

4章

承認後変更管理実施計画書（PACMP）

付属書ID：PACMPの例1

付属書IE：PACMPの例2

医薬品医療機器総合機構

新薬審査第四部

八木 聡美

4章の構成

4.1. PACMPの定義

4.2. PACMPの利用

4.3. PACMPの要素

4.4. 承認されたPACMPの変更

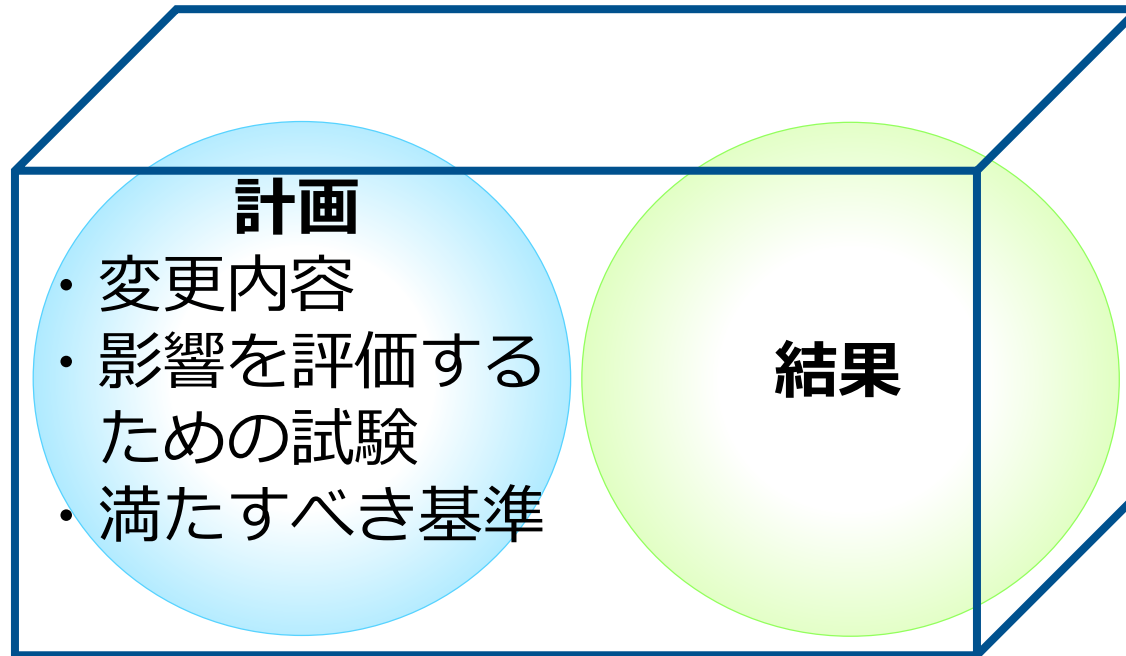
4.5. PACMPの種類

承認後変更管理実施計画書とは

(Post-Approval Change Management Protocol、PACMP)

- 変更の実施に必要な要件と検討に関する、**予測性及び透明性**をもたらす規制のツール
- 米EUでは既に実施されている制度
米国：2003年～（2016年4月改訂ドラフトガイダンス発出）
EU：2010年～
- **日本もICH Q12を通じてPACMPの制度を開始**

通常の一部変更承認申請時



試験計画と得られた結果をまとめて申請し、
審査を受ける



もしかしたら追加試験を
要求されるかも・・・

PACMP利用時

計画

- ・ 変更内容 & 妥当性
- ・ 変更の影響を評価するための試験及び検討
- ・ 満たす必要のある基準など



結果

ステップ1

PACMPを申請
→規制当局により審査され、承認される

日本でステップ1は
変更計画の確認の申請

ステップ2

- PACMPに示した試験及び検討を実施
- 得られた結果／データが実施計画書にある判定基準及びその他の条件を満たしている場合、MAHは実施計画書に記載された変更カテゴリーに従ってこの情報を規制当局に提出し、適宜規制当局による審査を受ける（変更カテゴリーにより、変更実施前に規制当局の承認が必要な場合と不要の場合がある）

日本でステップ2は
変更計画に従った変更に係る届出

PACMPが使える変更

- 1つの製品に対する1つ又は複数の変更、もしくはは複数製品に適用される1つ又は複数の変更を利用することが可能
- 大原則として、PACMPに記載されるいかなる変更も、患者の安全性、製品品質、有効性に関するリスクを増やすものであるべきではない
- 変更の影響を評価するために、**有効性、安全性（臨床又は非臨床）、又はヒトのPK/PDの情報を必要とするCMCに関する変更をPACMPに記載することは適切ではない**（一部の処方変更、新規不純物評価について評価する臨床又は非臨床試験、免疫原性／抗原性の評価など）

PACMPの留意事項（1/3）

- 実施計画書は、実行に先立ち規制当局により審査され、**承認**される
- 変更実施のために、実施計画書に示された条件及び判定基準が満たされる必要があり、事前に合意した方法で結果を規制当局に伝える必要がある
- 初回の承認申請時に提出しても、後から別途提出してもよい
- ECの特定の有無によらず提案できる
- CTDのモジュール3.2.R（一部の地域では他のモジュール）に含めることができる
- **ステップ2段階で**、実施計画書にある判定基準や満たす必要のあるその他の条件（承認された規格及び試験方法に変更がないことの確認等）が**満たされなかった場合**
 - ➔ PACMP制度を利用した変更の実施はできない。現行の規制又はガイダンス及び関連する変更カテゴリーに従って変更を実施すべき

PACMPの留意事項（2/3）

- PACMPが承認された場合、MAHは提案したアプローチ及び管理戦略の妥当性を変更の実施前に確認することが期待される
 - 例えば、実施計画書承認後～変更実施前に新たな情報が得られた場合、MAHは変更の実施前に、初回のPACMP申請時に示したリスクアセスメントを再検討し、計画している変更に関するリスクアセスメントの結果が依然として妥当であることを確認すべき
 - 当初提案したリスクアセスメントを再検討した結果、変更の実施に伴ってリスクが高くなることが示された場合
 - ➔ 以前承認された変更カテゴリーはもはや適切ではないと考えるべき。各地域の現行の規制に従うか、関連する規制当局に相談すべき

PACMPの留意事項（3/3）

- ステップ1で**想定していなかった製造工程又は管理の重要な変更**（単位操作の順序の変更など）は、ステップ2で実施することはできない
→ 各地域の規制・ガイダンスに従った薬事手続きをするべき
- 行おうとする変更に関連した想定外の工程又は管理の修正が軽微なものであり、実施計画書の技術的な原則に影響しない場合は、適切な根拠が示されていれば、通常、適用範囲内とみなされる
- MAHはPACMPのもとでCMCに関する変更を導入する際には必ず、施設がGMPの遵守及び査察／許認可状況の点で、PACMPを承認した規制当局の規制要件を満たしていることを確認する責任がある

PACMPには何を記載したらいいの？

作成にあたっての留意事項

- PACMPの作成には、**製品開発及び／又は製造経験から得られた製造工程と製品の理解**を利用する
- 実施計画書には、変更の複雑さに応じた詳細さで変更を記載するべき
- MAHは、提案する変更の適切なリスクアセスメントを実施するために、提案する変更によって影響を受ける事項の適切な科学的知識及び理解をPACMPの中で示すべきである。一般的に、**変更が複雑であるほど、製品／製造工程のより深い理解が必要**となる

PACMPには何を記載したらいいの？

含めるべき要素（1/2）

日本では承認申請書新旧対照表（案）もです

一般的に例えば以下の要素を含める：

- 提案する変更及びその妥当性を含む詳細な説明。提案する変更の実施前と実施後の違いを明確に示すべき（表形式でまとめる等）
- 初期のリスクアセスメントに基づき作成した、提案する変更の潜在的な影響を評価するために実施する具体的な試験及び検討の一覧（特性解析、出荷試験、安定性試験、工程内管理など）
- 各試験又は検討の分析法及び提案する判定基準
- 認められている管理戦略の適合性、又は計画している変更に伴い必要となる管理戦略の変更に関する考察
- 満たす必要があるその他の条件（工程の適格性評価のいくつかの段階は、変更の実施前に完了することの確認など）

PACMPには何を記載したらいいの？

含めるべき要素（2/2）

- 該当する場合、同一又は類似製品におけるこれまでの経験から得られた参考データ：リスクの低減に役立つ、開発、製造、特性解析、出荷試験、安定性試験に関するデータ
- PACMPのステップ2に対して提案する変更カテゴリー
- 適切な場合、変更が製品品質に悪影響を及ぼさないことを継続的に評価し、確認し続けるために、PQSのもとで継続的に検証が行われることの確認
 - 変更実施後に製品品質に対する影響をモニタリングする必要がある場合は、提案するPACMPを裏付けるため、品質リスクマネジメントの活動の概要を提出するべき
 - 複数の変更を実施する場合は、複数の変更の累積的な影響による潜在的风险及びそれらの変更の相互関係について、品質リスクマネジメントの活動で取り扱うべき

承認されたPACMPの変更

- 既に承認を得たPACMPを変更する場合（試験、検討又は判定基準の差し替えや変更など）、提案する変更が製品品質に及ぼす影響を、同程度又はそれ以上に評価できるようにすべき
- このようにPACMPの内容を変更する場合は、通常、規制当局へ**届出**の形式での連絡が必要
- 実施計画書の内容をより大きく変える変更の場合は、規制当局との合意に基づき、実施計画書の変更に関する**事前の承認**又は**新たな実施計画書の申請**のいずれかが必要となる

PACMPの種類（1/2）

PACMPは、1つの製品に対する1つ以上の変更、又は複数製品に適用される1つ以上の変更を利用することができる

1つの製品に対する1つ以上の変更

（例：1つの製品に対して1つの製造所を変更する）

- 同じ原則を適用し、製品ライフサイクルを通して特定の種類のCMCに関する変更を繰り返し使用できるように、PACMPを立案することも可能
- 実施計画書に特定の1つの製品に対する複数の変更について記載する場合、それら複数の変更の**関連性**及び1つの実施計画書に含めることが**適切である根拠**を、実施計画書に追加するべき

PACMPの種類（2/2）

より適用範囲の広い実施計画書

- 複数製品に対して1つ以上の変更を実施する場合
（例：同一の容器及び施栓系を使用する複数の製品における栓の変更）
- 複数製品及び複数施設において1つ以上の変更を実施する場合
（例：複数の施設における分析法の変更、複数の製品に関わる製造所の変更。付属書IE参照）

【留意事項】

- 影響を受けるすべての製品及び／又は施設に対して、同じリスク低減策が適用されるべき
- 提案する変更のリスクは、製品間で同様となるべき
- アプローチによっては、さらなる検討事項を考慮するべき

PACMPの事例

- これらの事例は、PACMPを適用できる変更を説明するためのもの
- 規定の様式として示すことを意図しているものではなく、他のアプローチも受入れ可能
- これらの事例は、製造所変更がPACMPを利用できる唯一の変更であることを示すことを意図したものではない。ICH Q12ガイドラインに示されているように、製品及び製造工程の継続的改善に関する期待を満たすために、他にも多くの品質関連の変更でPACMPを利用することができる。

これらの事例は、あくまで事例であることに注意！

事例①

低分子経口固形製剤の原薬における製造所変更（1/2）

- 1つの製品に対して1つの変更（1つの製造所変更）を実施する場合の事例
- 低分子経口固形製剤の原薬について、製造、試験、及び出荷に関する製造所追加に使用することを意図したもの
- リスクマネジメントの活動に基づき、ステップ2での変更実施時には、各地域の要件により、現行の規制又はガイダンスで規定されている変更カテゴリーと比較してより低いカテゴリー、又は審査期間がより短いカテゴリーで申請することが提案される

事例①

低分子経口固形製剤の原薬における製造所変更（2/2）

ステップ1及びステップ2の概要

PACMPの要素	PACMPステップ1の内容 (実施計画書の登録/承認)	PACMPステップ2の内容 (変更の実施)
全体的な戦略 (提案する変更の適用範囲及び制限)	適用範囲及び制限の規定	適用範囲の要件が満たされていることを示す
品質リスクマネジメント	品質リスクマネジメントの活動及びリスクアセスメントの概要の記載	以前実施したリスクアセスメントに変更がないことの確認。 又は、リスクアセスメントに影響を及ぼす新たな情報を入手した場合は、更新したリスクアセスメントの提出。
判定基準	実施する試験及び検討。 実施中の安定性試験の結果報告に関する計画を含め、その他の満たさなければならない基準の記載。	判定基準を満たしていることを示すデータ。 その他の判定基準が満たされていることの確認。 CTDセクションのS.2.1「製造業者」及びS.4.4「原薬のロット分析」の更新。

詳細は付属書を参照のこと

これらの事例は、あくまで事例であることに注意！

事例②

バイオテクノロジー応用医薬品原薬の製造所移転（1/2）

- 複数の製品に適用できる複数の変更（複数の製造所変更）を実施する場合の事例
- この事例における主な目的は、複数の原薬製造所間の可動性を支援すること。すなわち、1つ又は複数の製品を1施設から受託製造業者を含む複数の製造所（既に許可／認定され、適切な調査記録がある製造所）に移転する際、同様の薬事手続きを減らし、一貫性を保つことである。
- 複数の変更に応用可能なPACMP では、品質リスクマネジメント及びICH Q9 の考え方を効果的に活用する
- 変更前後の製造所間のスケールや装置の違いに関する一般的な製造工程の調整（原材料の調達先の変更等）は、実施計画書の適用範囲であるが、便乗した重大な製造工程の変更（生産性／収率を向上するための変更等）は適用範囲外

事例②

バイオテクノロジー応用医薬品原薬の製造所移転 (2/2)

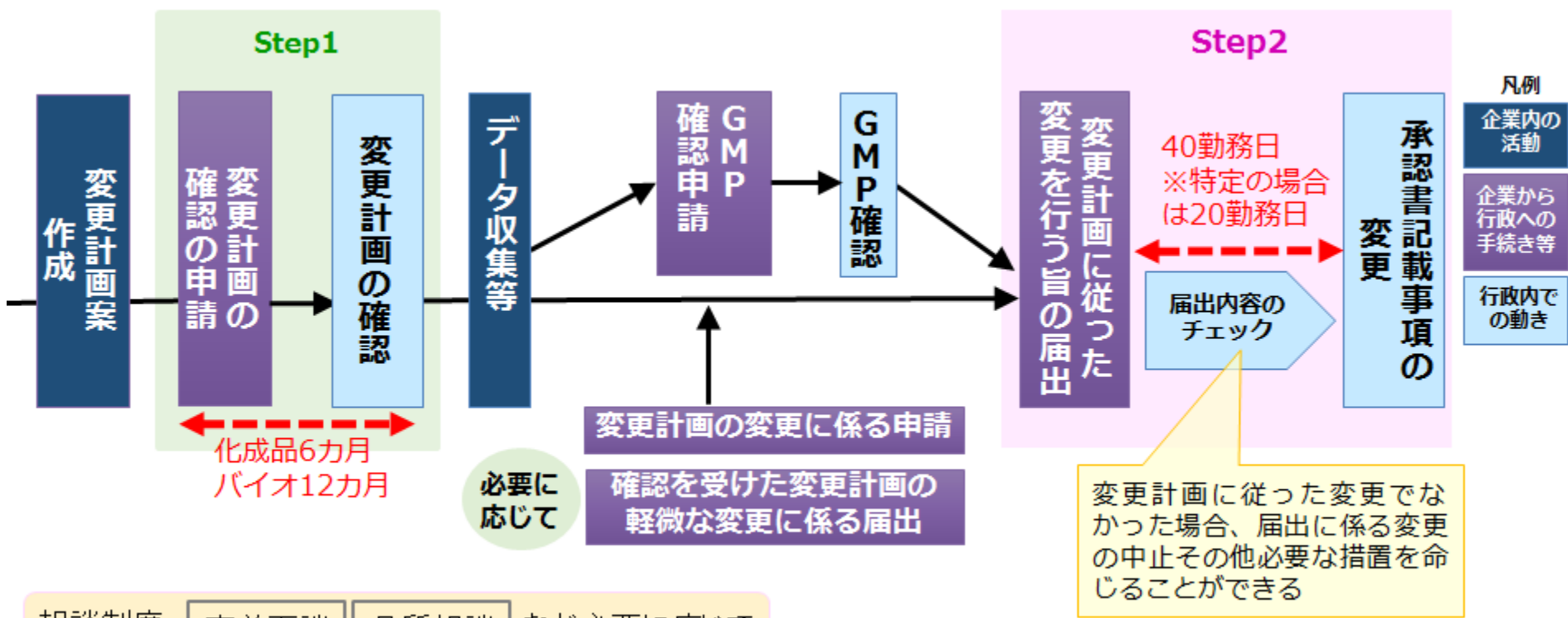
ステップ1及び提案するステップ2の概要

PACMPの要素	ステップ1の内容 (実施計画書の登録)	ステップ2の内容 (変更の実施)
全体的な戦略 (適用範囲及び制限)	適用範囲及び制限の規定	移転に伴う製造工程の変更を含め、適用範囲の要件が満たされていることを示す
品質リスクマネジメント	品質リスクマネジメントプログラム及び製造所移転に関するリスクアセスメント手法の記載	リスクの管理方法に関する文書、実施したリスクマネジメントの概要報告
同等性/同質性及び安定性	同等性/同質性に関する計画、長期保存試験に関するコミットメント及び (製品ごとの) 判定基準	判定基準を満たしていることを示すデータ
プロセスバリデーション	バリデーション計画の概要	製造所/装置の違い及び適切なバリデーションの概要； 製造工程、製造所/装置及び分析法移転を支持するバリデーションの要約データ
製造所のリスク	製造所の調査に関するリスクアセスメントの記載	製造所の調査に関するリスクアセスメントの結果により、変更に関して実際に必要となる薬事手続きが決まる

詳細は付属書を参照のこと

これらの事例は、あくまで事例であることに注意！

本邦でのPACMP制度



変更計画の確認を受けることができる承認事項の変更

①～④すべてを満たす必要あり

- ① 製造方法、規格及び試験方法等、医薬品医療機器等法施行規則（以下「規則」という。）第68条の3に掲げる事項の変更であること。
- ② 規則第68条の4に掲げる変更ではないこと。
- ③ ICH Q10の内容に沿った医薬品品質システムを適切に運用し、当該変更に係る医薬品の製造所における製造管理及び品質管理を行っていること。また、医薬品品質システムの運用実態について、製造販売業者等が定期的に確認を行っていること。
- ④ 記載整備届出書が提出されている医薬品の場合、提出後の一部変更承認申請によりPMDAによる当該記載整備届出事項の確認が終了したことにより、承認事項又は原薬等登録簿（以下「MF」という。）の下線が削除されている医薬品の変更であること。

※ 当面、MFの登録内容に関する変更は対象にしない。