

ICH Q12:現状と今後の展望

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

- ICH Q12の背景及び目的
- 最新ドラフト案の概要
- 今後の展望

背景 (1)

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



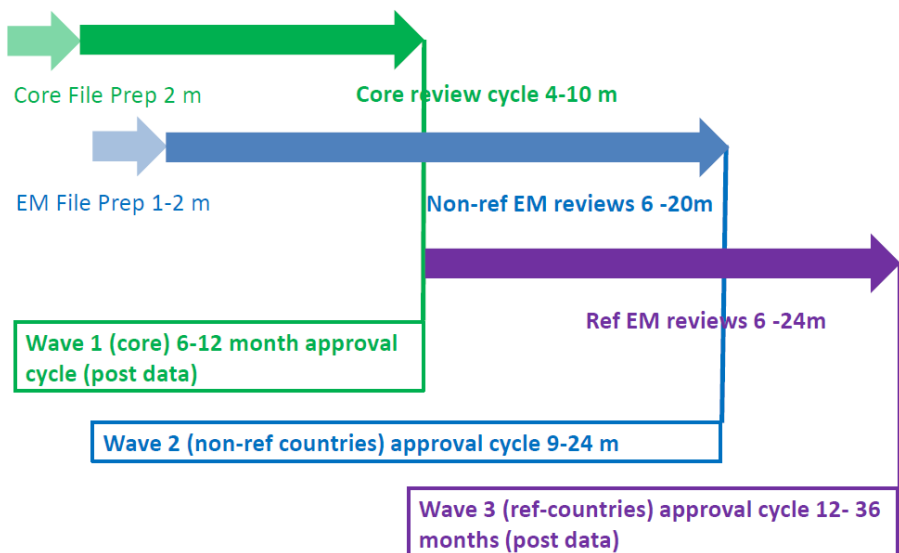
平成26年9月

ICH Q12（医薬品のライフサイクルマネジメント）

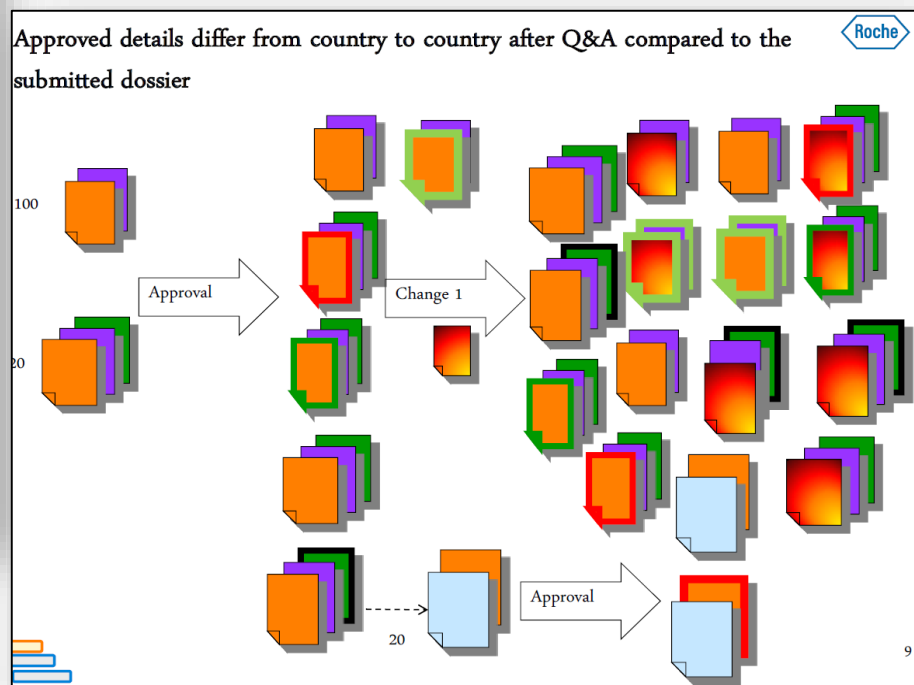
背景 (2)

複雑なライフサイクルマネジメント

Bringing a Global Change through Approval is often a multiple year endeavor even for the simplest of changes



From Richard Lit, 2013 APEC Harmonization Center Biotherapeutics Workshop



From Susanne Ausborn, CMC Strategy Forum Europe 2014

背景 (3)

- ~2014年6月
 - Quality Brainstorming GroupやInformal Quality Discussion Group (IQDG) で, 今後, 品質分野で議論していくべき事項について議論。
- 2014年6月
 - Quality Strategy Workshopにて, 今後扱うべきトピックが5つ*特定され, "Lifecycle Management"が最優先事項とされる。
 - *: 特定された5つのトピック
 - Lifecycle Management
 - API Starting Materials
 - Quality Overall Summary
 - Enhanced Approaches for Analytical Procedures
 - Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals
 - ミネアポリス会議にて, Q12トピックとして"Lifecycle Management"が了承され, コンセプトペーパー及びビジネスプランの作成が始まる。
- 2014年9月
 - コンセプトペーパー及びビジネスプランが了承される。
- 2014年11月: 第1回対面会議 (リスボン)

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

- 既承認の化成品や生物薬品（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

解決すべき課題

ICH Q12コンセプトペーパーからの抜粋

■ Regulatory Dossier

- Explore the development of a harmonised approach to “regulatory commitments” for inclusion in the guideline. Such approaches could enable post approval changes that facilitate continual improvement and encourage the adoption of innovative technologies.
- Delineate the appropriate level of detail and information necessary for regulatory assessment and inspection in the dossier, in order to create a more enabling post approval change management system.

■ Pharmaceutical Quality System (PQS) aspect

- Establish criteria for a harmonised risk-based change management system based on product, process and/or clinical knowledge that effectively evaluates the impact of change on quality, and, as applicable to safety and efficacy.
- Clarify expectations and reinforce the need to maintain a knowledge management system that ensures continuity of product and process information over the product lifecycle.

■ Post-Approval Change Management Plans and Protocols

- Introduce the concept of a post-approval management plan that can be used to proactively identify post-approval changes and the mechanism to submit and assess these changes by regulatory authorities (Assessors and Inspectors)
- Establish criteria for post-approval change management protocols that can be adopted by the ICH regions (enabling a harmonised proactive approach for lifecycle management)
- Encourage enhanced product development and control strategy approaches (Quality by Design (QbD)) providing opportunities for scientific and risk based foundations for post-approval change management plans.

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q12/Q12_Final_Concept_Paper_July_2014.pdf

これまでの活動

- 2014年11月：リスボン会議
- 2015年6月：福岡会議
- 2015年12月：ジャクソンビル会議
- 2016年4月：中間会議 (Established Conditions)
- 2016年6月：リスボン会議
- 2016年11月：大阪会議

最新ドラフト案の目次

1. Introduction
2. Categorization of Changes
3. Established Conditions
4. Post-Approval Change Management Protocol
5. Product Specific Lifecycle Management Strategy
6. Pharmaceutical Quality System and Change Management
7. Relationship between Assessment and Inspection
8. Approaches to Streamline Changes to Marketed Products
9. Glossary
10. References
11. Illustrative Examples, Case Studies, and Templates

目的を達成するための手法／前提

- 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)

- 変更の分類化 (Categorization of Changes)
- Established Conditions (Established Conditions)
- 承認後変更管理実施計画書 (Post-Approval Change Management Protocols)
- 個別製品のライフサイクルマネジメント戦略 (Product Specific Lifecycle Management Strategy)
- 市販製品の変更を合理化するための方法 (Approaches to Streamline Changes to Marketed Products)

前提

- 医薬品品質システム (変更マネジメント)
- 審査と調査の連携

変更の分類化

Categorization of Changes

- 変更による製品品質への影響は様々であり，その影響に応じた薬事手続きを持つことが，効率的な承認後変更管理には重要である。
- 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，規制当局の承認が必要な変更
 - 届出 (Notification)
変更後に，定められた期間内での規制当局への届出が必要な変更

承認後変更に係る薬事手続き

変更の影響	日本	米国	EU
大	一部変更承認申請	Major change (Prior approval supplement)	Type II variation (Application for approval of variation)
中	軽微変更届出 変更又は出荷後30日 以内の軽微変更届	Moderate change 1) Supplement- changes being effected (CBE) in 30 days	Type IB variation
		2) Supplement- changes being effected (CBE)	Type IA _{IN} variation
小	承認書に記載しなく てもよい	Minor change (Annual report)	Type IA variation

- 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、資料中のどの情報を変更したときに、承認後の薬事手続きが必要となるかについては調和されていない。
- ICH Q12では、変更の際し承認後の薬事手続きが必要となる情報と、それ以外の情報を明確に区別する。
- Established Conditions : 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
 - 承認申請時に申請者から提案され、規制当局により承認されるもの
 - ECsの変更には、各地域での規制又は製造販売承認時に規制当局と合意した方法に従った薬事手続きが必要となる

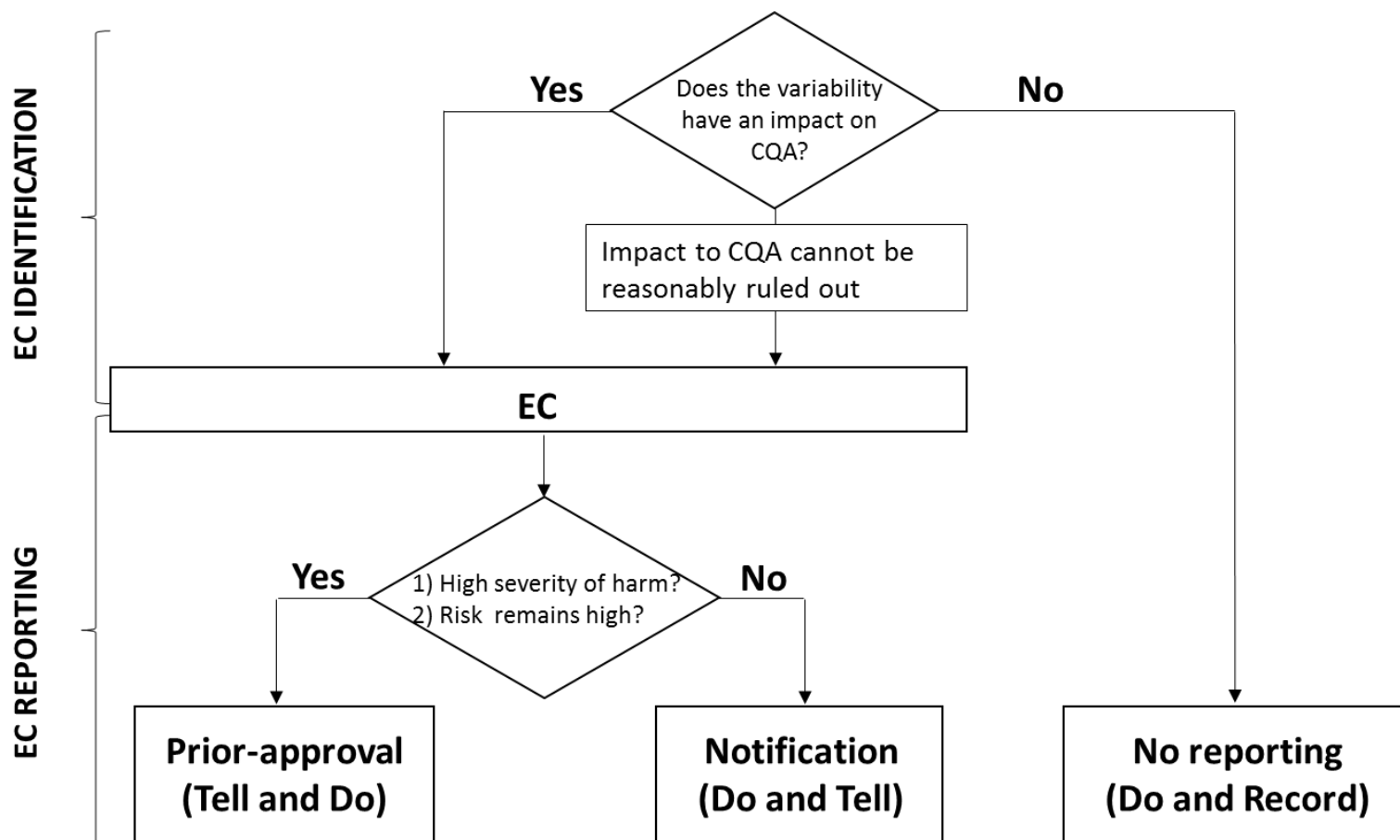
CTD SECTION	SECTION TITLE	ESTABLISHED CONDITIONS – General List with notes
3.2.S	DRUG SUBSTANCE	
3.2.S.1	General Information	
3.2.S.1.1	Nomenclature	Drug Substance Name, Structure, properties as outlined in ICH M4
3.2.S.1.2	Structure	
3.2.S.1.3	General properties	Supportive information
3.2.S.2	Manufacture	
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	Drug Substance Manufacturing Site (including testing)
3.2.S.2.2	Description of manufacturing process and process controls	Individual unit operations and their sequence in the manufacturing process For levels/details of Established Conditions for individual unit operations, input and output Reference is made to Section 3.2.3.2 – <i>Identification of Established Conditions for Manufacturing Processes</i>
3.2.S.2.3	Control of Materials	Starting material specification acceptance criteria and test principle Raw material/reagent/solvent critical controls Source of materials (e.g. cell and seed source, raw materials) and

⋮

最新ドラフト案からの引用

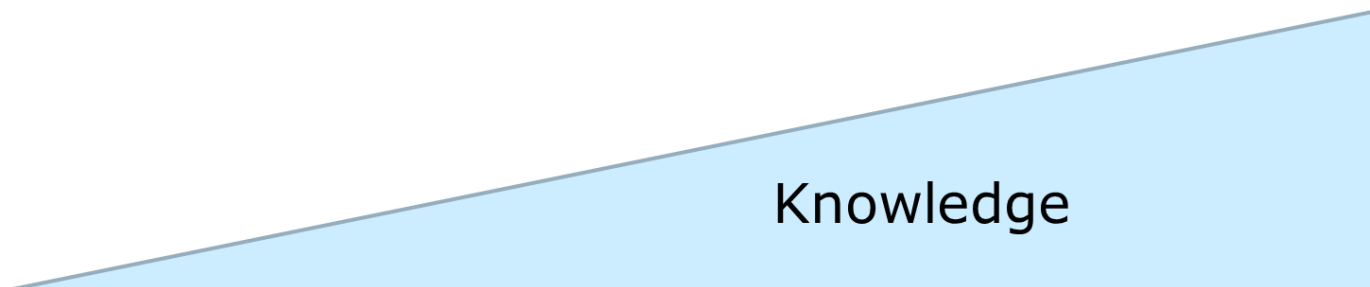
- The Established Conditions found in a manufacturing process description should be those **inputs, process parameters, and outputs that are necessary to ensure product quality.**
- The details and classification of Established Conditions will **depend on the extent to which the firm can apply knowledge from product and process understanding to manage the risks to product quality.**
- A parameter based development approach, not necessarily studying or understanding the relationship between inputs and resulting quality attributes, will include an extensive number of input parameters (e.g., process parameters and materials) along with outputs (including in-process controls).
- An increased understanding of interaction between inputs and product quality attributes together with a complementary control strategy can lead to identification of Established Conditions that are focused on the most relevant input parameters (e.g. process parameters and materials) along with outputs, as appropriate.
- In certain cases, (i.e., a performance based approach), Established Conditions could be solely focused on the control of intended outputs rather than process inputs. This approach can be utilized for less complex manufacturing process steps with readily defined outputs, as well as, process steps with in-line continuous monitoring (e.g., NIR for a blending step).

- The Established Conditions found in a manufacturing process description should be those inputs, process parameters, and outputs that are necessary to ensure product quality.



- Established Conditions related to analytical methods should include **relevant elements which assure performance of an analytical method** and these Established Conditions could vary based on the method development and control approach used.
- As a firm demonstrates greater understanding and develops appropriate method specific performance criteria, details related to parameters in the method description become less important to assure method performance and then may be considered supportive information and not Established Conditions.

最新ドラフト案からの引用

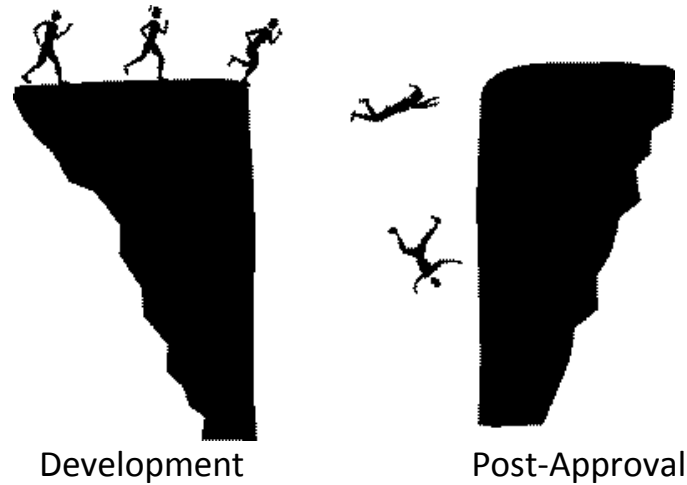


- 詳細な試験方法
- システム適合性
- 規格値

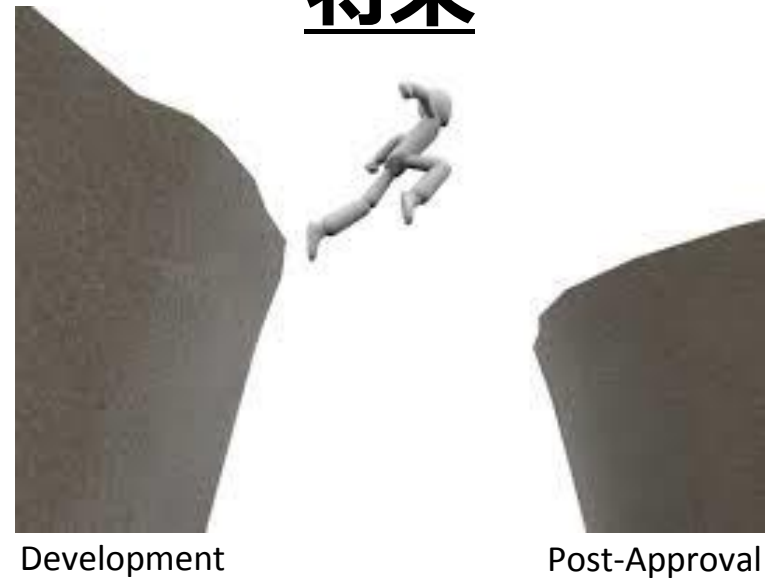
- 試験法の原理
- 試験性能を担保する基準
- 規格値

期待

現在



将来



製造販売承認書（承認書）とECs

日本

ICH



Module 3

要約



Module 2

(品質に関する概括資料)

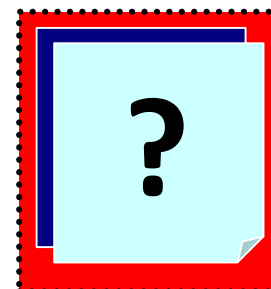
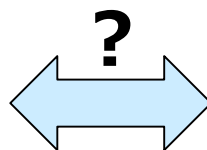
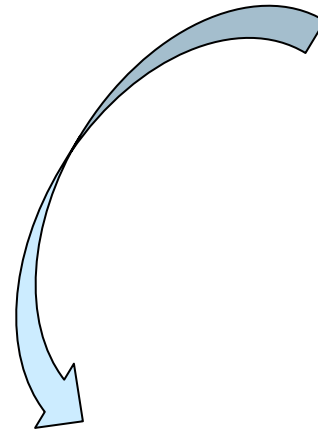
抽出



Module 1
(承認書)



Module 3



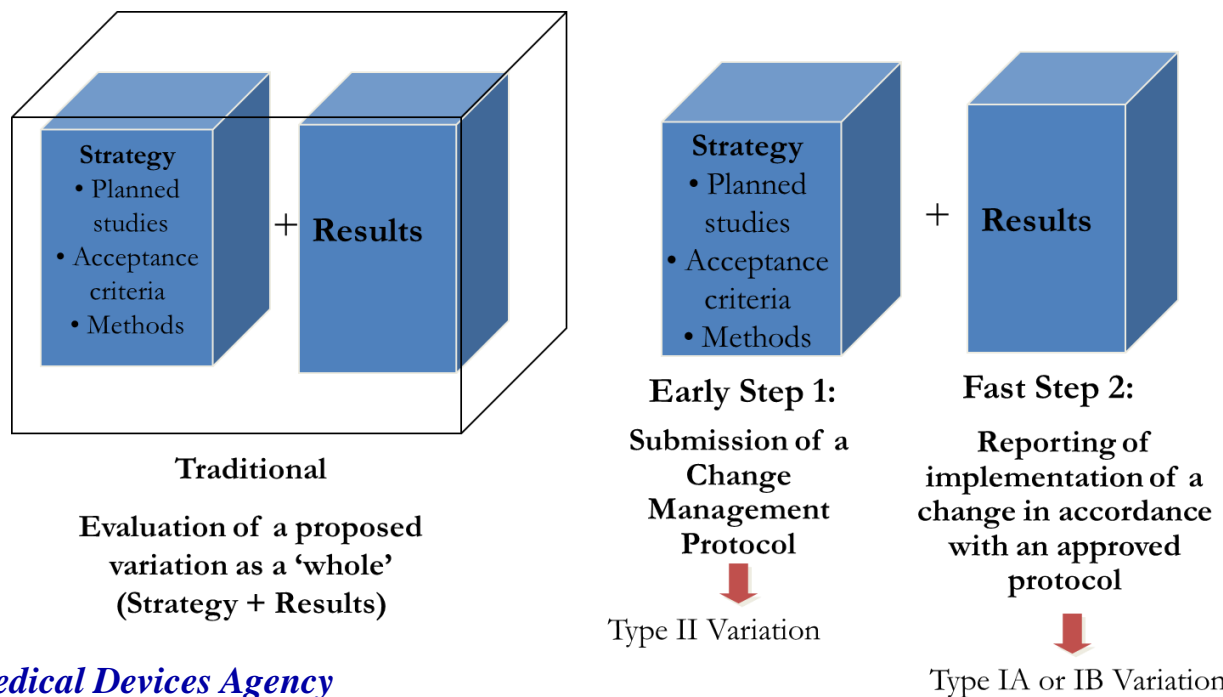
Established
Conditions

Post-Approval Change Management Protocols

- 変更にあたり必要となる試験成績等の要件を明確にする，つまり承認後変更管理を計画的に実施するためのツール。
- 欧米には既にある制度（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の制度を導入する

<EUにおけるPACMP>

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



EUにおけるPACMP承認状況

PACMPs authorised in the centralised procedure (last updated on 22/05/2015) Source: EMA

SCOPE	TYPE II	MAA	Line extension
New site for manufacture and/or QC testing of the drug substance	Bio: 12	Bio: 1 Che: 4	
New site for manufacture and/or QC testing of the drug product	Bio: 18	Bio: 3 Che: 2	
Change to the manufacturing process of the drug substance	Bio: 12	Bio: 2 Che: 1	
Scale-up of the drug substance manufacturing process	Bio: 3	Bio: 2	
Change to the preparation of a cell bank	Bio: 1	Bio: 2	
Change to the manufacturing process of the drug product	Bio: 2 Che: 1		
Change to the container closure system of the drug substance or drug product	Bio: 1 Che: 1		
Other			Bio: 1
TOTAL	<ul style="list-style-type: none"> - 60 for biologics: 10 MAA, 49 Type II, 1 Extension - 9 for chemicals: 7 MAA, 2 Type II 		

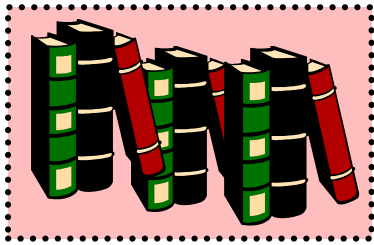
4 PACMPs for biologics not included in the table were withdrawn (2 MAA, 2 Type II)

個別製品のライフサイクルマネジメント戦略

Product Specific Lifecycle Management Strategy

- Established Conditions及びその変更に関する、製造販売業者と規制当局（審査員，調査員）のコミュニケーションを円滑にするツール。
 - 含める事項
 - 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）
 - 規制当局と合意したCMCに関する承認後の実施事項（Post-approval CMC commitments）
- （任意：申請者の判断による）
- 予想される承認後変更（Anticipated Post-approval Changes）

日本



Module 3

要約

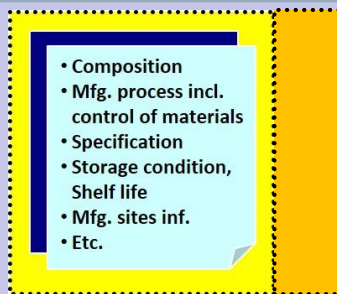


Module 2

(品質に関する概括資料)

抽出

個別製品のライフサイクルマネジメント戦略???



Module 1
(承認書) +α

- 承認後変更管理実施計画書 (PACMPs)
- CMCに関する承認後の実施事項 (Post-approval CMC commitments) (申請者の判断によって)
- 予想される承認後変更 (Anticipated Post-approval Changes)

市販製品の変更を合理化するための方法

Approaches to Streamline Changes to Marketed Products

■ 化成品の分析方法（規格及び試験方法）の変更

背景

- 承認後変更管理の複雑さから、最新分析技術の導入が遅れている。
- 市販製品へのEstablished Conditions (ECs) や承認後変更管理実施計画書 (PACMP) の導入には事前承認が必要であり、規制当局及び企業ともに負担がかかる

ICH Q12

- 変更の際しての詳細な評価方法を提示し、基準を満たした場合は、変更後の届出で対応可能とする

■ 製法変更時の安定性評価

背景

- 製法変更にあたり、変更の程度にかかわらず、製法変更後の製品を用いた長期保存試験成績に基づき、有効期間を再設定することが求められる

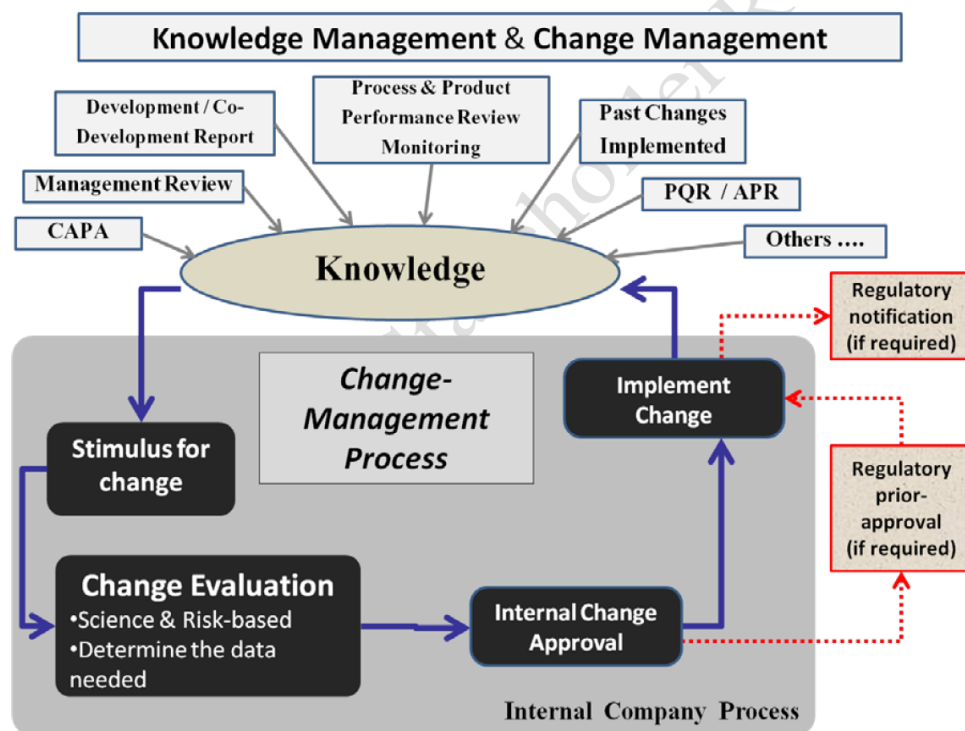
ICH Q12

- 変更による安定性への影響を考慮した考えを提示する

医薬品品質システム（変更マネジメント） / 審査と調査の連携

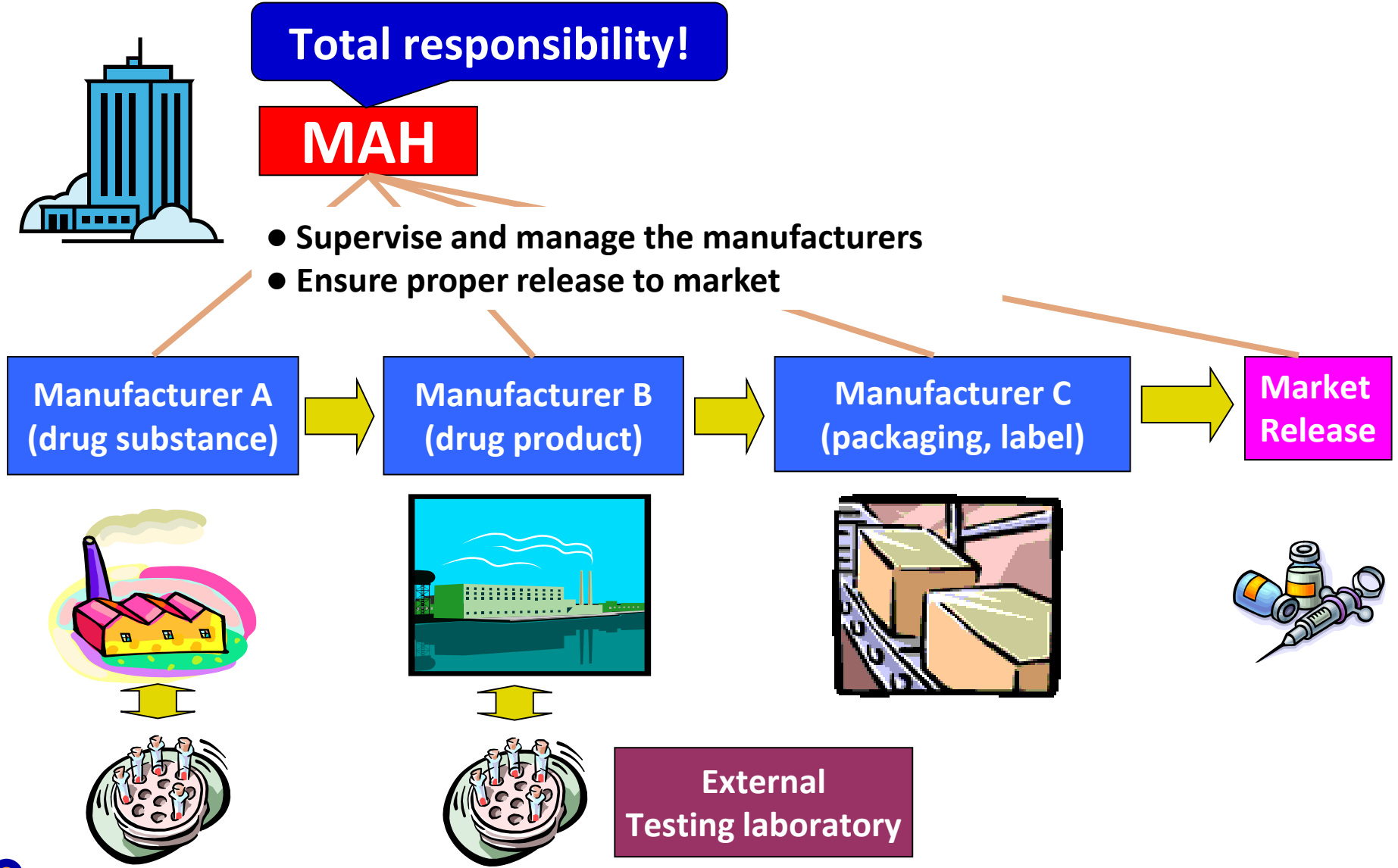
■ 医薬品品質システム（PQS）

- 変更マネジメント
- 外部委託とPQS



最新ドラフト案からの引用

■ 審査と調査の連携



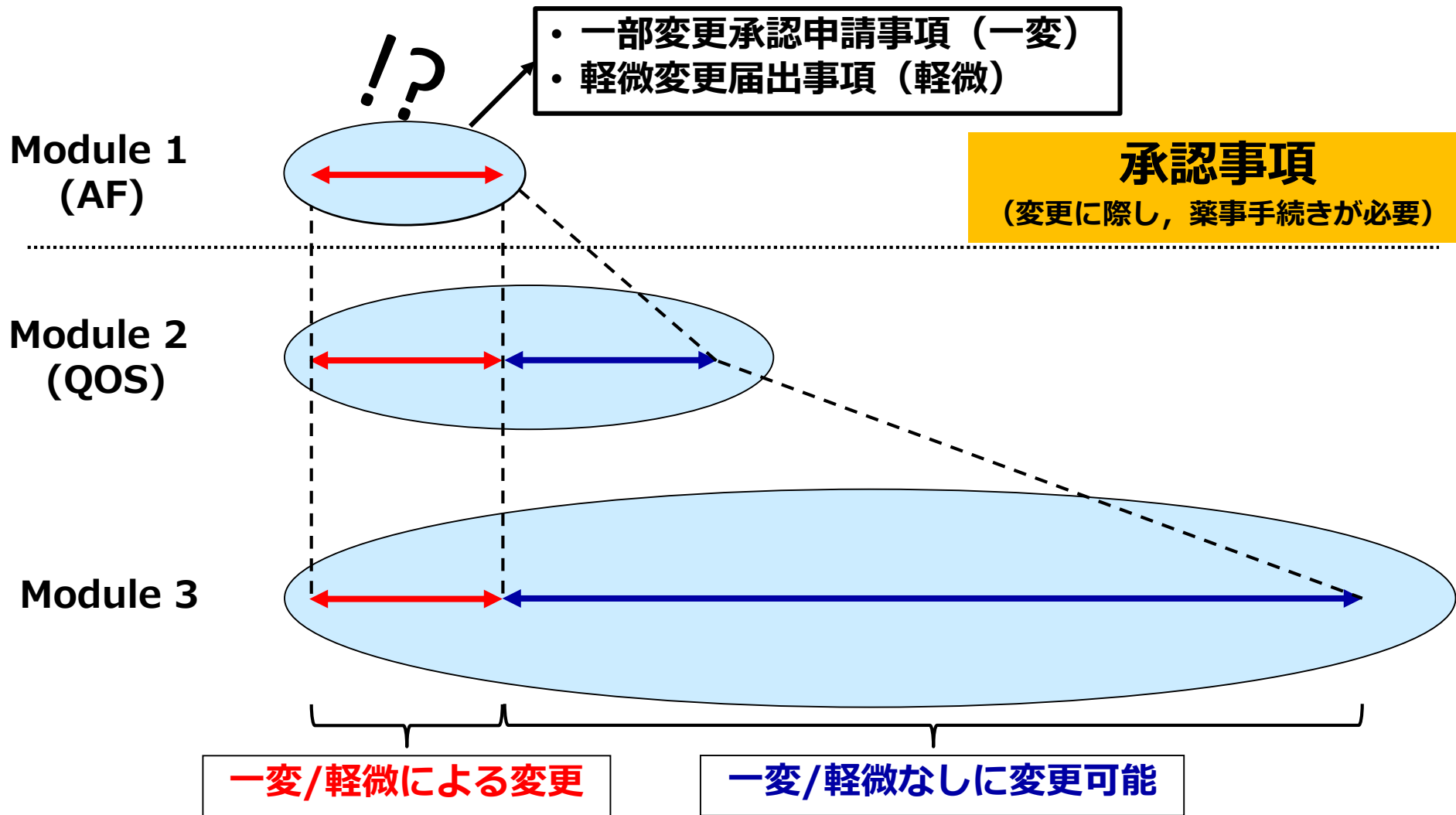
今後の予定

- 最新ドラフト案に対する意見募集（EWGメンバー所属組織内）
- 2017年4月：中間会議
 - 主要な課題点の特定及び解決
 - ドラフト案の改訂
- 2017年5月：対面会議（モン트리オール）
 - 改訂ドラフト案の詳細な議論
 - ステップ1/2a到達(パブリックコメント用文章の合意)

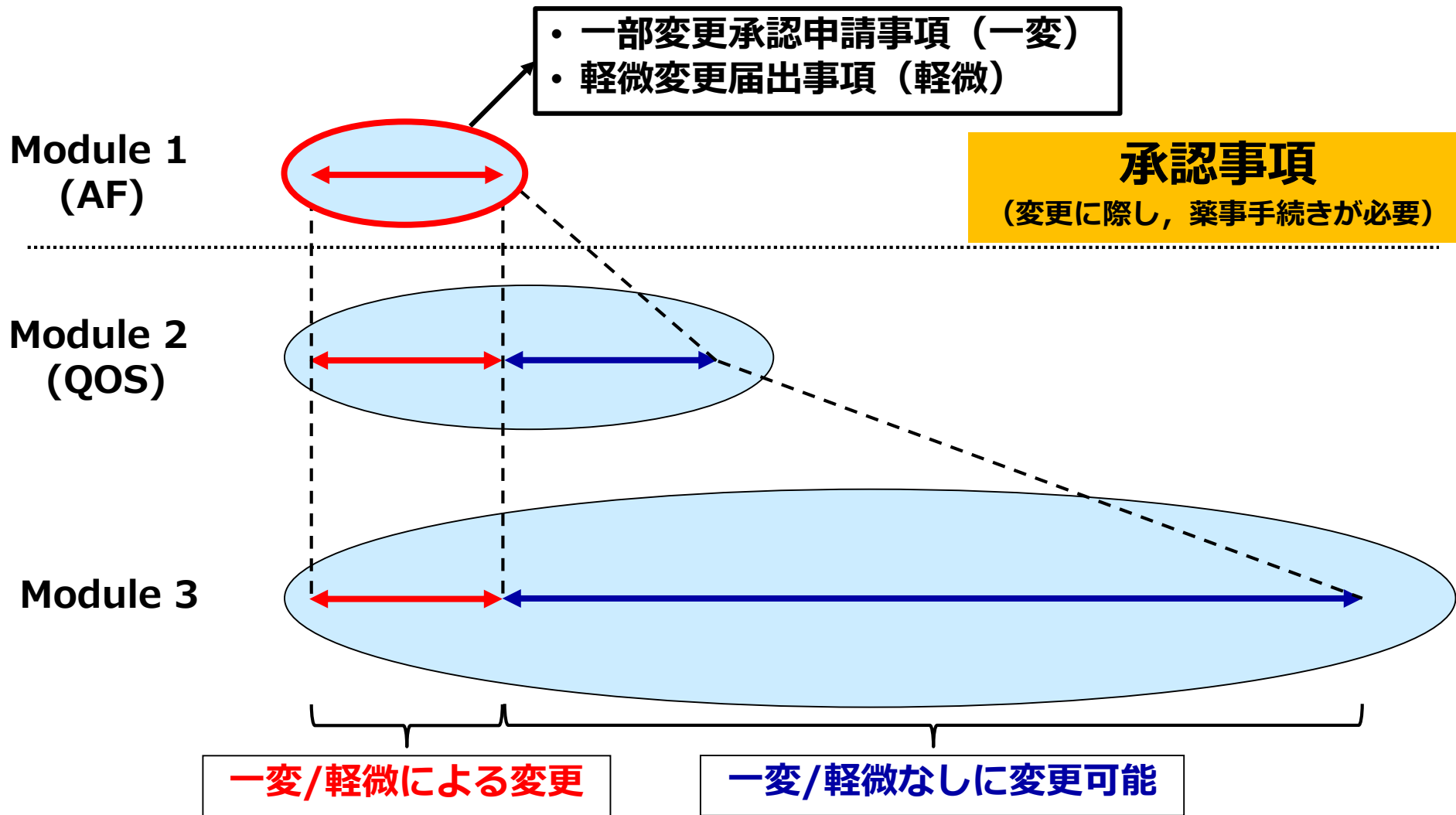
ICH Q12を通じて、日本では
何が変わる（可能性がある）の??



日本の合理的な規制監督

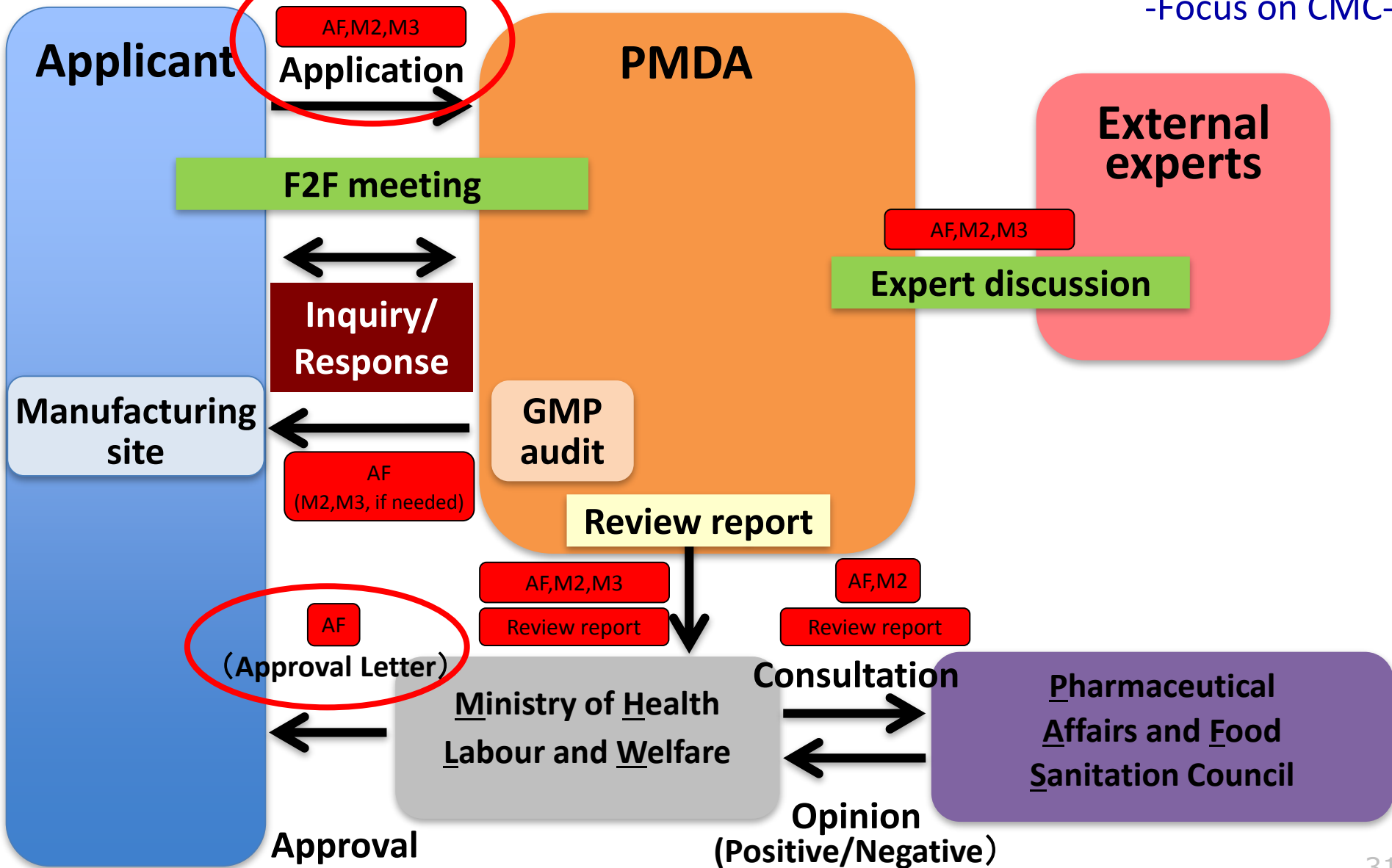


日本の合理的な規制監督



承認申請審査時の書類の流れ

-Focus on CMC-



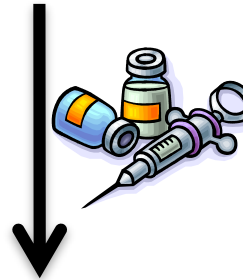
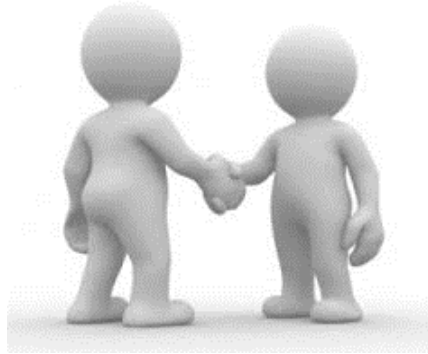
製造販売承認書 (承認書)

厚生労働省



- Composition
- Mfg. process incl. control of materials
- Specification
- Storage condition, Shelf life
- Mfg. sites inf.
- Etc.

製造販売業者



承認書／承認事項

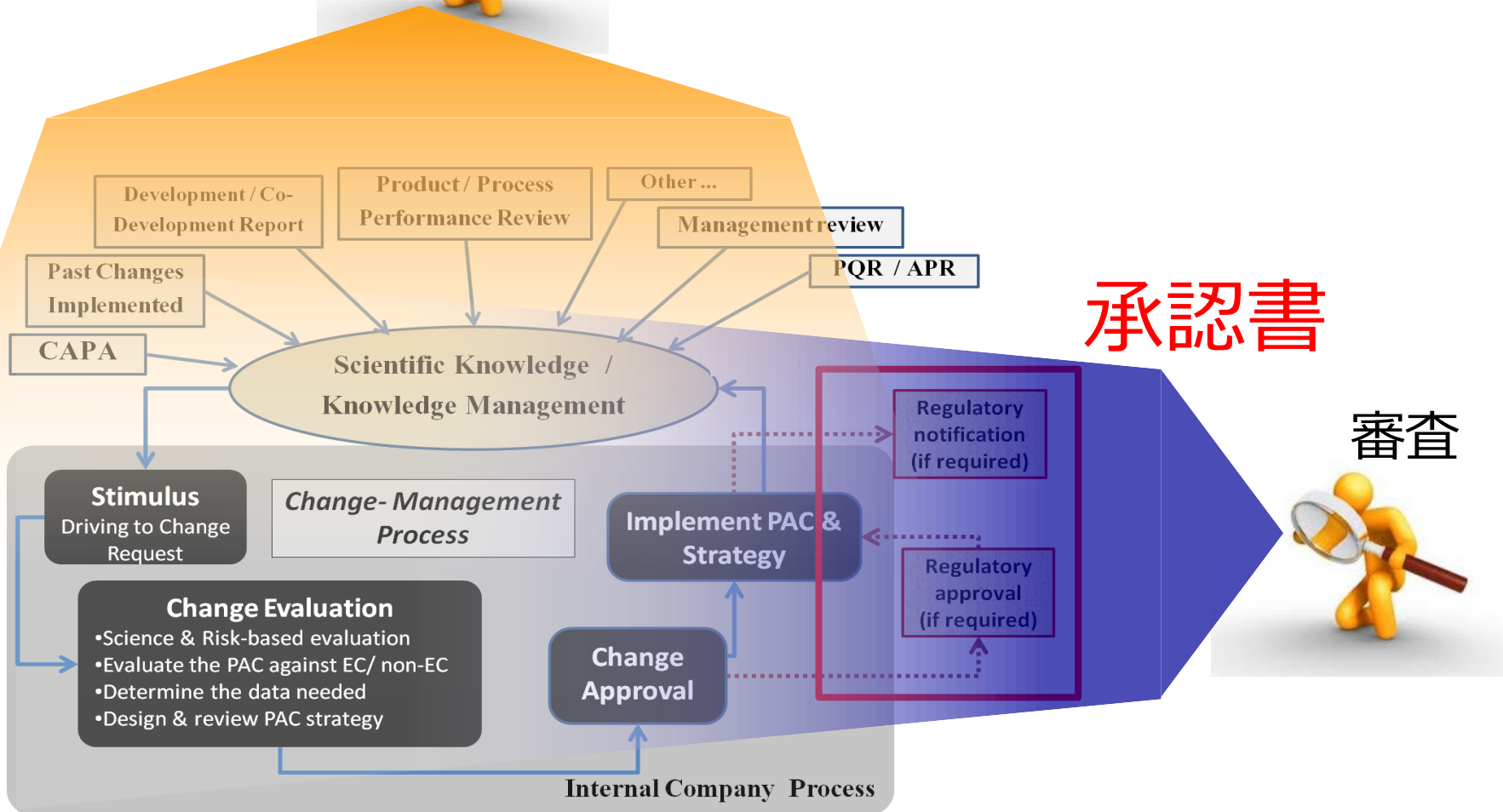
- 承認書は、“legally binding document”である。
- 承認書には、製品品質を担保するために不可欠な (essential) 要素を記載する必要がある。
- 製造販売業者が承認書の内容（承認事項）を変更する場合は、薬事手続きが必要である。
- 承認事項（一変事項／軽微事項を含む）は、製品ごとに決められる。
- 承認書は、承認後変更管理に関して、透明性と柔軟性を与えている。

承認書と審査／調査

-承認後変更管理の観点から-



調査



Modified from draft Q12 document

謝辞

- ICH Q12 EWG
- MHLW/PMDA ICH Q12 EWG
(森末政利, 原賢太郎, 八木聡美)
- PMDA Q12対応WG (esp. 大串洋子)
- AMED医薬品等規制調和・評価研究事業「医薬品の新規開発と製造変更における品質管理手法に関する研究」
(esp. 奥田晴宏先生, 石井明子先生, 香取典子先生)
- 日本製薬工業協会 バイオ医薬品委員会 技術実務委員会
- 日本製薬工業協会 薬事委員会 薬事制度部会
- PMDA再生医療製品等審査部

ご静聴ありがとうございました

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

