



ICHの最新動向 (2018/7)

厚生労働省医薬・生活衛生局総務課
国際薬事規制室長
中島宣雅

Contents:

1. ICHの組織運営（ ICH改革を踏まえて ）
2. 新規トピックの採択
3. ICHガイドラインの作成
4. ICH外の枠組みでの規制調和の進展

ICH:

International Council for Harmonisation of Technical Requirements
for Pharmaceuticals for Human Use
医薬品規制調和国際会議

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

●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)
- 中国国家食品薬品監督管理総局 (CFDA)
- シンガポール健康科学庁 (HSA)
- **台湾食品薬物管理署 (TFDA) :今回参加**

●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

- **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）、カザフスタン国家医薬品医療機器専門機関、ロシア連邦保健・社会発展省（Roszdravnadzor）、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）、モルドバ医薬品医療機器庁（MMDA）、マレーシア国家医薬品規制庁（NPRA）、アルメニア医薬品医療技術専門科学センター（SCDMTE）、トルコ医薬品医療機器庁（TITCK）
- **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（B&MGF）

赤字：今回参加

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)

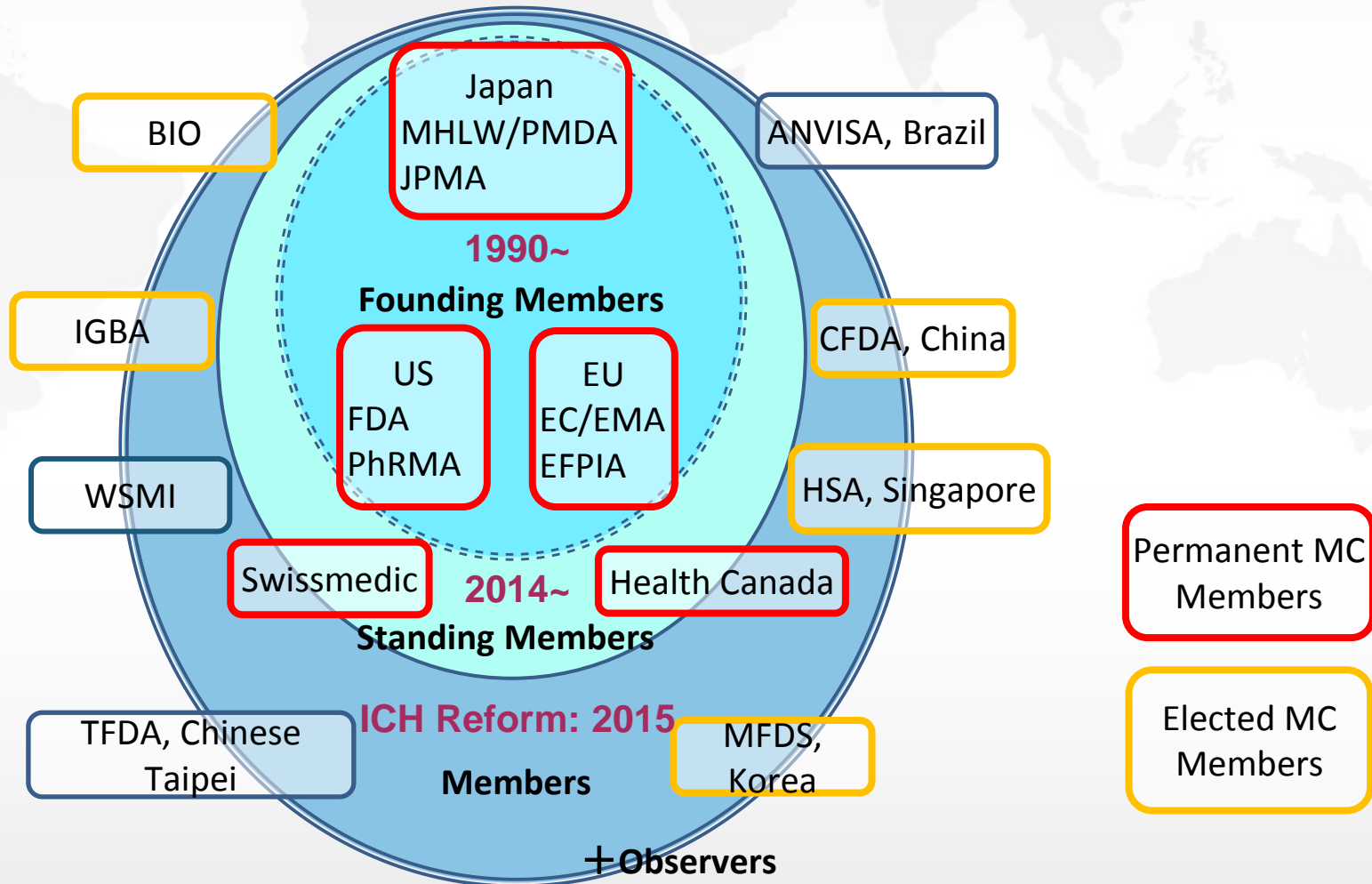
- 総会の議論の準備を行い、総会に意見を提示する。また、ICH法人の運営、資金、作業部会の管理等を担う。
- 常任8メンバー（日米欧の規制当局及び業界団体、スイス・カナダの規制当局）、WHO及びIFPMA（常任オブザーバー）で構成。
 - 常任8メンバーのほかに、「選出管理委員会メンバー」の選出を今回実施（枠は規制当局4団体、業界団体2団体まで、任期3年）
 - ⇒ 規制当局：CFDA（中国）、HAS（シンガポール）、MFDS（韓国）
 - 業界団体：BIO、IGBA の計5団体が選出

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。

ICHのメンバーシップの拡大



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)	<ul style="list-style-type: none"> 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)	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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

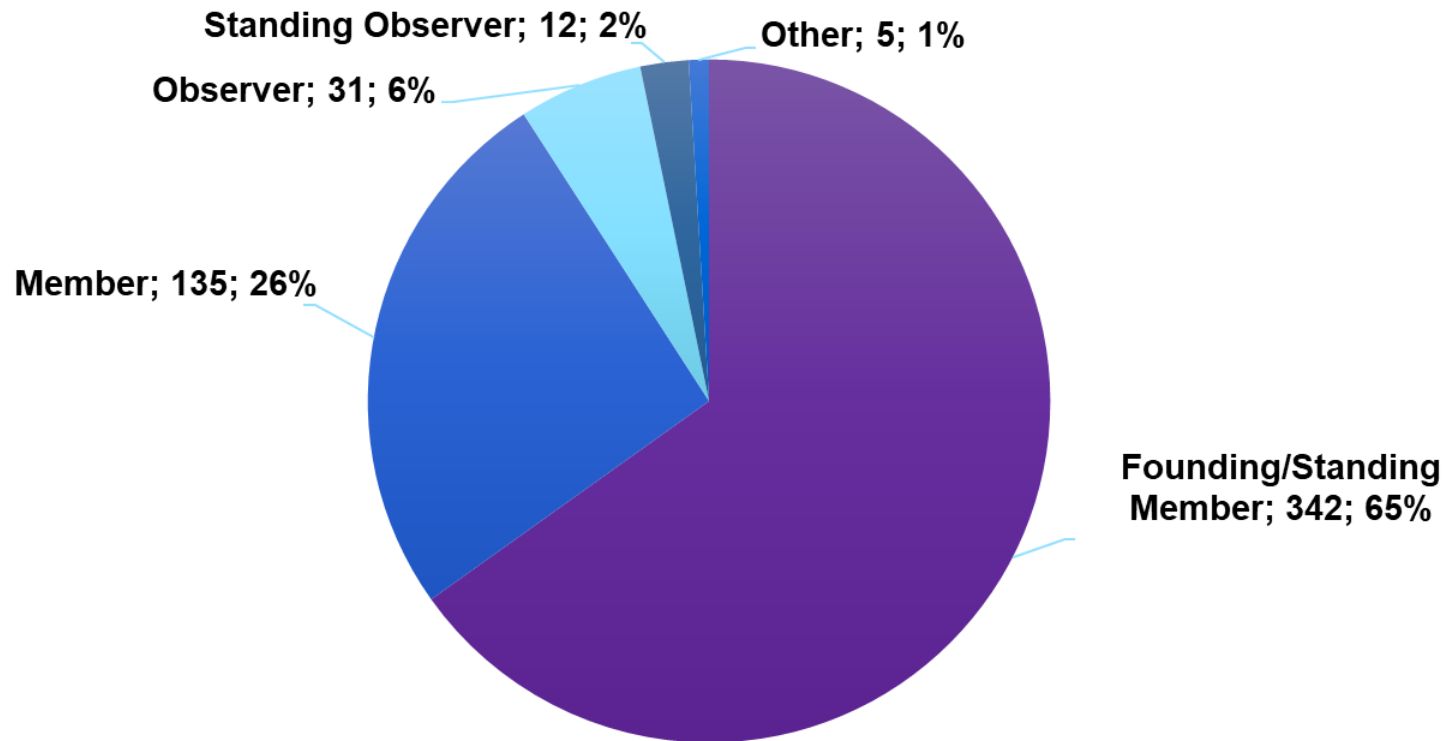
- 各規制当局メンバー申告に基づく実施状況をICHウェブサイトで順次公表
- 外部委託による調査事業を実施予定
- トレーニングの提供により、実施を促進

ICH – as of 18 July 2018

- ICH comprises **43 Members and Observers:**
 - 16 Members
 - 27 Observers
- ICH comprises **23 WGs.**
- ICH involves:
 - 86 Representatives of Members/Observers (at Assembly/ICH MC/MedDRA MC)
 - 525 Experts in WGs

525 Experts in 23 WGs– as of 14 May 2018

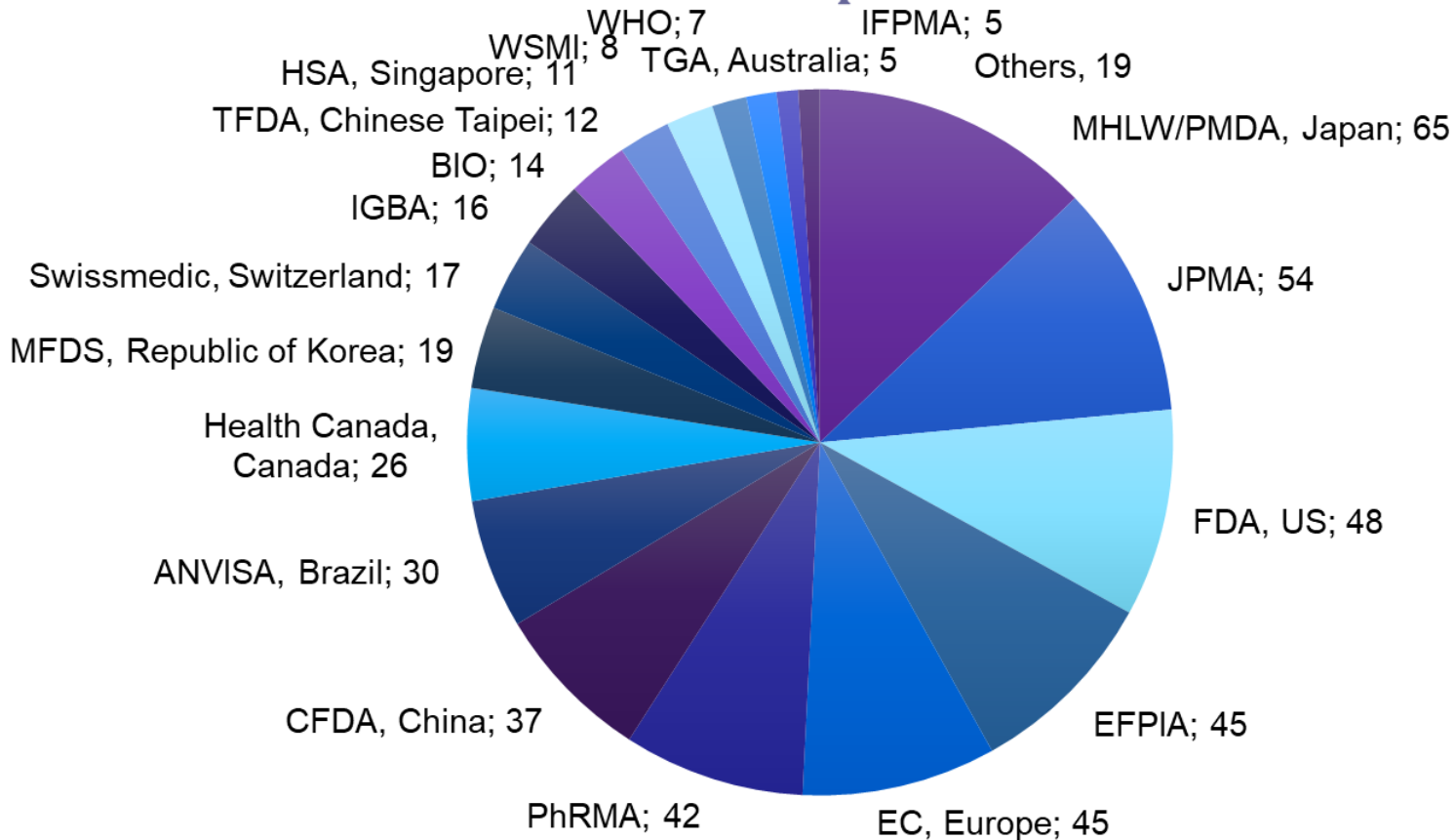
Number of experts in ICH



ICHの構成人数（3）

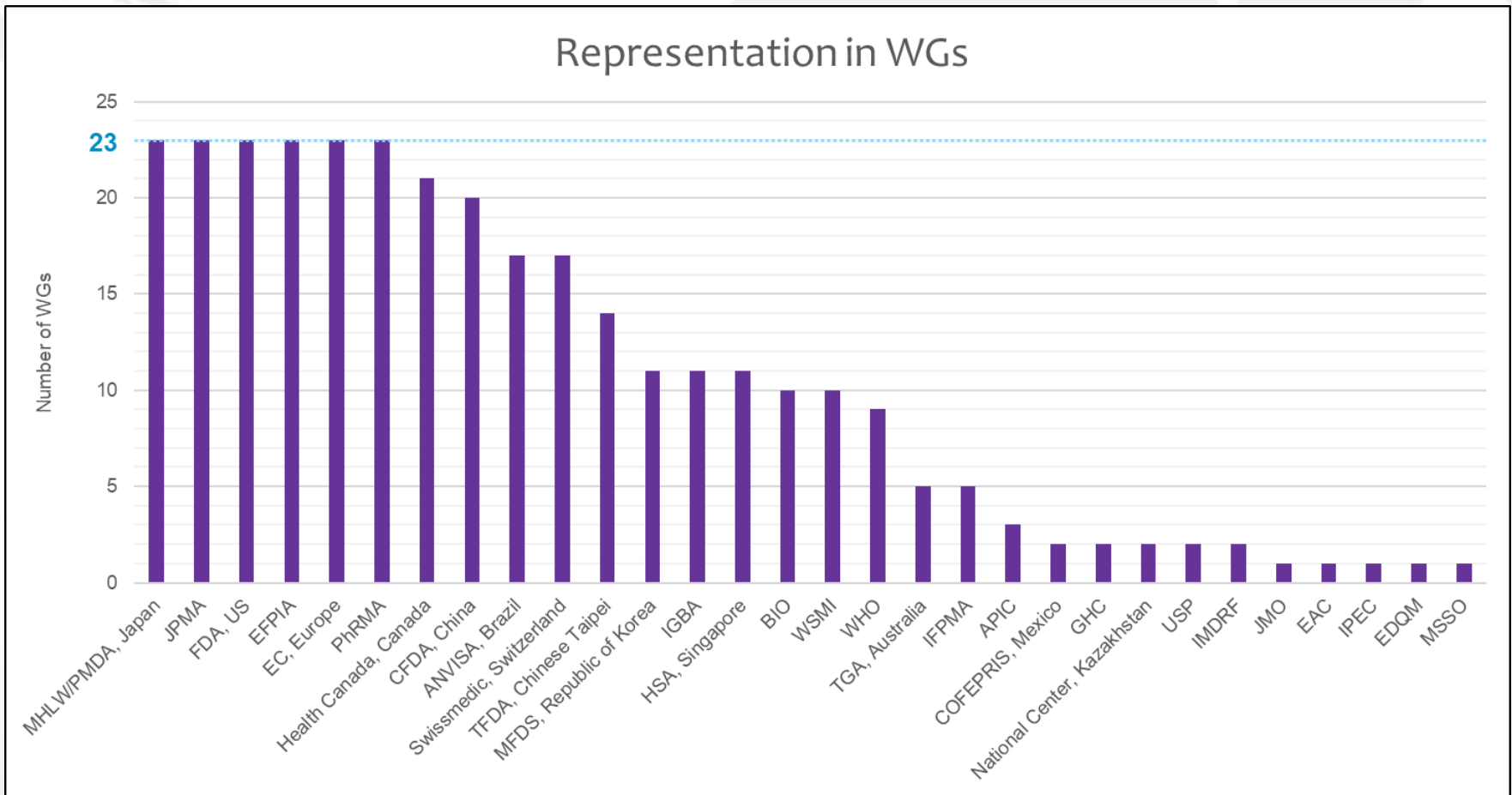
525 Experts in 23 WGs– as of 14 May 2018

Number of experts in ICH



ICHの構成人数（4）

525 Experts in 23 WGs – as of 14 May 2018





MedDRA – An ICH Product

Med = Medical

D = Dictionary for

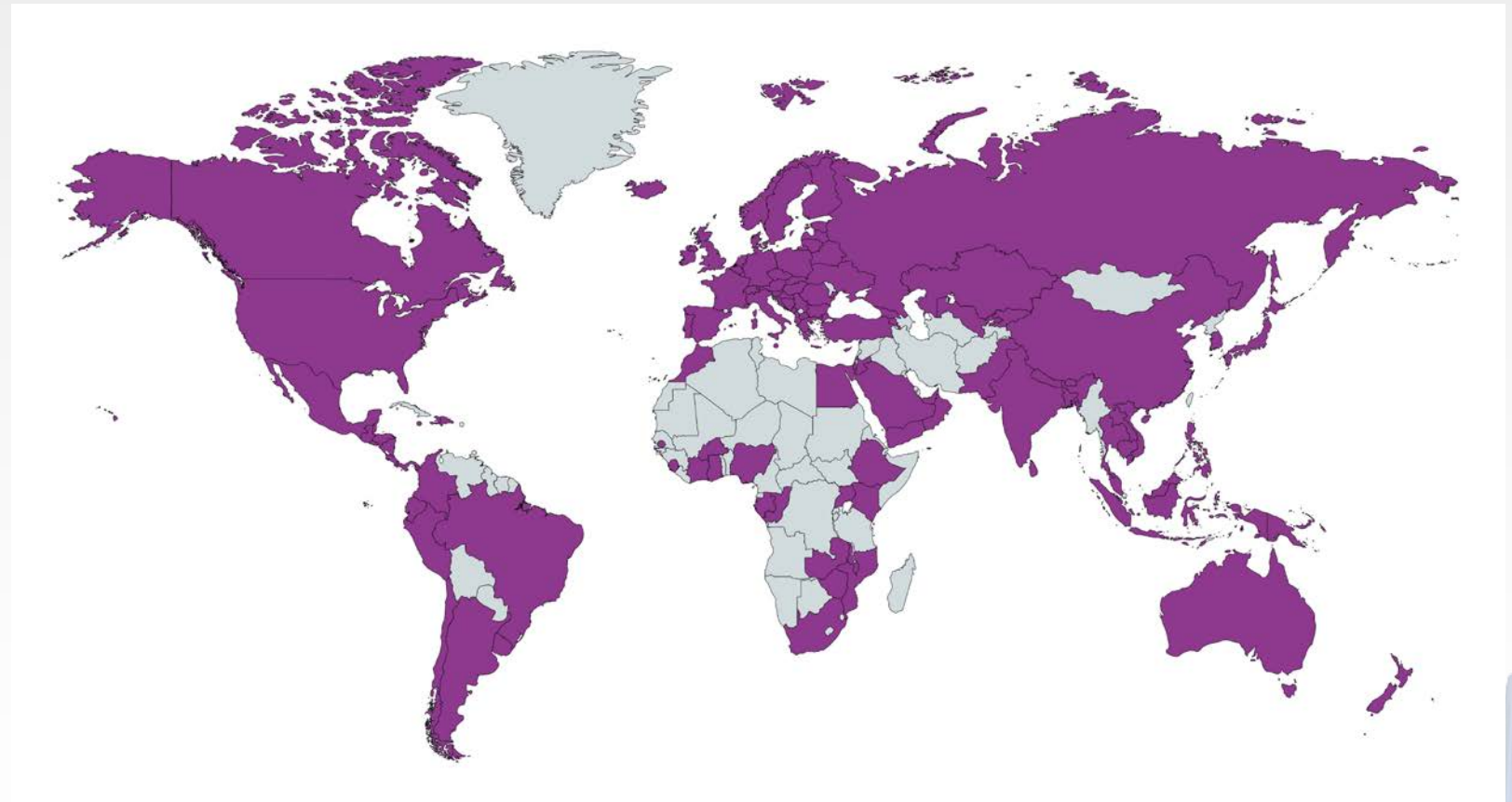
R = Regulatory

A = Activities

- MedDRA –市販前から市販後まで、また、データ入力から、評価、提示まで、規制プロセスを通して用いられる電子的な安全性情報の交換のための国際標準
- **ICH MedDRA 管理委員会 (MC):** MedDRAに関する活動を管理
- **MSSO (Maintenance and Support Services Organisation):** MedDRAの活動を支援するため、公開入札を経て契約

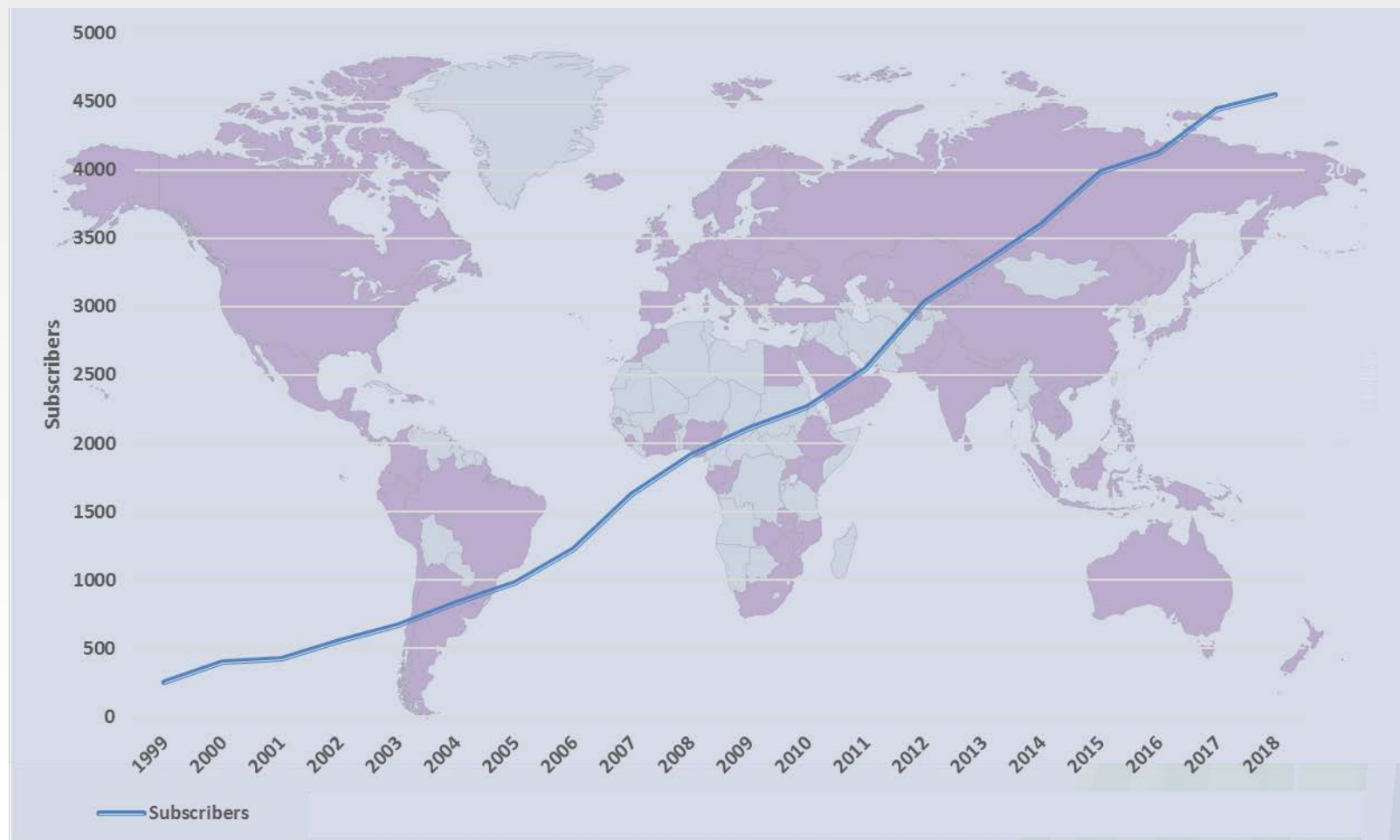
MedDRA: 119か国、5000団体が利用

※11言語に対応



 Countries with MedDRA Subscribing Organisations

MedDRA利用団体数の増加



ICHガイドライン作成のプロセス

Step 1前 ガイドライン (GL) を
作成するトピックの採択

Step 1 作業部会で技術文書案
の合意

Step 2 総会でGL案の合意 → パブコメ

Step 3 パブコメ結果を踏まえ、
作業部会でGL修正案の合意

Step 4 総会でICH GLの採択

Step 5 各国でGLを実施

= 通知等の発出

ICH作業部会の5か年計画 (2018 ~ 2023)

計画的なガイドライン作成、新規作業部会の設置を目指す

Step 2 / Step 4 Planning as of May 2018

Current ICH Topics		Process type	Japan - Kobe	U.S - Charlotte, NC	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
Workgroup code	Workgroup name		Jun-18	Nov-18	Jun-19	Nov-19	Jun-20	Nov-20	Jun-21	Nov-21	Jun-22	Nov-22
E2B(R3) EWG/IWG	- Revision of Electronic Submission of ICSRs	Ongoing activity	Step 4									
E8(R1) EWG	- General Consideration for Clinical Trials	Step process		Step 2			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	Recommendation									
E17 IWG	- Multi-Regional Clinical Trials	Step process										
E19 EWG	- Optimization of Safety data collection	Step process		Step 2			Step 4					
Standing Paediatric EWG	- Standing Paediatric	Ongoing activity										
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	Ongoing activity				Step 2						
M8 EWG/IWG	- Electronic CTD	Ongoing activity	Step 4									
M9 EWG	- Biopharmaceutic Classification System-based Biowaivers	Step process	Step 2			Step 4						
M10 EWG	- Bioanalytical Method validation	Step process		Step 2			Step 4					
Q3C(R7) Maintenance EWG	- Residual Solvents	Ongoing activity	Step 2			Step 4						
Q3D(R1) Maintenance EWG	- Elemental Impurities ***Revision to cadmium inhalation PDE	Ongoing activity	Step 2	Step 4								
Q3D(R2) Maintenance EWG	- Elemental Impurities	Ongoing activity		Step 2			Step 4					
Q11 IWG	- Q&A on API Starting Materials	Step process										
Q12 EWG	- Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management	Step process				Step 4						
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					
S9 IWG	- Q&A on Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals	Step process		Step 4 (reached April)								
S11 EWG	- Guideline on Nonclinical Safety Testing - Paediatric Medicines	Step process	Step 2					Step 4				

Light blue highlight = Work in progress
Dark blue highlight = Work completed
Blue highlight = Dormant

Proposal Title	Action
Analytical Procedure Development and Revision of Q2 (R1) Analytical Validation	New/Rev
Clinical electronic Structured Harmonized Protocol (CeSHarP)	New
Continuous Manufacturing	New
Drug Interaction Studies	New
Adaptive Clinical Trials	New
Impurity: Assessment and Control of Extractables and Leachables (E&L) for Pharmaceuticals and Biologics	New
Nonclinical Safety Evaluation of Therapeutics for Severely-Debilitating or Life-Threatening Diseases	New
Update to Q&A for ICH S7B and E14	Rev
Guideline on First-in-human Clinical Trials	New
Revision of ICH S4 - “Rodent and Non-rodent Toxicity Testing”	Rev
Quality management for oligonucleotide therapeutics	New
Harmonizing Quality and Safety Standards for Excipients	New
Preclinical safety evaluation for oligonucleotide therapeutics	New
Preclinical safety for therapeutic vaccines	New
Use of pharmacogenetics in pharmacokinetic drug development: planning, design and evaluation aspects	
The use of Real World Data in regulatory submissions	New

採択されたトピックの概要

(1) 採択され、次回会合までの間に作業部会を設置するもの（3課題）

トピック（コード）	提案団体	内容
連続生産（Q13）	FDA	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）	厚生労働省 ／FDA	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）	PhRMA	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

(2) 採択されたが、作業部会の設置時期を今後調整するもの（2課題）

トピック	提案団体	内容
医薬品相互作用試験	FDA	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	PhRMA	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

作業部会の進捗

ステップ	作業部会名	内容
ステップ2b到達 (ICH総会で文書案の合意・今後各国でパブリックコメント手続を実施)	M9 : BCSに基づくバイオウエーバー	製剤の処方変更などの際に、生物学的同等性試験の代替として行うin vitro試験（バイオウエーバー）の条件、実施方法等のガイドライン
	S11 : 小児用医薬品開発のための非臨床試験	幼若動物試験の実施が必要となる基準、試験デザイン等のガイドライン ※ 本会合で基本合意。8月中目途でStep 2bの合意手続を実施予定。
	Q3D(R1) : 医薬品の元素不純物	既記載の元素不純物成分の許容値を修正するための補遺の改訂
ステップ4到達 (ICH総会で文書の採択・今後各国で通知等を発出)	M8 : 電子化申請様式 (eCTD)	eCTD v4.0 の利用に関する留意点を示すためのQ&A等
	E2B : 症例報告の電子的送信	電子的送信システムに関する技術的補足をするためのQ&A
	S9 : 抗悪性腫瘍薬の非臨床試験	S9ガイドラインの適用範囲等を明確化するためのQ&A

各団体のラポーター等の指名状況 (2018/6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	5	E9, E17, M10	3
FDA	E8, E11A, E19, M2*, M8, Q3C, Q3D, Q12	8	Paediatric, E2B, M1, M9	4
EC/EMA	E9, E17, M9, Q11, S5	5	E8, E14/S7B, E19, M8, Q12, S1, S5, S11	8
JPMA		0		
PhRMA	E14/S7B, S1, S11	3		
EFPIA	M1	1		
Health Canada		0	M2, Q11	2
Swissmedic		0		0
(空席等)		0	E11A, M7, Q3C, Q3D	4
計		22		22

*: Co-Rapporteurs

MHLW/PMDAが指名するラポーター

(2018/7活動中)

コード	トピック	所属	氏名
Paediatric	小児に関する定常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

ICH外の枠組みでの規制調和の進展

IPRP(国際薬事規制当局プログラム)で再生医療等製品の規制調和を推進

- 第12回薬事規制当局サミットの合意を踏まえ、「細胞治療WG」と「遺伝子治療WG」でそれぞれ実施
- 今回会合で、ウイルス等を用いた遺伝子治療製品を人に投与したときの生体内分布(biodistribution)を評価するための試験デザイン・手法について科学的考え方をまとめたリフレクションペーパー※を合意(遺伝子治療WG)
- 今後、IPRPウェブサイトで公表予定。また、ICHガイドライン化を検討予定。

※ "Expectations for Biodistribution (BD) Assessments for Gene Therapy (GT) Products"



まとめ

- ICH改革により、**新規メンバーは着実に増加**しており、ICHガイドラインやMedDRAの世界的な普及拡大に期待。新規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。
- 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・採択とラポーター獲得**が重要。
- ICH枠外でも、規制調和活動を推進

※ 次回会合は2018年11月10-15日にシャーロット（米国）で開催予定

GMP査察結果の相互受入の拡大

規制改革実施計画 抜粋

3. 医療・介護分野

(4)独立行政法人医薬品医療機器総合機構による審査の効率化

22 GMP査察結果の相互受入れ【平成30年度検討・結論、平成31年度措置】

MRA(Mutual Recognition Agreement)対象国の製造所についても、PMDAによるGMP(Good Manufacturing Practice)調査に係る製造販売業者の負担が軽減されるよう、平成29年度末現在で発効しているMRAの対象医薬品の範囲を拡大し、適用対象に原薬及び無菌製剤を含めるための所要の手続を早期に進める。

日欧GMP-MRA対象拡大

- 日欧MRAに基づく医薬品GMPに係る相互承認は、化学的医薬品（原薬及び無菌製剤を除く。）を対象として、平成16年4月に運用開始。
- 今後、有効成分（原薬）、無菌医薬品、ワクチンなどの生物学的医薬品を含むよう対象拡大
※ 近く正式に公表見込み

(拡大のイメージ)

①化学的医薬品

原薬及び無菌製剤について、新たに対象医薬品とする。

②生物学的医薬品

原薬及び無菌製剤（ワクチン等）を含め、新たに対象医薬品とする。

ただし、以下を除く。

- 不特定多数のドナーから採取されたヒト血液・組織・細胞等に由来するもの
- 現時点で未だ薬事承認されていない技術によるもの（トランスジェニック動物・植物に由来する医薬品など）

- GMP適合性確認結果の相互受入、輸出元業者による試験検査結果の活用により、規制当局のさらなる業務効率化、企業の負担軽減などにつながることを期待される。



Thank you for your attention

**Visit our websites:
www.ich.org
www.meddra.org**

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