

2018年9月11日
医薬品品質フォーラム
第20回シンポジウム

PACMP/CP 実施の実例

グラクソ・スミスクライン（株）
浅原 初木

- 欧州 PACMP / 米国 Comparability Protocol (CP) の原則
- 変更カテゴリーの比較
- PACMP/CP 制度の比較
- PACMP/CP 利用の各種実例
- まとめ
 - 日本における機会

- PACMP/CP は、企業が市販後に計画している CMC に係る変更マネジメントの予見性を規制当局に提供する、オプションな規制ツールである
- 製造販売承認申請に向けて、ときには、承認取得後に、市場での需要の急拡大や安定供給のために、迅速な変更の必要性が予想される場合もある。変更のプロトコルを製造販売承認時に含めることで、承認取得後に、当該変更を速やかに履行することが可能となる
- PACMP/CP によって、安全性、有効性、品質へのリスクが増すようなことがあってはならない。また追加の臨床試験（生物学的同等性試験）や非臨床試験（特にバイオ医薬品）が必要となるような変更に対して使用されるべきではない
- PACMP/CP は、透明性が確保され、かつ法的に拘束された規制当局との合意事項となる
 - PACMP/CPの承認後は、申請者からの要請がない限り、規制当局側の意向で、内容の変更を行うことはできない

PACMP/CP の原則 (2)

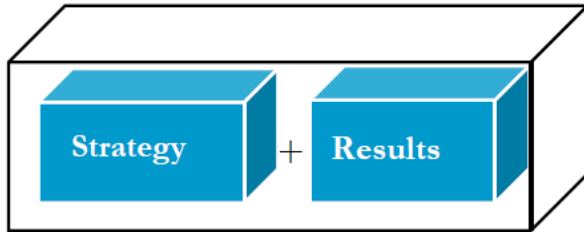


- PACMP/CPは、**major variation**である欧州 Type II variationや米国 Prior Approval Supplement (PAS) を通じて提出される。承認後には、少なくとも、変更カテゴリーが一ランク下げられる
 - EU では、バイオ医薬品の場合は、原則、Type IB までのダウングレードとなる
- 関連する場合には1つ以上の変更を含めることができる
- 複数品目にまたがる場合や、複数の工程にまたがる場合、あるいは企業側の要望により、1回以上の変更に適用することもできる
- 企業側が履行したいあらゆるタイプの変更に適用できる
- 低分子医薬品、バイオ医薬品、ワクチンなど、いずれの品目についても適用可能であり、開発のアプローチ（パラメータベースアプローチ、より進んだアプローチ、performance-based approach）によらず、適用可能である
- 軽微なプロトコールの変更については、当局へのデータ提出時に連絡する
 - 軽微な変更は、事前に規制当局との合意を得る必要はない
 - ただし、合意済みのプロトコールへの重要な変更（例えば、新規の規制要件への対応）については、規制当局の事前合意を要する

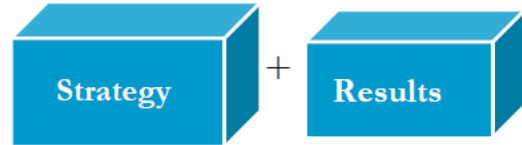
Post-approval Change Management Protocols (PACMP)



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



Currently
Evaluation of a proposed
variation as a 'whole'
(Strategy + Results)



Early Step 1:
Submission of a
Change
Management
Protocol
↓
Type II Variation




Fast Step 2:
Reporting of
implementation of a
change in accordance
with an approved
protocol
↓
Type IA_{IN} or IB

変更カテゴリーの比較



事前審査の有無と日数の要件に基づいた分類

※ 同一の変更が地域によって異なる変更カテゴリーとなる場合もあり

日本 	米国 	欧州 	Note
一変申請	PAS (major)	Type II (major)	事前審査を要し、承認後に変更が有効となる。
該当なし	CBE-30 (moderate)	Type IB (minor)	事前審査を要し、疑義の照会等がない場合には受理から30日後に変更が有効となる。
該当なし	CBE-0 (moderate)	該当なし	事前審査を要するが、受理後に変更が有効となる。
軽微変更届出	該当なし	Type IA _{IN} (minor)	事後報告となり、日本では、変更から30日以内に提出を要し、欧州では、変更後速やかに提出する。
該当なし	年次報告 (minor)	Type IA (minor)	事後報告となり、米国では、変更をまとめて年次に報告する。欧州では、変更後12箇月以内に報告し、Type IAをまとめて、年次報告とすることもできる。
Non-reportable			PQS の下で変更

PAS, Prior-approval supplement; CBE-30, Change being effected in 30 days; CBE-0, Change being effected; Type IA_{IN}, Type IA immediate notification.

PACMP/CP制度の比較



	日本 	米国 	欧州 
PACMP/CPの新規の製造販売承認申請への適用	<ul style="list-style-type: none"> 適用困難 	<ul style="list-style-type: none"> 適用可 NDA/BLA のCTD Module 3 (3.2.R 項) に含めること 	<ul style="list-style-type: none"> 適用可 MAA のCTD Module 3 (3.2.R 項) に含めること
PACMP/CPの承認後の変更管理申請への適用	<ul style="list-style-type: none"> 適用可 別途PMDA相談を通じて行う 相談資料にプロトコールを含める 	<ul style="list-style-type: none"> 適用可 PAS の CTD Module 3 (3.2.R 項) に含めること 	<ul style="list-style-type: none"> 適用可 Type II variation の CTD Module 3 (3.2.R 項) に含めること
PACMP/CP の規制当局との合意	<ul style="list-style-type: none"> PMDA 相談を通じてプロトコールの合意を得る 	<ul style="list-style-type: none"> 審査と承認を要する 	<ul style="list-style-type: none"> 審査と承認を要する
合意後の変更カテゴリーのダウングレード	<ul style="list-style-type: none"> 一変から、審査期間の短縮された一変又は軽微変更にダウングレード 	<ul style="list-style-type: none"> PAS から CBE-30, CBE-0 又は年次報告にダウングレード 	<ul style="list-style-type: none"> Type II から Type IB, Type IA_{IN} 又は Type IA にダウングレード
Pre-approval inspection (PAI)を伴う変更	<ul style="list-style-type: none"> 適用可 	<ul style="list-style-type: none"> 適用不可 	<ul style="list-style-type: none"> N/A (PAI の概念が異なる)
その他	<ul style="list-style-type: none"> 承認書の不備が解消済みの品目 		

PACMP/CP 利用の各種実例



- 弊社での PACMP/CP 活用の実例を紹介
 - 初回の製造販売承認申請（欧州 MAA や 米国 NDA/BLA）時に盛込む
 - CTD Module 3 の完成版に盛込むことで、審査官のプロトコールの評価の促進に役立つ
 - 製品のライフサイクルを通じて活用した実例
 - 規制当局との相談は期待されていないが、必要に応じて実施
- 弊社で PACMP/CP の活用を選択する主な 2 つの理由
 1. 変更カテゴリーのダウングレードによるスピードアップ
 - 特にバイオ医薬品では多くの変更においてより長い審査期間を要することから効果的
 2. 変更の戦略及びデータの要件について規制当局との合意を事前に得る
 - 再生医療等製品やバッチプロセスから連続製造のように、前例の少ない技術を用いる場合には特に効果的

弊社での PACMP/CP 活用の事例



下線を引いた事例について以降のスライドで紹介

- 新規の原薬製造所の追加
- 新規の製剤製造所の追加
- 医療機器の設計変更
- 原薬のスケールアップ（バイオ医薬品）
- 出発物質の変更マネジメント
- 最終製剤での試験から RTRT への変更
- 標準物質の更新（ワクチン）
- WCB の更新（ワクチン）
- ラインスピードの増加
- 再加工の追加（バイオ医薬品）
- 原薬の合成経路の変更
- 重要な物質の代替サプライヤーの追加
- 承認済みの製造所での新規装置の使用（バイオ医薬品）
- バイオ触媒の変更

Case Study 1: 新規製造所の追加



初回の製造販売承認申請時（EU MAA）

目的	新規の製造所追加のため（包装の軽微な変更も含む）
PACMP/CP の内容	<ul style="list-style-type: none">- 工程の理解や管理が進んでいることを示すために、現行の製造所での 30 バッチ以上の実績を提示- 製造所の変更に伴うリスクアセスメントと、キーとなるリスクについての mitigation プラン- 新規製造所にて、設定済みの管理戦略を適用することの妥当性（工程内管理や工程パラメータの範囲を含む）- 予定されている製造バリデーション、同等性、安定性試験に係る情報- Type IB variation として変更を履行するための概要
Outcome	EU: Type II から Type IB にダウングレード

Case Study 2: 医療機器の設計変更



初回の製造販売承認申請時 (EU MAA 及び US NDA)

目的	コンビネーション医薬品での医療機器部分の設計（患者さんの使用に影響しない部分）の最適化
PACMP/CP の内容	<ul style="list-style-type: none">- 変更の概要- 設計変更の影響の評価- 変更の妥当性（なぜ、当該変更が医療機器の改善につながるのかの説明）- 設計の頑健性を評価するための試験の記述- 機器の組み立てにおける影響を評価するための試験の記述- PACMP承認後に計画されている regulatory action
Outcome	US: PAS から CBE-30 にダウングレード EU: Type II から Type IB にダウングレード

Case Study 3: 原薬のスケールアップ（バイオ医薬品）



承認後の変更管理申請を通じて（Type II variation (EU) / PAS (US)）

目的	既存施設での新規細胞培養エリアで、新規（大型化）バイオリアクターの使用を可能とするため
PACMP/CPの内容	<ul style="list-style-type: none">- 施設変更の概要やバイオリアクターの比較- 変更が原薬に及ぼす影響の考察- 工程の同等性評価の計画（工程パラメータ、工程内試験、不純物の構造決定の確認）- 同等性・同質性評価の計画（原薬の構造、活性、純度が、変更によって影響されないこと）- 安定性の同等性評価の計画- タイムラインと予定される CTD の改訂の概要
Outcome	US: PAS から CBE-30 にダウングレード EU: Type II から Type IB にダウングレード

Case Study 4: 原薬出発物質の変更マネジメント



初回の製造販売承認申請時 (US NDA)

目的	原薬出発物質の妥当性を支持するために、原薬出発物質の変更をどのように管理するかを記述するため
PACMP/CP の内容	<ul style="list-style-type: none">- 変更のタイプの範囲（原薬出発物質の合成経路、単離された中間体、溶媒や試薬の変更）- 同等性評価の計画（必要な場合）- 具体的な変更に関して行われる試験検討（不純物の評価、試験方法と判定基準、安定性（必要な場合）など）
Outcome	<ul style="list-style-type: none">- 変更を支持するために要するデータを事前に合意- 当局への報告のメカニズム（年次報告とする）について合意- プロトコールの下での包括的な品質の監視が、原薬出発物質の妥当性を支持

Case Study 5: 最終製剤での試験から RTRT (NIR) への変更



初回の製造販売承認申請時 (US NDA / EU MAA) に含める予定

目的	最終製品（錠剤）の定量と含量均一性をどうやって RTRT (NIR) に置き換えるかについて記述するため
PACMP/CP の内容	<ul style="list-style-type: none">- NIR 試験の詳細、頻度、及び判定基準- 両試験の結果の同等性の判定基準- 規制当局への報告の仕組み（Type IBを提案）
Proposed Outcome	<ul style="list-style-type: none">- 管理戦略において、当該変更を支持するために要求されるデータについて事前に規制当局との同意を得る- NDA/MAAにおける管理戦略の妥当性の審査とは切り離して当該変更の審査を受けることができる- 変更カテゴリーの変更（例えば、Type II ⇒ Type IB）によって、当該変更の履行が速やかに行える

Case Study 6: 標準物質の更新（ワクチン）



承認後の変更管理申請を通じて（Type II variation (EU) / PAS (US)） <審査中>

目的	標準物質ロットの変更に係る戦略について記述するため
PACMP/CP の内容	<ul style="list-style-type: none">- 目的と原則- 判定基準と妥当性- 確認方法:<ul style="list-style-type: none">- 提案する標準物質の力価の決定- 現行の標準物質と更新後の標準物質の用量反応曲線の平行性- 統計手法を用いての現行の標準物質と更新後の標準物質の同等性の証明- 変更管理<ul style="list-style-type: none">- 標準物質の安定性試験- サンプルサイズの設計
Outcome	<ul style="list-style-type: none">- 変更を支持するために要求されるデータの事前合意- 薬事的な報告の枠組み（年次報告）について合意- 標準物質のライフサイクルマネジメントの簡素化

Case Study 7: WCB (working cell bank) の更新 (ワクチン)



承認後の変更管理申請を通じて (Type II variation (EU) / PAS (US)) <審査中>

目的	WCB の更新に係る戦略について記述するため
PACMP/CP の内容	<ul style="list-style-type: none">- 現行の WCB の構築に係る記述- 更新後の WCB の検証の計画と判定基準- 更新後の WCB の品質管理試験 (細胞株の同定と純度試験、微生物汚染や外来性感染性物質の否定試験、PCR による追加の特性解析等)- 同等性/同質性を示すための品質管理試験 (より詳細な特性解析試験と通常の出荷試験の項目)
Outcome	<ul style="list-style-type: none">- 現行の WCB 及び/又は更新後の WCB の使用を支持するために要求されるデータの事前合意- 薬事的な報告の枠組み (年次報告) について合意- 継続的に確実にワクチンを供給するための WCB のライフサイクルマネジメントの簡素化

- 欧米において、PACMP/CP は、
 - 初回の製造販売承認申請時に含めることも、承認後の変更管理申請を通じて、審査を受け、承認を受けることも可能
 - あらゆるタイプの医薬品のあらゆるタイプの変更に適用が可能
- PACMP/CP の適用によって、
 - 変更に要するデータについての透明性が増す
 - 欧米において、承認済みの PACMP/CP は法的に拘束された合意事項とみなされるため、企業は、変更提案の受け入れについての不確実性を減らすことができる
 - 変更カテゴリーのダウングレードによって、変更を速やかに行うことができる

日本における機会



- 日本において、PACMP の実績が積まれた後には、
 - 初回のJNDA申請に PACMP を盛り込むことはできないか？
 - PACMP の仕組みを ICH 諸国で調和することが好ましい
 - 少なくとも、一般的な変更について、事前の PMDA 相談を省略し、一変申請を通じて、PACMP の審査を行うことができないか？
 - 変更カテゴリーを増やす、あるいは一変事項を常に軽微変更にダウングレードする、あるいは、軽微変更届出事項を報告不要（PQSの下での社内変更）とするような仕組みを考えることはできないか？