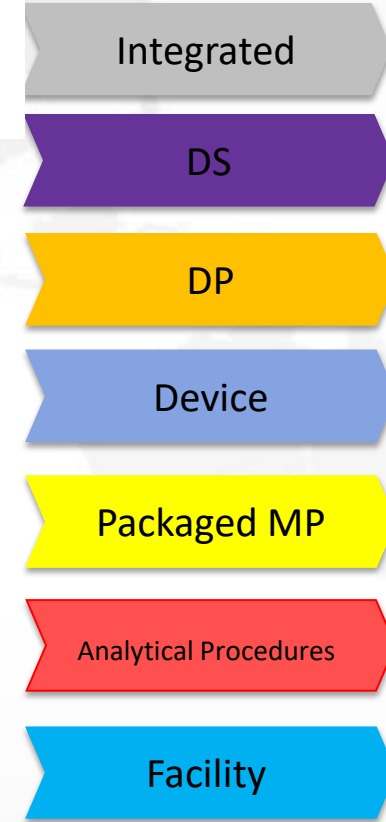
2.3.4 Development summary and justifications (*supportive*) - *scientific justification*



2.3.5 Product lifecycle management (optional)

- Listing of Established Conditions
- Reporting Categories for Making Changes to Approved Established Conditions
- Post-approval change management protocols (PACMP)
- Post-approval CMC Commitments

2.3.6 Conclusion which may contain Quality Benefit Risk



Regional
in the relevant section in a separate document as an addendum

Module 3 is supportive. It may be amended or supplemented due to post-approval changes.

福岡会合でのM4Q(R2) EWGから ICH assemblyへの要望事項

- ICH品質用語の定義／用語集に関する事項
 - ✓ 現状では、品質用語の定義が各ガイドラインに散在しており、しばし、各ガイドライン間での不整合も散見される。
 - ✓ 後続するStructured Product Quality Submissions（SPQS、品質に関する申請資料の構造化、電子的なデータ標準化）の検討に備えて、ICH品質用語を集約し、（各EWGでの改訂時の断続的な管理ではなく）一括管理する仕組みを検討するべきである。
- eCTDの施行バージョンに関する事項
 - ✓ M4Q(R2)の施行はeCTD v4の下で施行するべきであり、決してM4Q(R2)の施行のために、旧版のeCTD v3.xでの応急処置的な対応はすべきではない。
 - ✓ すべてのICH members and observers に対して、M4Q(R2)の検討期間中にeCTD 4.0の施行を完了できるような施策を検討されたい。

Work plan: Expected future key milestones

Expected future completion date	Milestone
Mar. 2024	<i>Consensus EWG first draft of technical document</i>
Apr. 2024	<i>Plenary Working Party (PWP) and Stakeholder Initial Consultation</i>
Jun. 2024	<i>ICH Meeting Fukuoka to address the comments received</i>
<u>Sept. 2024</u>	<u>PWP and Stakeholder Formal Consultation</u>
Nov. 2024	<i>ICH Meeting Montreal Step 1 Experts Sign-Off</i>
Nov. 2024	<i>Step 2a Endorsement by Members of the Assembly Step 2b Endorsement by Regulatory Members of the Assembly Release for public consultation</i>
Nov. 2025	<i>Review and resolve public comments</i>
Jun. 2026	<i>Step 3 Sign-off and Step 4 Adoption of Final Guideline</i>

注: 2024年9月開始予定のPWPメンバーを含む第2回目の非公式意見募集に先立ち、十分なクオリティーのガイドライン文書の精緻化が達成されているか、2024年9月時点でM4Q(R2) EWGにて判断する予定。