

国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
医薬品等規制調和・評価事業

先進的製造・品質管理及び評価手法を反映した医薬品のライフサイクルマネジメントに  
関する研究

令和3年度「バイオ医薬品のライフサイクルマネジメントに関する研究」

医薬品等変更計画確認申請時に添付する変更計画（PACMP）

モックアップ

**AMED バイオ分科会 PACMP-WG**

石井明子（国立医薬品食品衛生研究所）  
船戸恵子（グラクソ・スミスクライン）  
柴田寛子（国立医薬品食品衛生研究所）  
白井功二（ファイザー）  
岡崎公哉（グラクソ・スミスクライン）  
奥平真一（医薬品医療機器総合機構）  
小島孝夫（アッヴィ）  
坂本知昭（国立医薬品食品衛生研究所）  
鈴木幹雄（中外製薬）  
古木健一郎（MSD）

2021年12月

令和3年度 AMED バイオ分科会

氏名	所属
青山道彦	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部
五十嵐柳子	MSD 株式会社/JPMA バイオ医薬品委員会
石井明子	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 <座長>
臼井功二	ファイザー株式会社/JPMA バイオ医薬品委員会
内田和久	協和キリン株式会社/JPMA バイオ医薬品委員会/神戸大学
大塚裕司	バイエル薬品株式会社/JPMA バイオ医薬品委員会
奥平真一	医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部
岐部真弓	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社/JPMA バイオ医薬品委員会
小島孝夫	アヅヴィ合同会社/JPMA バイオ医薬品委員会
後藤かの子	医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部
坂本知昭	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部
櫻井京子	医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部
佐藤昌之	第一三共株式会社
篠崎 真	サノフィ株式会社/JPMA バイオ医薬品委員会
柴田寛子	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部
杉江 裕	ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社
鈴木幹雄	中外製薬株式会社/東薬工局方委員会
瀬川雅司	持田製薬株式会社/JPMA バイオ医薬品委員会
永井祐子	日本化薬株式会社/JBSA 開発・薬事検討委員会
中根サチ	バイエル薬品株式会社/JPMA バイオ医薬品委員会
中村祥子	医薬品医療機器総合機構 ワクチン等審査部
中山能雄	日本イーライリリー株式会社/JPMA 薬事委員会
早水健二	医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部
原田千智	ブリistol・マイヤーズスクイブ株式会社/JPMA 薬事委員会
船戸恵子	グラクソ・スミスクライン株式会社
古木健一郎	MSD 株式会社
宮内良子	メルクバイオフーマ株式会社/JPMA バイオ医薬品委員会
八木聡美	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第四部
矢富文博	持田製薬株式会社/JBSA 開発・薬事検討委員会
山口貴宏	旭化成ファーマ株式会社/JPMA バイオ医薬品委員会
山田正敏	日本化薬株式会社/JPMA バイオ医薬品委員会
大和友子	田辺三菱製薬株式会社/JPMA バイオ医薬品委員会
鷲尾幸生	アステラス製薬株式会社

# 医薬品等変更計画確認申請時に添付する変更計画（PACMP）

## モックアップ

### 本モックアップ使用に際しての注意

- 本モックアップは ICH Q12 で示されている医薬品変更計画確認申請時に添付する変更計画（PACMP: Post-Approval Change Management Protocol）に対する理解を深めるために、変更計画に記載する内容を例示したものであり、本邦において PACMP を策定する際の唯一の根拠として使用されることは意図していない。
- 本モックアップは本邦における初回承認申請及び変更管理を意図したものであり、本モックアップをそのまま EU、US 等における PACMP として使用することは企図していない。
- 本モックアップではバイオ医薬品の原薬について、スケールアップを伴う製造所の追加を事例として示したものであり、規制上の新たな要件を提案あるいは既存の規制要件の低減を意図するものではない。
- 本モックアップはすべての内容を網羅しているものではなく、あくまでも例示である。評価項目、評価（試験）方法、評価内容（試験数）、ロット数等も例示であり、変更内容、当該医薬品の品質特性、得られている知識等により必要となる評価は異なる。
- 本モックアップは承認後の変更における PACMP の記載例であるが、初回承認申請と同時に提出される PACMP の記載例としての参考にもなる。
- 本邦における変更計画確認申請に係る薬事手続きについては、最新の通知等を参考にすること。

AMED Q12 バイオ分科会

2021 年 12 月

○○○（製品名）

●●●マブ原薬におけるスケールアップを伴う製造所の追加  
（製造所 X（製造工程 A：5,000L）、追加製造所 Y（製造工程 B：20,000L））

医薬品変更計画確認申請 変更計画（PACMP）

## TABLE OF CONTENTS

	Page
1. 緒言.....	3
2. 計画している変更の概略.....	4
2.1. 製造工程.....	4
2.1.1. 細胞培養工程（ステップ1～ステップ4）.....	4
2.1.2. 精製工程（ステップ5～ステップ12）.....	5
2.2. 変更前後の比較表.....	7
3. 変更が原薬品質に及ぼす影響の評価（リスクアセスメントの要約）.....	8
4. 同等性／同質性評価の計画.....	12
4.1. 製造工程の性能の評価.....	13
4.2. 品質特性の評価.....	15
4.2.1. 特性解析試験.....	15
4.2.2. 原薬の規格及び試験方法.....	16
4.2.3. 安定性.....	18
5. プロセスバリデーション.....	20
6. 今後取得予定のデータ.....	20
7. 医薬品適合性確認.....	21

## 1. 緒言

販売名：○○○、原薬：●●●マブ（遺伝子組換え）

承認番号 XXXXXXXX 注1)

本変更計画書（PACMP）は、既承認の○○○の原薬製造において、既存の製造所 X に、スケールアップを伴う新たな製造所 Y を追加する変更管理計画の概要注2)を示す。

原薬は、製造所 X において 5,000L の生産培養用バイオリクターで製造される（製造工程 A）。今回、生産規模の拡大を目的として、製造所 Y において 20,000L にスケールアップして製造する（製造工程 B）。

本 PACMP では、製造工程 B が、製造工程 A と同等／同質の原薬を製造できることを、製造工程 B から得られた工程性能及び品質特性の結果を、製造工程 A と比較、評価することにより立証する。

試験計画の詳細及び判定基準を以降に示す。

### 解説

注1) 変更計画の確認申請を行う品目が承認申請中の場合は、システム受付番号及び承認申請年月日、対面助言を受けている場合はその番号を記載する。

注2) 本モックアップは PACMP の記載例であり、リスクアセスメントや同等性／同質性評価の試験項目、判定基準、安定性試験の実施計画等は、製品毎の特性により必要となる事項のすべてを網羅しているわけではない。したがって製造業者／申請者ごとに異なる可能性がある。

## 2. 計画している変更の概略

### 2.1. 製造工程

製造工程 A（製造所 X）及び製造工程 B（製造所 Y）の比較を図 1 注3）に示す。  
製造工程は同じであり全体の流れに変更はない。

ステップ注4)	製造所 X 製造工程 A (5,000L)	製造所 Y 製造工程 B (20,000L)
ステップ 1	バイアルの解凍及び種培養	バイアルの解凍及び種培養
ステップ 2	拡大培養	拡大培養
ステップ 3	生産培養	生産培養
ステップ 4	ハーベスト	ハーベスト
ステップ 5	アフィニティークロマトグラフィー	アフィニティークロマトグラフィー
ステップ 6	低 pH ウイルス不活化	低 pH ウイルス不活化
ステップ 7	陽イオン交換クロマトグラフィー	陽イオン交換クロマトグラフィー
ステップ 8	ウイルス不活化	ウイルス不活化
ステップ 9	陰イオン交換クロマトグラフィー	陰イオン交換クロマトグラフィー
ステップ 10	ウイルスろ過	ウイルスろ過
ステップ 11	限外ろ過	限外ろ過
ステップ 12	最終ろ過、充填、保管	最終ろ過、充填、保管

図 1 製造工程 A 及び製造工程 B の比較

#### 2.1.1. 細胞培養工程（ステップ 1～ステップ 4）

製造工程 A と製造工程 B の細胞培養工程間の比較を以下に示す（図 2）。

製造工程 B は、製造工程 A と比較して、スケールアップ及び製造所変更に伴う装置及び工程パラメータ等の変更があるが、工程の流れに変更はない。

製造工程 A と製造工程 B の主な違いは生産規模に基づく装置の変更である。製造工程 A の製造スケールは生産培養用バイオリクターに基づく 5,000L であり、製造工程 B のスケールは生産培養用バイオリクターに基づく 20,000L である。装置及び接触面の材質については、製造工程 B ではステンレス製の装置を使用し、製造工程 A では種培養においてシングルユースのバッグを使用することを除き、製造工程間での変更はない。

なお、変更の詳細は 2.2 変更前後の比較表の項を参照とする。

原業製造工程	製造工程 A	製造工程 B	変更の概要
ステップ 1 バイアルの解凍 及び種培養	振とうフラスコ、シングル ユースバイオリアクター	振とうフラスコ	種培養を振とうフラスコの みで実施する
ステップ 2 拡大培養	バイオリアクター (300L、1,000L)	バイオリアクター (50L、500L、5,000L)	培養容器のスケールの変更
ステップ 3 生産培養	バイオリアクター (5,000L) 消泡剤は使用しない	バイオリアクター (20,000L) 消泡剤添加	バイオリアクターの スケールの変更 消泡剤の添加
ステップ 4 ハーベスト	フィルター面積 (15 m <sup>2</sup> )	フィルター面積 (45 m <sup>2</sup> )	フィルターの スケールの変更

図 2 製造工程 A と製造工程 B の細胞培養工程の比較<sup>注5)</sup>

### 2.1.2. 精製工程 (ステップ 5～ステップ 12)

製造工程 A と製造工程 B の精製工程間の変更の比較を  
図 3 に示す。製造工程 B は、製造工程 A と比較して、スケールアップ及び製造所変更に伴  
う装置、工程パラメータ等の変更があるが、精製工程及び工程の流れ図に変更はない。なお、  
変更の詳細は 2.2 変更前後の比較表の項を参照とする。

原薬製造工程	製造工程 A	製造工程 B	変更の概要
ステップ 5 アフィニティ クロマトグラ フィー	カラム (径) X cm バッチ当たりのサイクル数 (X 回)	カラム (径) Y cm バッチ当たりのサイクル数 (Y 回)	カラムの径及 びサイクル数 の変更
ステップ 6 低 pH ウィル ス不活化	pH : X 保持時間 : X 温度 : X	pH : X 保持時間 : X 温度 : X	変更なし
ステップ 7 陽イオン交換 クロマトグラ フィー	カラム (径) X cm	カラム (径) Y cm	カラムの径の 変更
ステップ 8 ウィルス不活 化	ウィルス不活化用溶液の添加 及び保持は別々の容器	ウィルス不活化用溶液の添 加及び保持は同じ容器	操作手順の変 更
ステップ 9 陰イオン交換 クロマトグラ フィー	カラム (径) X cm	カラム (径) Y cm	カラムの径の 変更
ステップ 10 ウィルスろ過	ウィルスフィルター (X m <sup>2</sup> )	ウィルスフィルター (Y m <sup>2</sup> )	スケールの変 更
ステップ 11 限外ろ過	2 タンクプロセス	1 タンクプロセス	装置の変更に 伴う濃縮手順 の変更
ステップ 12 最終ろ過、充 填、保管	フィルター孔径 (X μm) テフロン製容器	フィルター孔径 (X μm) テフロン製容器	変更なし

図 3 製造工程 A 及び製造工程 B の精製工程の比較<sup>注 5)</sup>

## 解説

注3) 本モックアップでは変更前後の各工程名をそれぞれ示している。全工程を示したうえで、変更箇所が分かるようにする。

注4) 本モックアップではステップ番号を記載しており、必ずしも必須ではないが推奨する。

注5) 変更箇所は、承認申請書の記載程度の内容で明示している。ただし材質の変更がある場合は含めるようにする。

## 2.2. 変更前後の比較表

承認申請書の新旧対照表（案）<sup>注6)</sup><sup>注7)</sup><sup>注8)</sup>を別紙に示す。

## 解説

注6) 新旧対照表を別紙として示す。なお、本モックアップでは新旧対照表（案）の記載は省略している。

注7) 初回承認申請と同時に申請する場合には、承認申請時点と、承認後の本計画における変更を含めた形とする。また、審査において変更が生じた場合は審査を踏まえた内容に修正する。

注8) 前回審査時以降に提出された未審査の軽微変更届出がある場合、備考欄を用いて審査済みの内容と未審査の内容が分かるように記載する（例「●年△月○日付け軽微変更届出事項の反映」等）。

### 3. 変更が原薬品質に及ぼす影響の評価（リスクアセスメントの要約）

製造工程 A（製造所 X）から製造工程 B（製造所 Y）への変更概要とその影響評価、及びリスク低減のための検討を表 1 に示す。リスクの低減のための検討は、影響評価の結果が「中」及び「高」の工程についてのみ計画している。

表 1 製造工程 A 及び製造工程 B の変更点並びに影響の評価<sup>注 9)</sup>

工程	変更するパラメータ	製造所 X 製造工程 A	製造所 Y 製造工程 B	影響 評価	事前検討の結果と 影響評価の妥当性 <sup>注 10)</sup>	リスク低減のための検討 <sup>†</sup>
ステップ x: ...	...	...	...	...	...	...
ステップ 3: 生産培養	<ul style="list-style-type: none"> <li>生産培養用バイオリアクターのスケール変更</li> </ul>	5,000 L	20,000L	中	本質的な製法変更は行っていないことから、スケール変更が工程性能及び製品品質に影響を及ぼさないことが推定された。しかし他製品を含むこれまでの製造実績から、実生産においてスケール変更等が品質に影響を及ぼす可能性もある。	実生産スケールでの生産培養を行い、工程性能及び品質特性への影響評価を行う。
	<ul style="list-style-type: none"> <li>消泡剤</li> </ul>	不使用	使用	中	小スケール及びパイロットスケールで試験を実施し、精製工程で消泡剤濃度が十分低下すること、消泡剤の使用が品質に影響を及ぼさないことを確認した。当該試験で得られた結果から、この変更が工程性能及び製品品質に影響を及ぼさないことが推定された。しかし、実生産においてスケール変更等が品質に影響を及ぼす可能性もある。	実生産スケールでの精製工程によって消泡剤が適切に除去されることはプロセスバリデーション試験の一環として実証する。

表 1 製造工程 A 及び製造工程 B の変更点並びに影響の評価 (続き) 注9)

工程	変更するパラメータ	製造所 X 製造工程 A	製造所 Y 製造工程 B	影響 評価	事前検討の結果と 影響評価の妥当性 <sup>注10)</sup>	リスク低減のための検討†
ステップ 5: アフィニティークロ マトグラフィー	• カラムサイズ (径)	X cm	Y cm	中	クロマトグラフィー用樹脂に変更はない。また、負荷量、ベッド高、線流速及び緩衝液組成も変更しない。また、変更するパラメータは開発時に検討した範囲内であることから、これらの変更はウイルスクリアランス能を含めた工程性能に影響を及ぼさないと考える <sup>注11)</sup> 。しかしカラムサイズとバッチ当たりのサイクル数の変更が品質に影響を及ぼす可能性もある。	実生産スケールにおいて、変更後のサイクル数で精製を行い、工程性能及び品質特性への影響評価を行う。 また、工程内中間体の生化学的及び微生物学的安定性のデータは、プロセスバリデーション試験の一環として取得する。
	• バッチ当たりのサイクル数	X 回	Y 回			
ステップ 8: ウイルス不活化	• ウイルス不活化用溶液の添加及び保持に用いる容器	別々の容器	同一の容器	低	容器の材質、容量等に変更はない。同一の容器の使用については、設備の適合のために実施した変更であり、ウイルス不活化の工程性能への影響はないと考えられる。	
ステップ y: ...	...	...	...	...	...	...

## 解説

注 9) 本表は、スケールアップに伴って変更するすべての装置及び工程パラメータ等に関するリスクアセスメントのうち、一部を事例として記載したものであり、リスクアセスメント結果を網羅したものではない。

注 10) 事前検討の結果等、リスクアセスメントをサポートする根拠データが必要となる場合は、別添として添付資料 (M2.3 及び M3) に加える。

注 11) 変更する工程がウイルスの不活化・除去に係わる場合、変更がウイルスクリアランス能に及ぼす影響の評価についても言及する。

#### 4. 同等性／同質性評価の計画

製造所 Y にて製造工程 B により製造された原薬が、既承認の製造工程 A（製造所 X）により製造された原薬と同等／同質であることを確認するため、同等性／同質性評価を実施する。

表 1 に示した変更点及び影響評価を踏まえ、以下に示す製造工程の性能、品質特性を評価することにより、同等性／同質性を立証する。

- 製造工程の性能：

製造工程 B により製造された実生産スケールの原薬 3 ロットについて、以下を評価する。

- 工程性能及び工程内管理試験に対してあらかじめ設定した判定基準（表 2 及び表 3 参照）に対する適合性

- 品質特性：

製造工程 B により製造された実生産スケールの原薬について、以下の試験を実施し、製造工程 A により製造された原薬と比較する。

- 特性解析試験：変更前後の原薬について、物理的・化学的性質、生物活性及び純度の同等性／同質性を立証する。
- 規格及び試験方法：製造工程 A により製造された原薬の製造実績の範囲内であることを立証する<sup>注 12)</sup>。
- 安定性試験：製造工程 B により製造された実生産スケールの原薬について、加速及び苛酷条件下で保存後の特性及び安定性を製造工程 A により製造された原薬の結果と比較し、安定性プロファイルが同様であることを立証する。

#### 解説

注 12) 確認された変更計画において期待された試験結果が得られなかった場合は、変更計画に従った変更を行うことができないことから、適切に考察を行い、必要に応じ PMDA に相談する

#### 4.1. 製造工程の性能の評価

ICH Q5E に従い、原薬の製造工程の同等性／同質性を立証するために、製造工程 B で製造した実生産スケールによる原薬 3 ロットの製造結果を用いて評価する<sup>注 13)</sup>。

- 製造工程の性能の判定基準

製造工程 B における工程内管理試験は、判定基準も含めて製造工程 A と同一である。

工程内管理試験以外の製造工程の性能については、市販ロットを含む製造工程 A のロットから得られたデータに基づいて設定した判定基準と、製造工程 B のプロセスバリデーション用 3 ロットの製造から得られた結果を比較することで評価する。

#### 細胞培養工程（ステップ 1～4）

細胞培養工程における以下の項目により、同等性／同質性を立証する予定である。

**表 2 細胞培養工程の工程性能の判定基準**

ステップ	工程性能	判定基準
ステップ 1～2	細胞生存率	xx %以上
	・・・	・・・
ステップ 3	細胞生存率	xx %以上
	・・・	・・・
	生産量	xx mg/mL 以上
ステップ 4	バイオバーデン（工程内管理試験）	xx CFU/mL 以下
	・・・	・・・

#### 精製工程（ステップ 5～12）

精製工程における以下の項目により、同等性／同質性を立証する予定である。

**表 3 精製工程の工程性能の判定基準**

ステップ	工程性能	判定基準
ステップ x	収率	xx %以上
	・・・	・・・
・・・	・・・	・・・
ステップ y	収率	xx %以上
	バイオバーデン（工程内管理試験）	xx CFU/mL 以下
	宿主細胞由来タンパク質（工程内管理試験）	xx ng/mg 以下
	・・・	

## 解説

注13) 培養工程及び精製工程における工程性能に関して、現行製法の製造実績に基づいて設定した判定基準に対する適合性を示すことで、新旧製造工程の性能における同等性／同質性を立証できるようにする。なお、評価する工程性能（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の除去等を含む）については、変更内容や変更の大きさ（どのステップのどの程度のスケールアップか、製造工程に変更のない製造サイト追加であるか等）を考慮し、評価の必要性を考える必要がある。

## 4.2. 品質特性の評価

製造工程 A 及び製造工程 B の原薬間の同等性／同質性は、ICH Q5E に準拠し、構造、物理的・化学的性質、生物学的性質、不純物等、種々の品質特性に関する試験により評価する<sup>注14)</sup>。

製造工程 B の同等性／同質性試験用ロットと製造工程 A の市販用原薬ロットの同等性／同質性を評価するための試験計画の概略を以下に示す。以下の試験計画に基づき、製造工程 B により製造した原薬は、市販の製造工程 A による原薬と同等／同質であることを立証する。

### 4.2.1. 特性解析試験

自家常用標準物質、製造工程 A で製造した原薬 3 ロット及び製造工程 B の同等性／同質性試験用原薬 3 ロット<sup>注15)</sup> について、表 4 に示す特性解析試験を実施し、データを比較する。

- 工程由来不純物（プロテイン A 及び残存 DNA）並びに生物活性の判定基準は、製造工程 A のロットの試験結果に基づき設定した<sup>注16)</sup>。

表 4 製造工程 A (5,000L) 及び製造工程 B (20,000L) 間の同等性／同質性評価のための試験項目及び判定基準（特性解析試験による）

品質特性		分析方法	判定基準
一次配列		ペプチドマップ／質量分析	標準物質及び製造工程 A の原薬と同じアミノ酸配列を示す。
二次・三次構造		円偏光二色性分析	標準物質及び製造工程 A の原薬と同様の CD スペクトルを示す。
電荷異性体		キャピラリー等電点電気泳動	標準物質及び製造工程 A の原薬と同様の泳動パターンを示す。
工程由来不純物	プロテイン A	ELISA	XX ng/mg 以下であること
	残存 DNA	ELISA	XX pg/mg 以下であること
生物活性	〇〇阻害活性	細胞アッセイ	XX U/mg～XX U/mg

#### 4.2.2. 原薬の規格及び試験方法

製造工程 B の同等性／同質性試験用原薬 3 ロット<sup>注 15)</sup> について、表 5 に示す現行の原薬の規格及び試験方法により試験を行う。製造工程 B のロットのデータについて、製造工程 A の治験及びプロセスバリデーション用ロット、並びにこれまで製造された市販用ロットの規格試験結果と比較する<sup>注 17)</sup>。

各試験項目の判定基準については、製造工程 A のロットのデータより規格の妥当性が裏付けられており、計画する変更により原薬の規格の変更を必要とするものではないと考えられることから、現行の原薬の規格を準用して「同等性／同質性の判定基準 1」を設定し、これに適合することを評価する。更に規格幅、限度値が規定される試験項目については、製造工程 A のロットの実測値の 95%信頼区間の範囲内を「同等性／同質性の判定基準 2」として追加し、この範囲内であることを評価する<sup>注 18)</sup>。

表 5 製造工程 A (5000L) 及び製造工程 B (20000L) 間の同等性/同質性評価のための  
試験項目及び判定基準 (原薬の規格及び試験方法による)

項目	試験方法	同等性/同質性評価の 判定基準 1	同等性/同質性評価の 判定基準 2 <sup>注19)</sup>
性状	目視	XX の液である	---
確認試験	ペプチドマップ	標準物質と同等	---
糖鎖プロファイル	液体 クロマトグラフィー	標準物質と同等	---
pH	pH 測定法	XX~XX	製造工程 A のロットの実測値の 95%信頼区間の範囲内であるこ と
電荷異性体	陽イオン クロマトグラフィー	標準物質と同等	---
凝集体	サイズ排除 クロマトグラフィー	凝集体 ≤ XX%	製造工程 A のロットの実測値の 95%信頼区間の範囲内であるこ と
フラグメンテーション	CE-SDS	純度 ≥ X%	製造工程 A のロットの実測値の 95%信頼区間の範囲内であるこ と
宿主細胞 由来タンパク質	ELISA	≤ XX ng/mg	製造工程 A のロットの実測値の 95%信頼区間の範囲内であるこ と
エンドトキシン	エンドトキシン 試験法	≤ XX EU/mg	---
微生物限度	生菌数	≤ XX CFU/XX mL	---
相対力価	生物活性試験	XX~XX%	製造工程 A のロットの実測値の 95%信頼区間の範囲内であるこ と
タンパク質量	UV/VIS	XX~XX mg/mL	製造工程 A のロットの実測値の 95%信頼区間の範囲内であるこ と

### 4.2.3. 安定性

同等性／同質性試験の一環として、計画した変更が原薬に与える影響を評価するため、安定性について確認する。

製造工程 B により製造された同等性/同質性試験用の原薬について、表 6 に示す安定性試験を実施し、加速及び苛酷条件下<sup>注 20)</sup> で保存後の安定性を評価する。

表 6 製造方法変更後の原薬の安定性試験計画

試験 <sup>注 21)</sup>	条件 <sup>注 21)</sup>	測定時点 <sup>注 21)</sup>	試験ロット数 <sup>注 21)</sup>
加速試験	2~8°C	1、3、6 箇月	3 ロット
苛酷試験	40°C	1、2、3、4 週間	1 ロット

評価する試験項目及び判定基準を表 7 及び表 8 に示す。試験結果を製造工程 A で製造した原薬と比較し、安定性（分解）プロファイルの同等性／同質性評価<sup>注 22)</sup>を行う。

判定基準は以下のとおりとする。

- ・加速試験：表 7 に示すとおり。
- ・苛酷試験：pH、電荷異性体、凝集体及びフラグメンテーションの不純物プロファイル、相対力価及びタンパク質量の安定性の傾向は製造工程 A の原薬と同様であること。

表 7 加速試験の試験項目及び判定基準

項目	試験方法	安定性試験の判定基準 <sup>注 23)</sup>
性状	目視	XX の液である
糖鎖プロファイル	液体クロマトグラフィー	標準物質と同等
pH	pH 測定法	XX~XX
電荷異性体	陽イオンクロマトグラフィー	標準物質と同等
凝集体	サイズ排除クロマトグラフィー	凝集体 ≤ XX%
フラグメンテーション	CE-SDS	純度 ≥ X%
相対力価	生物活性試験	XX~XX%
タンパク質量	UV/VIS	XX~XX mg/mL

表 8 苛酷試験の試験項目

項目	試験方法
性状	目視
糖鎖プロファイル	液体クロマトグラフィー
pH	pH 測定法
電荷異性体	陽イオンクロマトグラフィー
凝集体	サイズ排除クロマトグラフィー
フラグメンテーション	CE-SDS
相対力価	生物活性試験
タンパク質量	UV/VIS

製造工程 A 及び B で製造した原薬における加速及び苛酷試験の安定性（分解）プロファイル、並びに上記の特性解析試験及び規格試験の結果から、製造工程 A 及び B で製造された原薬の同等性／同質性を立証することができた場合、既承認の原薬の有効期間を製造工程 B で製造した原薬にも適用する予定である<sup>注24</sup>。なお、自社担保として製造工程 B の原薬の長期保存試験を実施する<sup>注25</sup>。

#### 解説

- 注 14) 平成 17 年 4 月 26 日付け薬食審査発第 0426001 号「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）の製造工程の変更にもなう同等性／同質性評価について」の 2.2 品質に関する留意事項に基づき、評価方法を設定する。
- 注 15) 変更届出時（データ提出時）には、ロットの由来や情報（PPQ ロット又は実生産スケールロットである等）を記載する。
- 注 16) 判定基準の設定根拠を記載する。
- 注 17) 変更前の製造工程の比較対象ロットは、製品の状況等に応じて適切なロットを選択する。
- 注 18) 判定基準の設定根拠を記載する。記載は例示である。過去のロットの試験結果を用いて統計的手法による判定基準（95%信頼区間や許容区間（Tolerance Intervals [TI, 95/99]）等）を設定することが考えられる。本モックアップでは、判定基準 1 及び 2 の両方に適合することを評価基準としている。なお、当該変更計画書の確認後に規格の変更がある場合には、変更後の規格への適合を確認する。
- 注 19) 同等性／同質性の判定基準について、過去のロットの試験結果を用いて統計的手法で判定基準を設定することが考えられる。
- 注 20) 品目の特性等に応じて、長期保存試験を実施することを検討する等、必要な条件下で安定性を評価する。
- 注 21) 例示は、製造方法変更前後で容器に変更がない前提。また、例示の各試験条件は、長期保存試験の温度条件を-20℃とし、気密容器を用いる前提である。
- 注 22) 加速試験や苛酷試験による分解プロファイルの検討については、同等性／同質性の評価として適切であれば実施する。なお、ケースバイケースで、過去の試験結果と比較することも考えられる。
- 注 23) 既承認品目については、品目毎の製造実績等に基づき適切な判定基準を設定することも可能と考えられる。
- 注 24) 製法変更後原薬の有効期間の設定について、その方針を記載する。
- 注 25) 自社担保の安定性試験の結果は求めに応じて提出できるようにしておく。また、製造方法の変更の程度に応じて、長期保存試験の実施計画を記載する。

## 5. プロセスバリデーション

プロセスバリデーションとして、製造工程 B（製造所 Y）にて実生産スケールによる連続する 3 ロットのプロセスバリデーション用ロットの評価を計画している。

製造工程 B（製造所 Y）での工程性能並びにパラメータの管理範囲及び品質特性の判定基準は、製造工程 A（製造所 X）の管理戦略に基づいて設定する。

## 6. 今後取得予定のデータ<sup>注 26)</sup>

計画している変更に関して、実施予定の試験及び申請・届出の計画の概要を表 9 に示す。

表 9 実施予定の試験及び申請・届出の計画の概要<sup>注 27) 注 28) 注 29)</sup>

	2021 年				2022 年				2023 年				2024 年			
実生産スケールプロセスバリデーション用ロット製造と評価																
原薬を用いた同等性／同質性の評価																
原薬の加速・苛酷試験																
原薬の長期保存試験（自社担保）																
事前面談																
変更計画確認申請																
医薬品等適合性確認																
変更届出																

### 解説

注 26) 変更計画確認申請に先立ち、事前面談を実施しなかった場合は、変更計画に今後取得予定のデータに関する計画を記載する。

注 27) 今後の予定はガントチャートの形で提示することを推奨する。また、ガントチャートは提案する変更の度合いにより、そのスパンと詳細さは異なると考えられる。

注 28) 初回承認申請と同時の変更計画確認申請の場合には、品目の申請及び承認予定時期も項目に入れる。

注 29) 変更の実施予定時期並びにその他一変申請・軽微変更届予定があれば追加する。

## 7. 医薬品適合性確認

本計画書で提案する変更は、製品の有効性及び安全性に影響を与えないと判断しており、本計画書の内容について、申請者と規制当局が合意した後に、医薬品適合性確認（GMP 確認）申請を行う。GMP 確認の結果適合と判断され、変更について規定した全ての判定基準を満たす場合、当該 PACMP 制度を用いた承認事項の変更制度に基づく届出を実施する。

GMP 確認申請：有