

ICH Q12: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management (医薬品のライフサイクルマネジメント)

医薬品医療機器総合機構（PMDA）

再生医療製品等審査部

岸岡康博

本発表は演者の個人的見解を示すものであり、PMDA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

- 背景
- 大阪会議からモントリオール会議までの活動
- モントリオール会議での議論/作業
- ステップ1文書の概要
- 今後の予定

Q12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



平成26年9月

ICH Q12（医薬品のライフサイクルマネジメント）

Q12の目的及び適用対象

■ 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

■ 適用対象

- 市販品を含む化成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

大阪会議からモントリオール会議までの活動

- Technical Document ver.7に対する非公式な意見募集（EWGメンバー所属組織内）
 - 2,000以上のコメントを受領
- EWG全体でのテレカン（3回）
 - EWGサブチームでのテレカン（多数）
- 2017年4月4～7日 中間会議
 - Technical Document ver.7の主要な課題点の特定及び解決
 - モントリオール会議までの活動計画の策定
- Technical Document ver.8の作成

モントリオール会議

■ 主な作業

- 残った課題点の解決
- Technical Document ver.8の詳細な確認

■ ステップ1文書の作成

- 文書1：ガイドライン, 付録
- 文書2：付属書（図解例）

■ ステップ1文書の合意

ステップ1文書

Core Guideline (35 pages)

1. Introduction
2. Categorization of Post-approval CMC Changes
3. Established Conditions (ECs)
4. Post-Approval Change Management Protocol (PACMP)
5. Product Lifecycle Management
6. Pharmaceutical Quality System and Change Management
7. Relationship between Regulatory Assessment and Inspection
8. Post-approval Changes for Marketed Products
9. Glossary
10. References

Appendix1: CTD Sections that contain ECs

Appendix2: Principles of Change Management

Annex (19 pages)

Annex I: ECs- Illustrative Examples

Annex IA: Chemical Product

Annex IB: Biological Product

Annex II: PACMP- Illustrative Examples

Annex IIA: PACMP Example 1

Annex IIB: PACMP Example 2

Annex III: Product Lifecycle Management Document- Illustrative Examples

目的を達成するための手法

- 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

目的を達成するための手法 (Regulatory Tools & Enablers)

- 承認後変更の分類化 (2章)
(Categorization of Post-approval CMC Changes)
- エスタブリッシュドコンディション (3章)
(Established Conditions)
- 承認後変更管理実施計画書 (4章)
(Post-Approval Change Management Protocols)
- 製品ライフサイクルマネジメント (5章)
(Product Lifecycle Management)
- 医薬品品質システムと変更マネジメント (6章)
(Pharmaceutical Quality System and Change Management)
- 審査と調査の連携 (7章)
(Relationship between Regulatory Assessment and Inspection)
- 市販品の承認後変更 (8章)
(Post-approval Changes for Marketed Products)

2.承認後変更の分類化

Categorization of Post-approval CMC Changes

- 変更による製品品質への潜在的リスクは様々であり，そ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は重要である。
- 以下の薬事手続きを，各区分について1つ以上持つことを推奨する。なお，薬事手続きを必要としない変更もある。
 - 事前承認 (Prior-approval)
変更前に，規制当局の審査及び承認が必要な変更
 - 届出 (Notification)
変更前又は後に，定められた期間内に規制当局へ提出が必要な変更

3. エスタブリッシュドコンディション (1)

Established Conditions

- ICHでは、承認申請時の添付資料はCommon Technical Document (CTD) として調和されているが、製品品質を担保するために必要であり、それゆえ変更に際しては承認後の薬事手続きが必要となる要素が何であるかを特定する方法については調和されていない。
- ECsの定義
 - 法的拘束力のある情報であり、製品品質を担保するために必要と考えられる要素。
legally binding information (or approved matters) considered necessary to assure product quality
 - したがって、ECsのいかなる変更も、規制当局への提出を必要とする。

3. エスタブリッシュドコンディション (2)

Established Conditions

- ECsを含むCTDセクション (付録1)
- 製造方法におけるECsの特定 (3.2.3.1項, 付属書I)
- 分析法におけるECsの特定 (3.2.3.2項)
- ECsの変更 (3.2.4項)
- 役割と責任 (3.3項)
 - 承認された承認申請添付資料に関するすべての変更及び維持管理は、製造販売業者の責任である。
 - 承認申請添付資料が維持されること、最新の運用を反映したものであること、及び変更が関連する製造所で適切に実施されることは、製造販売業者と製造に関わる組織との共同責任である。
 - 承認申請添付資料 (エスタブリッシュドコンディションとされなかった要素を含む) の維持管理は、各地域の要求事項に従う。

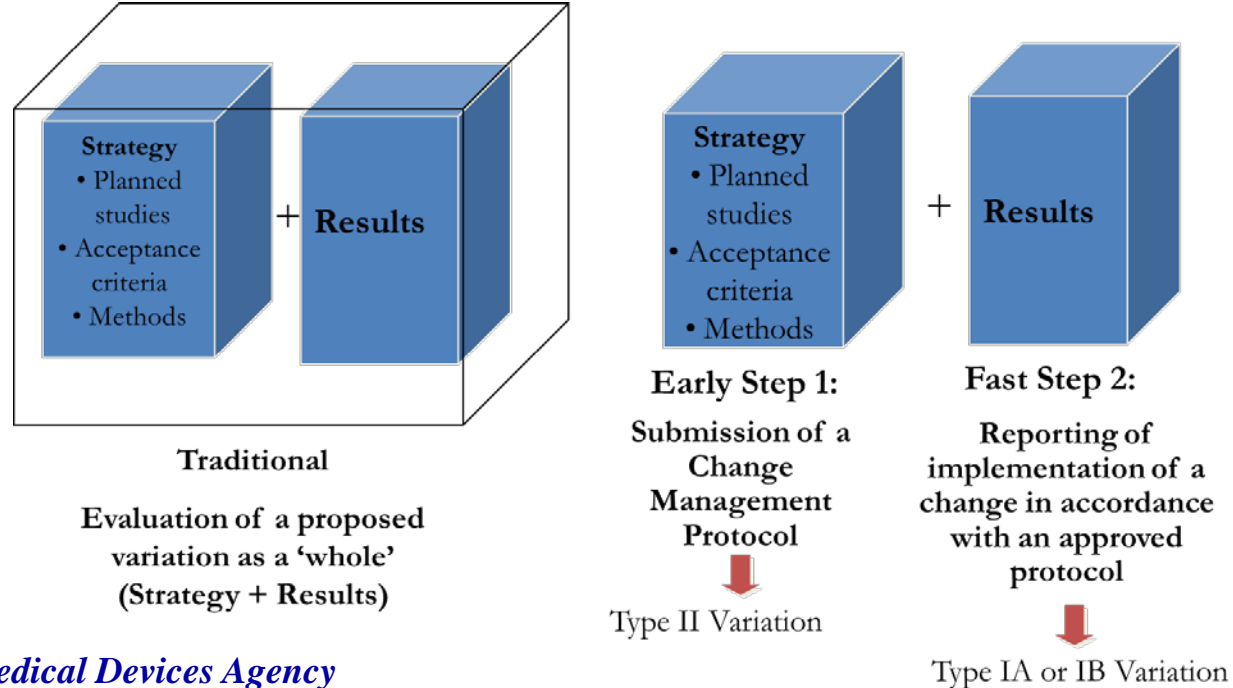
4.承認後変更管理実施計画書

Post-Approval Change Management Protocol

- 変更にあたり必要となる要件及び試験の予見可能性及び公明性を提供する規制の手法。
- 計画書を利用した場合は，計画書を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。

<EUにおけるPACMP>

Questions and answers on post approval change management protocols (EMA/CHMP/CVMP/QWP/586330/2010)

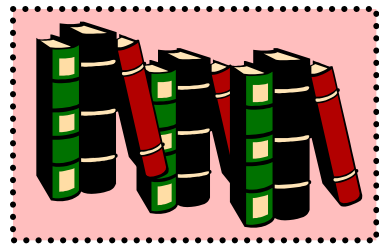


5.製品ライフサイクルマネジメント

Product Lifecycle Management

- 個別製品のライフサイクルマネジメントの要約で、製造販売業者の将来的なライフサイクルマネジメントの策定を支援するとともに、規制当局の審査及び調査を促進するための手段。
- 内容
 - 製品の管理戦略の要約
(Summary of Product Control Strategy)
 - エスタブリッシュドコンディション
(Established Conditions)
 - 変更分類
(Reporting categories)
 - 承認後変更管理実施計画書
(Post-Approval Change Management Protocols)
 - CMCに関する承認後のコミットメント
(Post-approval CMC commitments)

日本での実装イメージ



Module 3

要約

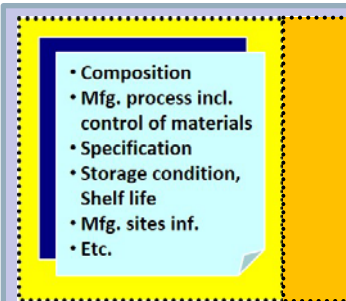


Module 2

(品質に関する概括資料)

抽出

製品ライフサイクルマネジメント???



Module 1
(承認書)

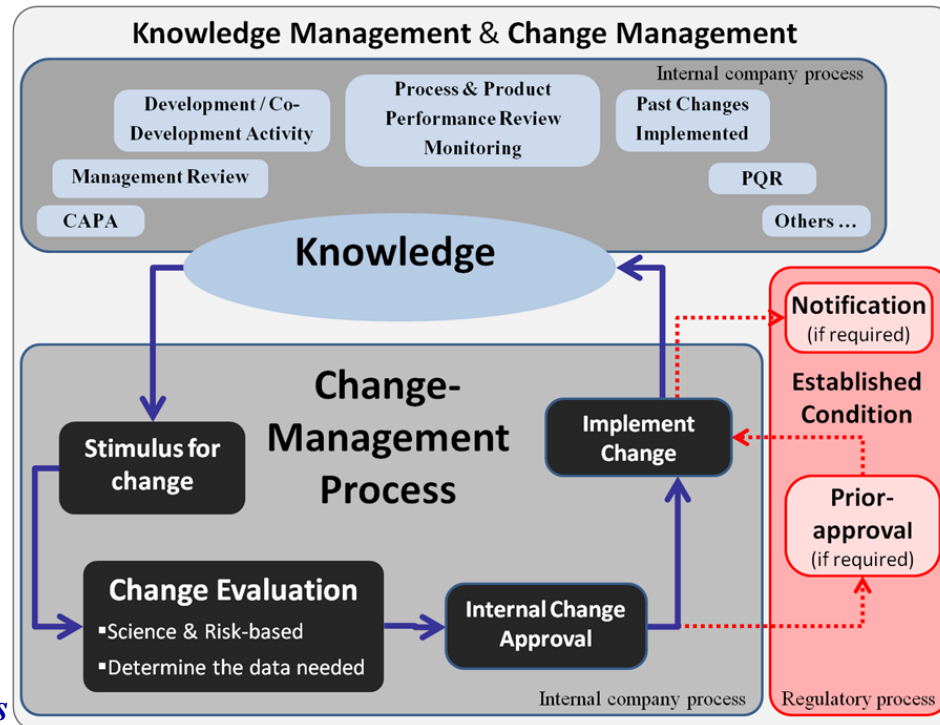
+α

- 製品の管理戦略の要約
(Summary of Product Control Strategy)
- 承認後変更管理実施計画書
(PACMPs)
- CMCに関する承認後のコミットメント
(Post-approval CMC commitments)

6. 医薬品品質システムと変更マネジメント

PQS and Change management

- 実効性のある変更マネジメントがICH Q12の実施には必要である。
- 多くの場合、複数の組織間での情報伝達及びPQSの相互作用を管理する必要があり、複数の製造サイトにわたる頑健な変更マネジメントが求められる。



7. 審査と調査の連携

Relationship between Regulatory Assessment and Inspection management

- 審査と調査の基本的な役割及び相互補完的な活動は、変わらない。
- 審査員と調査員の情報伝達が個別製品の審査を促進する。

8.市販品の承認後変更

Post-approval Changes for Marketed Products

- エスタブリッシュドコンディション（ECs）や承認後変更管理実施計画書（PACMP）に加えて、市販品の変更を促進する方法を提示する。
- 分析法の変更
 - 分析法変更の際しての体系的な評価方法を提示する。
 - 当該方法に従い、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。
 - ICHガイドライン（ICH Q2, Q9, Q10等）の適切な実施が必要。
 - すべての地域やすべての状況で適用可能となるわけではない。
- 製法変更時の安定性評価
 - 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を提示する。

今後の予定

- ~2017年12月 パブリックコメント
- 2018年1月~3月 受領したコメントの確認
- 2018年6月 対面会議（神戸）
 - コメントを踏まえてガイドライン（案）の改訂
 - ステップ4到達
 - 受領したコメントを踏まえ、さらなる対面会議の必要性を検討