

ICH Q12 医薬品のライフサイクルマネジメントにお ける技術上及び規制上の考え方に関する ガイドライン

医薬品医療機器総合機構（PMDA）

新薬審査第四部

八木聡美

本発表は演者の個人的見解を含むものであり、PMDA及びICH Q12 IWGの公式な見解ではないことにご留意ください

Q12作成の背景

ICH Quality Vision 2003

科学とリスクマネジメントに基づく医薬品のライフサイクル（開発から市販後）全般に適用可能な調和された医薬品品質システムの構築

➡ ICH Q8~Q11, Points to Consider, Q&As

＜今後見込まれる機会＞（ICH Q10 付属書1）

科学及びリスクに基づく承認後変更プロセスを最適化し、
イノベーション及び継続的改善から得られる利点を最大化する

【現状の課題】

- これまでライフサイクルの早期（開発から承認まで）に焦点が当たり、承認後の変更に関する柔軟な運用は実現されていない
- 承認後の変更に関して要求される資料や薬事手続きが調和されていない
- 変更によるイノベーションや継続的改善の妨げ



2014年9月

ICH Q12（医薬品のライフサイクルマネジメント）

Q12ガイドラインの構成

ガイドライン

- 1章 はじめに
- 2章 CMCに関する承認後変更の分類
- 3章 エスタブリッシュトコンディション
- 4章 承認後変更管理実施計画書 (PACMP)
- 5章 製品ライフサイクルマネジメント (PLCM) の文書
- 6章 医薬品品質システム (PQS) 及び変更マネジメント
- 7章 規制当局による審査と調査の連携
- 8章 CMCに関する頻繁に行われる承認後変更に対する体系的なアプローチ
- 9章 CMCに関する変更の評価を支持する安定性データのアプローチ
- 10章 用語集
- 11章 参照文献
- 別添1 ECが含まれるCTDの項
- 別添2 変更マネジメントの原則

付属書

付属書I：具体例

- 付属書IA : 製造工程のエスタブリッシュトコンディションの特定-化学薬品
- 付属書IB : バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の製造工程のエスタブリッシュトコンディションの特定
- 付属書IC : 分析法のエスタブリッシュトコンディションの特定
- 付属書ID : PACMPの例 1
- 付属書IE : PACMPの例 2
- 付属書IF : 製品ライフサイクルマネジメントの文書-具体例

付属書II：分析法の変更に対する体系的なアプローチ

1. はじめに ー目的ー

■ 目的

- CMCに関する承認後変更のマネジメントを、より予測可能かつ効率的な方法で行うことができるようにするための枠組みを示す
- CMCに関する承認後変更の柔軟な薬事上のアプローチを補い、追加する
- 製品・製造工程の知識の蓄積が、どの承認後変更にも薬事申請が必要かについて、また、その変更に関する変更カテゴリーについて、より詳細かつ正確に理解すること（つまり製品品質に対するリスクについて理解を深めること）にどのように貢献できるかを示す



- 医薬品分野におけるイノベーションと継続的な改善
- 品質保証の強化
- 医薬品供給の改善
- 承認後変更の薬事手続きが軽減するかも

1. はじめに —適用対象—

■ 適用対象

- 製造販売承認申請を要する医薬品原薬及び製剤（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）
- 医薬品又はバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の定義を満たす、コンビネーション製品も適用
- 新規又は改訂された薬局方の医薬品各条を遵守するために必要とされる変更は本ガイドラインの対象外

1. はじめに —規制のツールと達成のための手法—

■ 規制のツールと達成のための手法

- CMCに関する承認後変更の分類（2章）
- エスタブリッシュトコンディション（EC）（3章）
- 承認後変更管理実施計画書（PACMP）（4章）
- 製品ライフサイクルマネジメント（PLCM）の文書（5章）
- 医薬品品質システム及び変更マネジメント（6章）
- 規制当局による審査と調査の連携（7章）
- CMCに関する頻繁に行われる承認後変更に対する体系的なアプローチ（8章）
- CMCに関する変更の評価を支持する安定性データのアプローチ（9章）



- ・ 承認後変更のマネジメント、企業・規制当局間の透明性の促進
- ・ イノベーション及び継続的改善

2. CMCに関する承認後変更の分類

- CMCに関する変更には、製品品質、安全性、有効性に関する潜在的リスクが低いものから高いものまでである
- 変更のリスクに応じた薬事手続きを持つことが、効率的な規制当局及び企業のリソースの利用に重要
- 規制当局とのコミュニケーションの分類：
 - 事前承認
変更前に、規制当局による審査及び承認が必要な変更
 - 届出
変更実施の前又は後の定められた期間内に規制当局への届出が必要
 - 規制当局への報告の必要なし
PQS内のみで管理・記録される。定期的又は別の調査で確認されることがある

3. エスタブリッシュトコンディション (Established Conditions、ECs)

ICHでは、承認申請に際してのCTD様式は決められている。
一方、承認申請において製品品質を保証するために必要と考えられ、承認後の変更の際して薬事手続きが必要な要素を規定する調和したアプローチはこれまでない

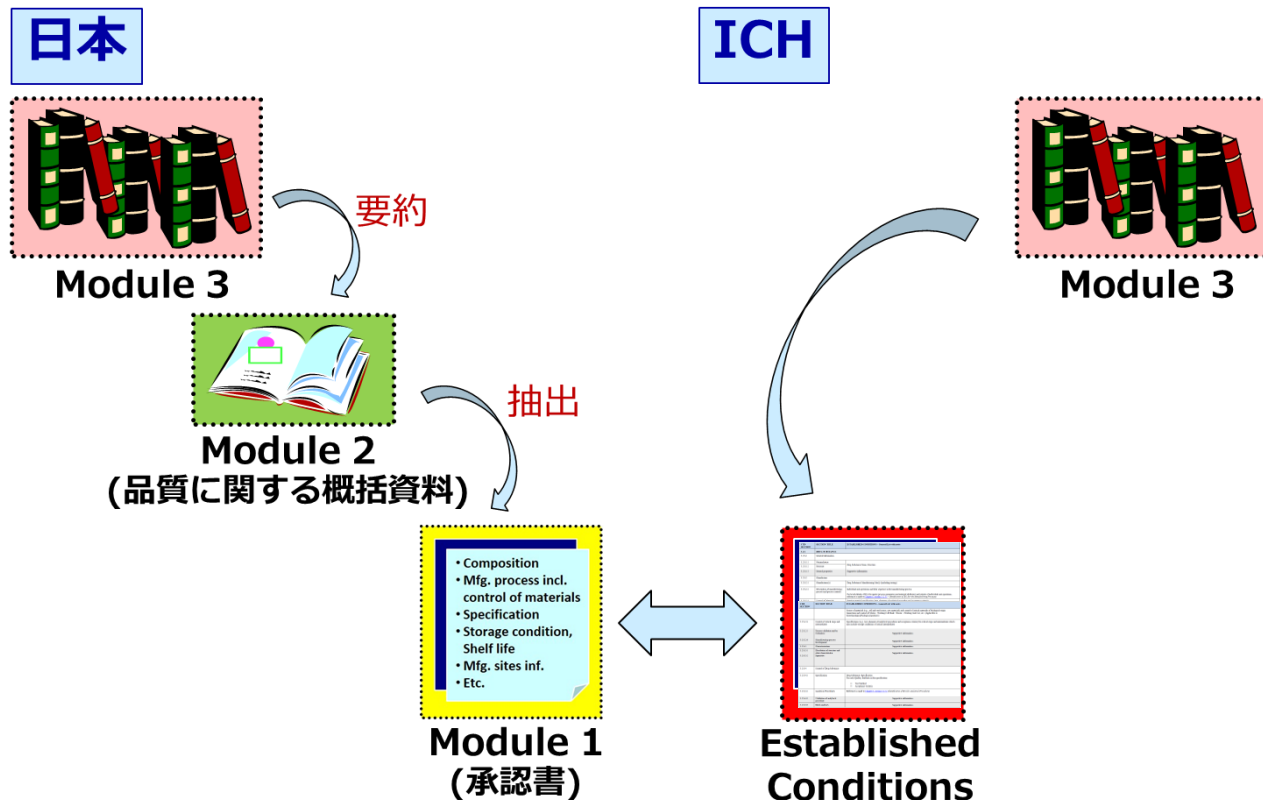


そこで・・・

ICH Q12では、製品品質を保証するために必要と考えられ、承認後に変更される場合には薬事手続きが必要となる要素を
製造及び管理に関するエスタブリッシュトコンディション (EC)
と定義

ECの定義

- ECは、製品品質を保証するために必要と考えられる法的拘束力のある情報（本邦における**承認事項**）である
- したがって、ECのいかなる変更も薬事手続きを必要とする



何をECにするべきか？

- ECの範囲は、
 - ・ **企業の開発手法**
 - ・ **製品・製造工程の理解**
 - ・ **製品品質に対する潜在的风险**により異なる
- EC、ECではない事項、ECの変更カテゴリーについて、裏付けとなる適切な根拠を示すことが必要
→設定根拠は適切なCTDの該当箇所に記載する
- 本ガイドラインの使用が、CTDのモジュール3の記載が減ることにつながってはいけない

日本では、モジュール2の記載もです

製造方法のECの特定（1/2）

■ 製造方法のECは？

- **製品及び製造工程の理解**に基づき、管理戦略の関連する要素をすべて考慮して特定する
- ECの詳細さ及び関連する変更カテゴリーは、企業が製品及び製造工程の理解から得た**知識（製品サイクル全体を通じて蓄積された開発及び経験）**を、製品品質に対するリスクの管理にどの程度応用できるかにより決まる

製造方法のECの特定 (2/2)

■ パラメータに基づく手法

■ 最低限の手法 (minimal approach)

インプットと結果として得られる品質特性の関係の理解が限られているとき

➔ 多くのインプット（工程パラメータ、物質特性等）及びアウトプット（工程内管理を含む）がEC

■ より進んだ手法 (Enhanced approach)

インプットと製品品質特性間の相互作用とそれに応じた管理戦略に関する理解が深まっているとき

➔ 最も重要なインプット及びそれに伴うアウトプットに重点を置いた適切なECの特定が可能

■ 性能に基づく手法 (Performance based approach)

より進んだ手法から得られた知識、豊富なデータが得られる環境及びより進んだ管理戦略（プロセス解析工学など）があるとき

➔ 工程のインプット（工程パラメータ、物質特性等）よりも、主に工程のアウトプット（特性、測定値、反応など）の管理に重点を置いたEC設定ができる

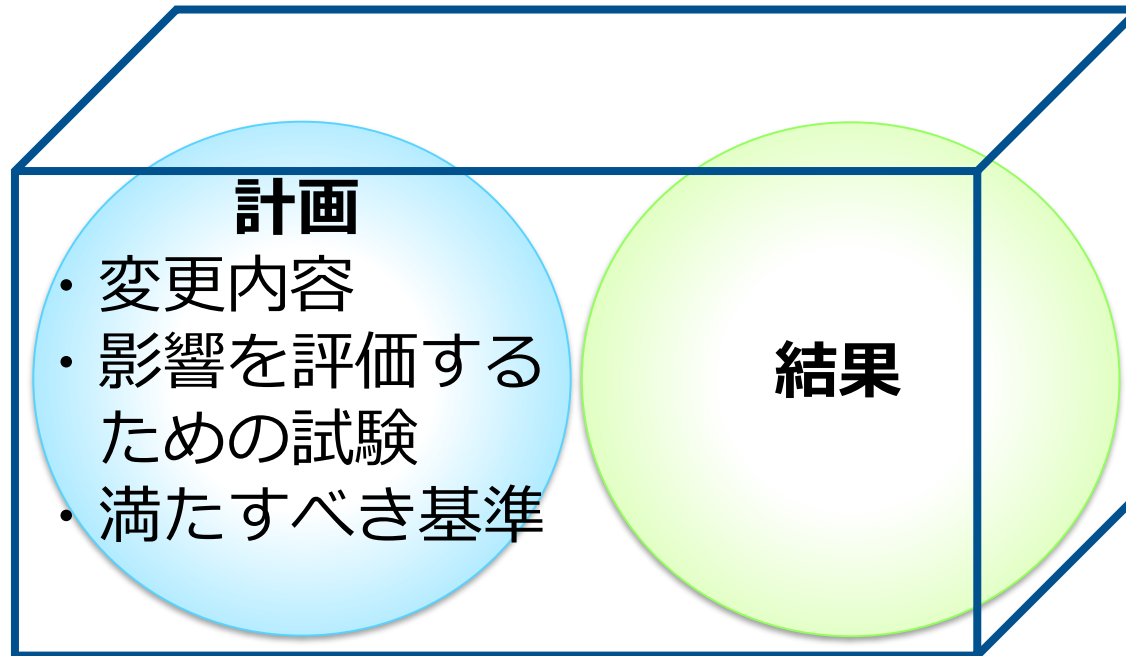
分析法のECの特定

- 分析法に関するECには、**分析法の性能を保証する要素**を含めるべき
- ECの範囲とその変更カテゴリーは、分析法のパラメータと性能の関係についての理解度、分析法の複雑さ、管理戦略により異なる
- 開発段階で実施された検討が限定的である場合
 - ➔ 狭い管理幅でのEC設定となる可能性がある
ECの範囲が広くなり、固定されたり厳格な条件でのEC設定になる
- 理解が深まっている場合
 - ➔ より広い管理幅でのEC設定、ECとなる分析法パラメータの減少、分析法の性能に重点を置いたEC設定ができる（分析法パラメータの設定値ではなく許容範囲や性能基準をECとする等）

4. 承認後変更管理実施計画書（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
- 実施計画書を利用した場合、利用しなかった場合と比べて低い変更カテゴリーの利用や短い審査期間での変更が可能となる
- 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**
 - 2018年4月1日～PACMP試行開始
 - 改正薬機法の施行により、2021年8月からPACMP制度正式開始

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
- ・ 満たすべき基準
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

5. 製品ライフサイクルマネジメントの文書 (1/2)

- 製品ライフサイクルマネジメント (PLCM) の文書には、以下を含む、製造販売業者の製品ライフサイクルマネジメントに関する計画を記載する
 - エスタブリッシュトコンディション (EC)
 - ECの変更カテゴリー
 - 承認後変更管理実施計画書 (PACMP)
 - 承認後のCMCに関するコミットメント



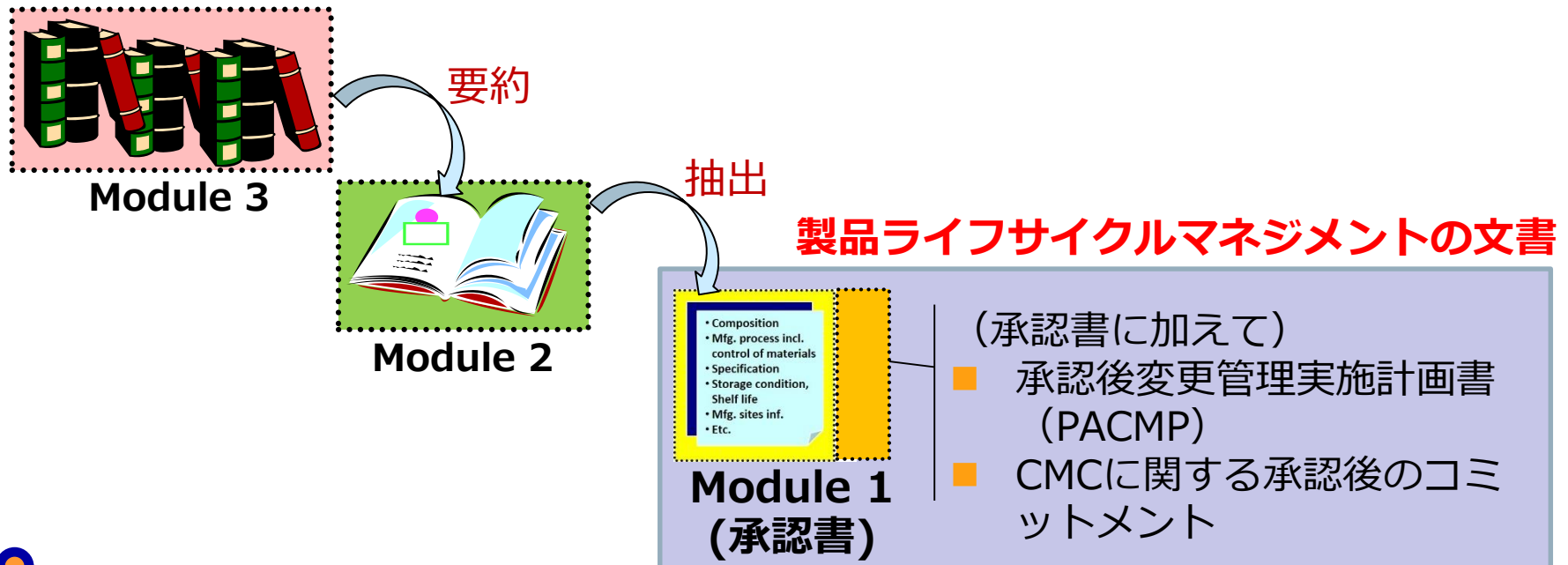
- ・ 製造販売業者による事前のライフサイクルマネジメントの計画の促進
- ・ 規制当局による審査や調査の円滑な実施

※製品ライフサイクルとは (ICH Q9)

- ・ ・ ・ 初期開発から市販を経て製造販売中止に至るまでの製品寿命の全過程

PLCMの文書 (2/2)

- PLCMの文書の改訂履歴の維持管理は、各地域の要件に従う
- PLCMの文書のいくつかの要素は表形式が推奨されるが、他の適切な形式も可能
- CTD M3.2.Rに記載 (ただし一部の地域ではM1に含まれる)
- 日本の実装イメージ

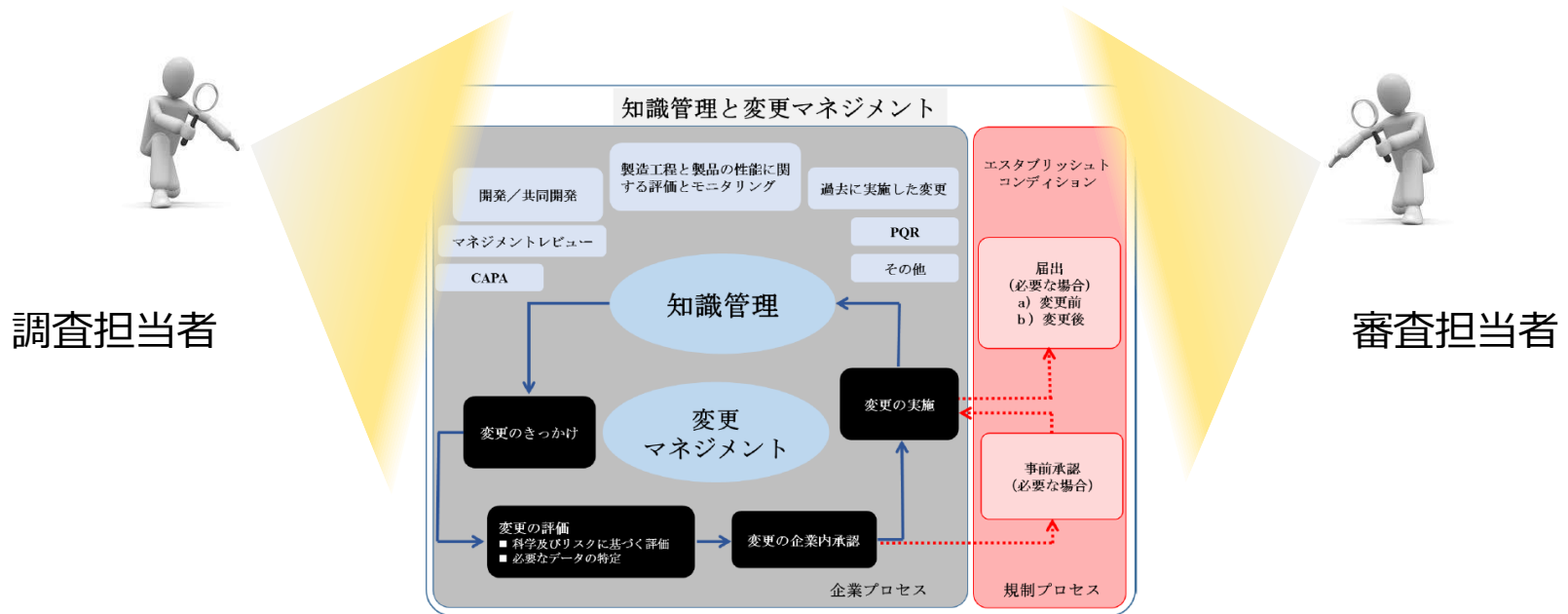


6. 医薬品品質システム及び変更マネジメント

- ICH Q10（医薬品品質システム）に示され、各地域のGMPの要求事項を遵守した実効的なPQSが、ICH Q12ガイドラインの手法を用いることを支持するために必要
- 別添2ではICH Q10の原則を示し、Q12の概念の適用においてPQSがどのように有効に活用できるかを述べている
- ECの変更は、MAHと規制当局間及びMAHと製造に関わる一連の組織間で、適時、情報共有されるべき

7. 規制当局による審査と調査の連携

- 審査と調査は互いに補完的な関係にあり、本ガイドラインによってその基本的な役割が変わることはない
- 審査員と調査員の間の実効的な情報伝達が、製品ライフサイクルマネジメントにおける規制当局の監視を円滑なものにできる



8. CMCに関する頻繁に行われる承認後変更に対する体系的なアプローチ

- 頻繁に行われる承認後変更に対する体系的なアプローチの戦略、CMCに関する変更に対するデータ要件を記載
- EC及び変更カテゴリーの特定を行わずに承認を取得した製品に対して、特定のCMC変更を実施するための簡略化したアプローチである
- 付属書Ⅱ：分析法変更に際しての体系的な評価方法
 - 付属書Ⅱに記載されている体系的なアプローチに従い、定めた基準をすべて満たした場合、変更後の届出で変更が可能
 - すべての地域、すべての状況で適用可能となるわけではない。一部の変更は各地域のガイダンスで規定される事前承認が必要

9. CMCに関する変更の評価を支持する安定性データのアプローチ

- 承認後変更の裏付けとして規制当局への提出が必要な安定性データは、各地域の規制及びガイダンスにより定められている
- 変更をより適時に実施できるようにするため、承認後変更を支持する安定性試験を確認するための試験策定に使用可能な、追加の科学及びリスクに基づくアプローチを記載
 - 変更による安定性への影響を考慮した、安定性試験実施の考え方が示されている
 - このような安定性試験計画に対する戦略については、その根拠を適切に説明する必要がある

付属書

- 付属書IA～IFは、3～5章に示したツールをどのように適用できるかを示した事例
- 薬事手続きを行う際のテンプレートや唯一の根拠として使用するべきではない
- 事例に示されている変更カテゴリーは、各地域の法令、製品の性質、製品や製造工程・分析方法の理解により、地域ごとに異なる可能性がある

■ 付属書I

- 付属書IA：製造工程のECの特定（化学薬品）
- 付属書IB：製造工程のECの特定（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）
- 付属書IC：分析法のECの特定
- 付属書ID：PACMPの例1（低分子医薬品原薬の製造所追加）
- 付属書IE：PACMPの例2（バイオテクノロジー応用医薬品原薬の製造所移転）
- 付属書IF：PLCMの文書-具体例

今後のICH Q12活動

- 2020年3月 ICH Q12実施作業部会（ICH Q12 IWG）発足
- 目的
ICH加盟国・非加盟国でのQ12ガイドラインの解釈の統一化、調和されたガイドラインの実装を促進するための包括的な研修プログラムとトレーニング資材の作成
- 進捗
 - モジュール0～7（Q12ガイドライン各章の解説）：完成（ICH webサイトに公開済み）
 - モジュール8（事例）：IWGで議論中



ICH Q12 IWG Concept Paper :

https://database.ich.org/sites/default/files/Q12IWG_ConceptPaper_Approved_2020_0330.pdf

ICH Q12 Training Materials:

https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q12_IWG_TrainingMaterial_Modules0-7_2021_0611.zip

国際関係業務

 [国際関係業務の概要](#)
 [国際調和活動](#)
 [ICMRA](#)
 [ICH 医薬品規制調和国際会議](#)
 [ガイドライン](#)
 [Quality:品質 品質に関するガイドライン](#)
 [ICH-Q1](#)
 [ICH-Q2](#)
 [ICH-Q3](#)
 [ICH-Q4](#)

ICH-Q12 医薬品のライフサイクルマネジメント

コード	旧コード	名称	ステップ	通知日
Q12		医薬品のライフサイクルマネジメントにおける技術上及び規制上の考え方に関するガイドライン 	ステップ5	2021.10.29
		ガイドライン本文: (原文) Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management  付属書: (原文) Annexes: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management 	ステップ5	

- ステップ5: 各極における国内規制への取入れ
- ステップ4: ICH調和ガイドライン最終合意(英文のみ)
- ステップ3: 各極におけるガイドライン案に対する意見聴取、寄せられた意見に基づくガイドライン案の修正

<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0041.html>

Thank you for your attention!

Acknowledgements

- ICH Q12 EWG/IWG
- AMED Research group
- MHLW/PMDA-FPMAJ Task Force
- PMDA Q12 Working Group

