



Q12 医薬品のライフサイクルマネジメント

Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management

(2019年6月 アムステルダム会議 報告)

日本製薬工業協会 品質委員会 ICHプロジェクト
ICH Q12 副トピックリーダー 和田 雅昭

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

本発表は、特定の規制当局及びICH Q12 EWGの公式な見解ではないことにご留意ください

本日の内容

- Q12について
- アムステルダム会議前の状況
- アムステルダム会議の成果
- 今後の予定

Q12について

● 課題

- これまでのガイドラインでは、医薬品の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、承認後の変更に関して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になっている

● Q12の目的

- 製品ライフサイクルを通じて、より予測可能かつ効率的な方法でCMCに関する変更を行うことが可能となる枠組みの構築
- 規制当局及び企業のリソースの最適化
- イノベーションや継続的改善のサポート、安定供給への寄与

● Q12の適用範囲

- 市販の化学薬品製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を含む医薬品原薬及び製剤

アムステルダム会議前の状況

- 2017年6月 Step 1 文書合意
- 2017年11月 Step 2a/b 文書合意
- 2018年12月 パブコメ終了
 - 合計900件以上のコメントを受領
- 2019年2月 中間対面会議（東京）
 - 大きな課題に繋がるコメントは中間対面会議で議論し、ガイドライン案の必要な修正を行った
- 中間対面会議後、継続的にサブチームにて課題について議論を重ね、3月と5月のEWG全体電話会議で見直しを行うとともに、認識の統一を図った

アムステルダム会議前の状況

- **Q12 Step 2 文書の目次**

- Chapter 1 はじめに
- Chapter 2 CMCに関する承認後変更の分類
- Chapter 3 エスタブリッシュトコンディション (EC)
- Chapter 4 承認後変更管理実施計画書 (PACMP)
- Chapter 5 製品ライフサイクルマネジメント (PLCM)
- Chapter 6 医薬品品質システム (PQS) 及び変更マネジメント
- Chapter 7 規制当局による審査と調査の連携
- Chapter 8 市販製品の承認後変更
- 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 I EC – 具体例
- 付属書 II PACMP – 具体例
- 付属書 III 製品ライフサイクルマネジメントの文書 – 具体例

アムステルダム会議前の状況

● 中間対面会議時

- パブコメの結果を集計
- 主に以下の2点の見直しを行った
 - Chapter 3 (エスタブリシュトコンディション) に含まれていた“非明示的 (Implicit)” 及び “明示的 (Explicit)” の用語を却下 (Chapter 3に記載されている内容は原則であり、各地域の法的要件に従うことが前提にあるため)
 - EC (エスタブリシュトコンディション) を特定するにあたって、“KPP” の記載は行わないことで合意

アムステルダム会議前の状況

● 中間対面会議後

- “KPP” の定義をなくす方向で再度議論を進める。
課題として、ECを品質に係る事項と位置付けた場合、CPP以外の品質に影響を与えうるパラメータ (Other Parameters) の扱いをどのように考え、記載するか議論が必要 (Chapter 3)
- Chapter 3に分析法のECを記載することには合意するが、分析法のECの記載をどのようにするか議論が必要 (Chapter 3)
- コンビネーション製品 (Combination Product) のECの定義等を見直し、リスク評価の運用についてどのように記載するか議論が必要 (Chapter 3、4)
- ECが規定されていない場合の取り扱いについて、現在は分析法変更に限定しているが、記載方法によっては、包装、製造法、製造所変更に対応できるか継続して検討を行う (Chapter 8)

アムステルダム会議前の状況

● ICH Q2/Q14 との関係性

- ICH Q12ガイドラインの「どの部分」が、ICH Q2/Q14ガイドラインのどの議論を妨げる可能性があるかの議論の深堀り・具体化が必要
- ICH Q12は申請書(承認事項)をターゲットとしているが、分析法のECの特定は分析法の開発手法とも関連するため、ICH Q2/Q14 EWGとの連携が必要
- ICH Q2/Q14 EWGは技術的な議論に論点を絞り、変更申請時に係る要素(ECを含む)についてはICH Q12ガイドラインを参照、といった具合の棲み分けを念頭に議論が必要

アムステルダム会議の成果

- 今回の対面会議の目的は、可能な限り文書 (本文、付属書) の最終化に向けて合意すること
- 積み残しの課題について議論を行った
- Step 2文書に対するEC (欧州委員会) からのコメントについて議論を行い、EWGとしてはECからの改善提案により、懸念事項についてほぼ解消されたと認識した
- 製造法における Established Conditions (ECs) の特定について合意した
 - Decision treeの見直し
 - 表現の見直し

アムステルダム会議の成果

- Chapter 3 (EC) では、品質への影響を判断の指標として エスタブリッシュトコンディションを特定し、管理戦略のリスク評価に基づき、変更カテゴリーを提案する
- 製造方法におけるリスク評価は製造販売業者 (MAH) により規制当局に提案され、CPPを含む全てのプロセスパラメータを包括的に評価し、その結果はサポート文書として提示される

アムステルダム会議の成果

一部のICH地域では、本ガイドラインで記述される明示的なエスタブリッシュトコンディション（EC、3章参照）の利用及び製品ライフサイクルマネジメント（PLCM、5章参照）は、既存の法的枠組みに完全には合致しない。しかしながら、これらの考えは、法的枠組みが見直しされる際に考慮されるとともに、それまでの間は、既存の規制下で、可能な範囲で考慮される

- Step 1合意後、EC (欧州委員会) のロイヤルチェックにて、上記の文章が追記
- 本文の追加は一部の地域において法規対応の観点からICHガイドラインの採用を実質見送る文章と捉えられる
- EWG (特に業界) としてはこの一文はICH文書としての役割を根本的に否定しかねない文章として削除、見直しを要求

アムステルダム会議の成果

- **EC (欧州委員会) からの代替案**
 - EC (エスタブリッシュトコンディション) と Non-EC にした明確な背景を記載すること
 - EC (エスタブリッシュトコンディション) の選定にはサイエンス-リスクベースに基づき選定されることを明記すること

アムステルダム会議の成果

● 分析法のECの特定について

- ICH Q12メンバーとICH Q2 (R2) / Q14メンバー間の対面会議実現
 - それぞれのガイドラインの分析法の記載における守備範囲の確認
 - 今後はICH Q2 / Q14エキスパートがICH Q12の記載内容についてサポートを実施していくことの確認
- EWGでは、現在作成されている事例記載の内容とこれからの修正方針について同意。それぞれの事例内容は修正された本文の内容に合わせて再度見直しを行うことで合意

● コンビネーション製品のECの特定

- コンビネーション製品について、最低限の記載を行い、今後作成されるトレーニングマテリアルにおいて詳細を述べることとした

アムステルダム会議の成果

● その他の見直しの留意点

- EC (エスタブリッシュトコンディション) と Non-EC を、根拠を明確に記載することで、CTD における製造法記載の合理化と EC (エスタブリッシュトコンディション) の変更カテゴリーの明確化が期待される (Chapter 3)
- 規制当局としては同時に企業の頑健な PQS (医薬品品質システム) がサプライチェーン全般に渡って適用することを求めている。
。各国の MAH は承認された製品の承認事項に対する変更、地域、グローバル GMP 不適合への連絡共有体制の強化を求める文章が追記される (Chapter 6)
- 安定性試験データなどは一部の地域で変更時の安定性試験データが求められるケースがあるが、可能な限り、初回承認時あるいは他国で承認された安定性データの流用を可能とすることを前提に章立ての見直しを行った (Chapter 9)

アムステルダム会議の成果(まとめ)

以下のChapterのline-by-line編集を完了

- Chapter 2 CMCに関する承認後変更の分類
- Chapter 3 エスタブリッシュトコンディション (EC)
- Chapter 4 承認後変更管理実施計画書 (PACMP)
- Chapter 5 製品ライフサイクルマネジメント文書
- Chapter 6 医薬品品質システム (PQS) 及び変更マネジメント
- Chapter 7 規制当局による審査と調査の連携
- Chapter 8 頻繁なCMCに関する承認後変更の体系的アプローチ
(Structured Approaches for Frequent CMC Post-Approval Changes)
- Chapter 9 CMC変更の評価を支持する安定性データアプローチ
(Stability Data Approaches to Support the Evaluation of CMC Changes)
- 別添 2 変更マネジメントの原則
- 別添 3 分析法変更の体系的アプローチ
(Structured Approach to Analytical Procedures Changes)
- 付属書 II PACMP 具体例

今後の予定

● チャレンジすべき点

- 一部地域において、本ガイドラインに含まれるコンセプトの実行
- 付属書1(事例)作成の作業継続：アムステルダム会議から次回シンガポール会議の間で最終化
- Chapter 1、別添1(ECが含まれるCTDの項)、付属書1(事例)のline-by-line編集の実施

- 2019年11月(シンガポール会議)にて、Step 3のサインオフとトレーニングマテリアルの作成開始を予定

別添1については
アムステルダム会議
後の電話会議で完了



ご清聴ありがとうございました

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