

ICH Q12の国内実装に向けて 承認後変更管理実施計画書（PACMP）の試行について

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。

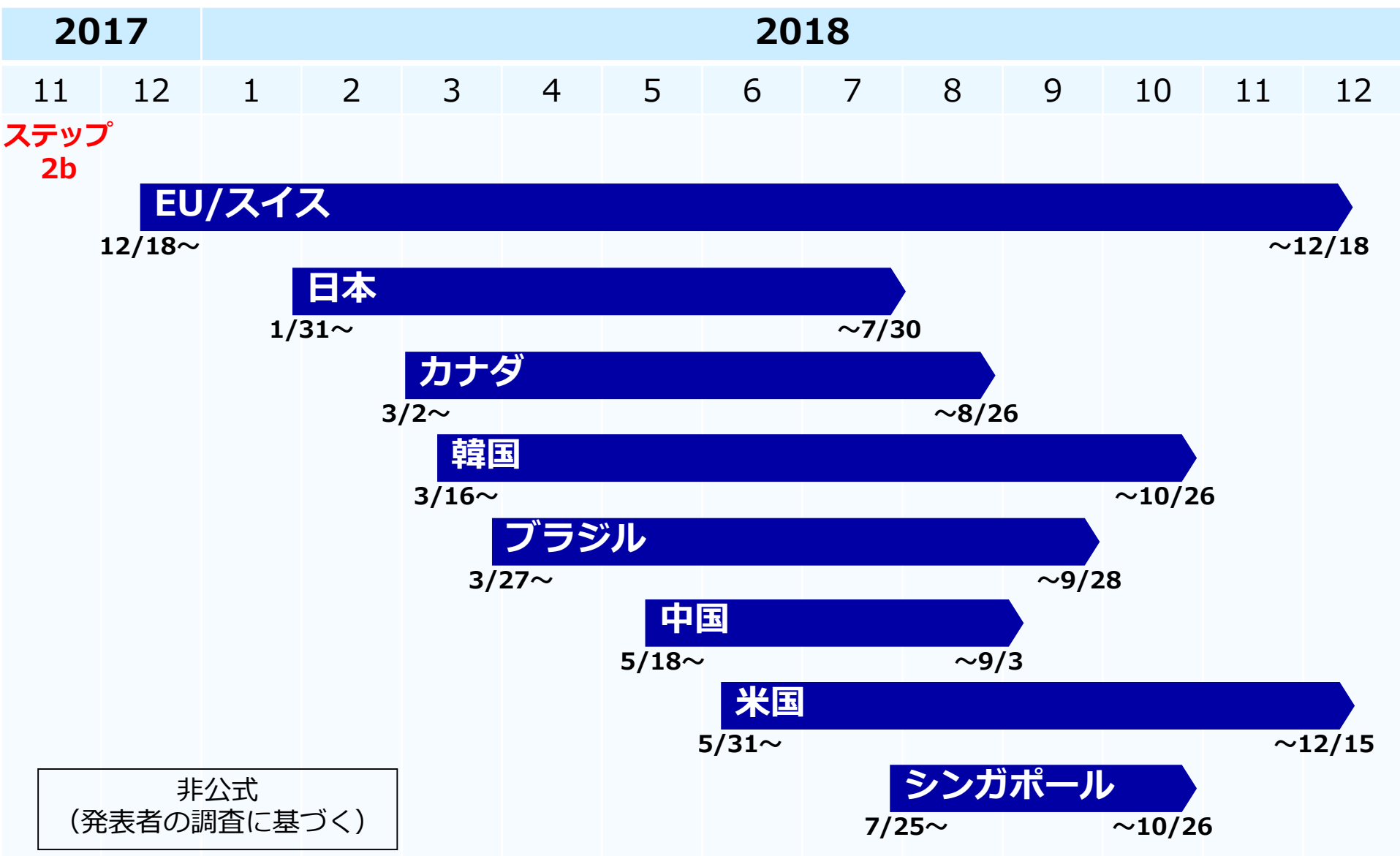
本日の内容

- ICH Q12の現状
- CMCに関する承認後変更の国内動向
- PACMPの試行
- 今後の展望

ICH Q12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（ロンドン）
- 2016年6月：リスボン会議
- 2016年11月：大阪会議
- 2017年4月：中間会議（ワシントンDC）
- 2017年5月：モントリオール会議（ステップ1到達）
- 2017年11月：ジュネーブ会議（ステップ2b到達）
- ～2018年12月：ガイドライン（案）に対する意見募集中

各地域での意見募集状況



日本での意見募集

■ 2018年1月31日～7月30日：意見募集

- 2018年3月15日：ICH Q12説明会@大阪（メルパルク大阪）
- 2018年3月29日：ICH Q12説明会@東京（メルパルク東京）

※説明会資料は、PMDAのH.P.参照

ICH Q12説明会



■ 約600の意見を受領

- ガイドライン（案）の内容
 - KPPの定義，CPPとKPPの関係，KPPをECに含めること
 - 追加の事例要望（化成品原薬の製造工程のEC，分析法のEC）
 - 等々
- 日本／他地域での実装
- 翻訳

ICH Q12の今後の予定

- 2019年2月：中間会議（東京）
- 2019年6月：対面会議（欧州）

本日の内容

- ICH Q12の現状
- CMCに関する承認後変更の国内動向
- PACMPの試行
- 今後の展望

諸課題解決に向けた主な取組み

2014年11月



ICH Q12

2015年5月



PMDA ICH Q12対応WG

- ・メンバー：幹部，審査員（化成品，バイオ，ワクチン，ジェネリック），調査員等
- ・規制，技術的／実務的課題の議論

2014年12月



AMED研究班

- ・メンバー：国衛研，PMDA，企業
- ・技術的／実務的課題の議論
- ・研究報告，提案

2016年9月



法規制合理化PT

- ・メンバー：厚労省，PMDA，日薬連
- ・一斉点検結果を踏まえた法規制合理化の検討

医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る 取扱い等について

平成30年3月9日付け薬生薬審発0309第1号、薬生監麻発0309第1号
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、監視・指導麻薬対策課長連名通知

- 医薬品の製造方法等の変更に伴う承認事項の適切な変更を徹底するとともに、製造方法等の円滑な変更を推進すること等を目的
 - PACMPを用いた承認事項の変更制度の試行について
 - 規格及び試験方法の欄の記載の合理化について
 - 承認事項と製造実態の整合性に係る点検後の手続について
 - フレキシブルディスク申請等の記載について
 - 他の理由による変更の際に変更すればよい承認事項について
 - 生物学的製剤等の有効期間の延長手続について

■ 改正法*の施行後5年を目処とした検討

平成25年に公布された安全対策の強化や医薬品の販売規制の見直し等に関する2本の改正法*の附則には、それぞれ検討規定が置かれ、施行後5年を目途として、改正後の規定等に検討を加え、その結果に基づいて必要な措置を講ずるものとされている。

*：平成25年薬事法等の一部を改正する法律（法律第84号），
平成25年薬事法及び薬剤師法の一部を改正する法律（法律第103号）

テーマ①：革新的な医薬品・医療機器等への迅速なアクセス確保・安全性対策の充実

テーマ②：医薬品・医療機器等の適切な製造・流通・販売を確保する仕組みの充実

テーマ③：薬局・薬剤師のあり方・医薬品の安全な入手

テーマ①：革新的な医薬品・医療機器等への迅速なアクセス確保・安全性対策の充実

■ 問題意識（抜粋）

承認審査の予見可能性の向上に加え，品質・安全性確保の観点での企業負担軽減や国際整合性確保に向けて，一層の制度の見直し・明確化が必要ではないか。

■ 検討の視点（例）（抜粋）

- 規制の国際的な整合性と効率性に配慮した効果的な品質管理方法の導入
- 計画的な製造方法等の変更を認めるための予見性の高い変更手続きの導入

■ 課題等（抜粋）

①品質に係る承認事項変更方法の見直し

- …（前略）…品質確保を前提にしつつ，より柔軟に品質に係る承認事項の変更方法を認める必要はないか。
- ICH Q12の考え方に基づいた変更管理を我が国で適切に実施する際に，どのような課題があるか。

②国際整合化に向けたGMP調査の見直し

- 効率的な調査の実施や国際的な整合性の観点から，…（中略）…承認後は，欧米における状況も踏まえ，製造所の申請に基づく製造所単位での調査も選択できることを考えてはどうか。

本日の内容

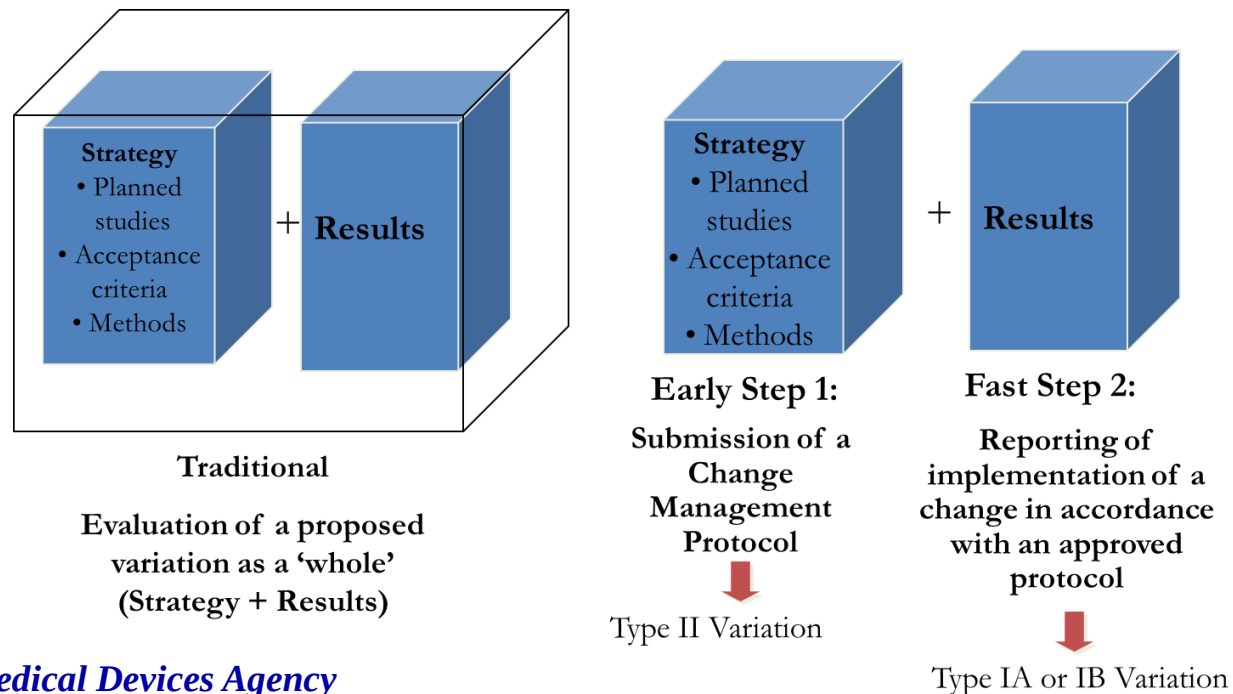
- ICH Q12の現状
- CMCに関する承認後変更の国内動向
- PACMPの試行
- 今後の展望

ICH Q12 (案) 4章 承認後変更管理実施計画書 (Post-Approval Change Management Protocol)

- 変更の実施に必要な要件と検討に関する予測性及び透明性の確保を可能にする規制ツール。
- 実施計画書を利用した場合，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>

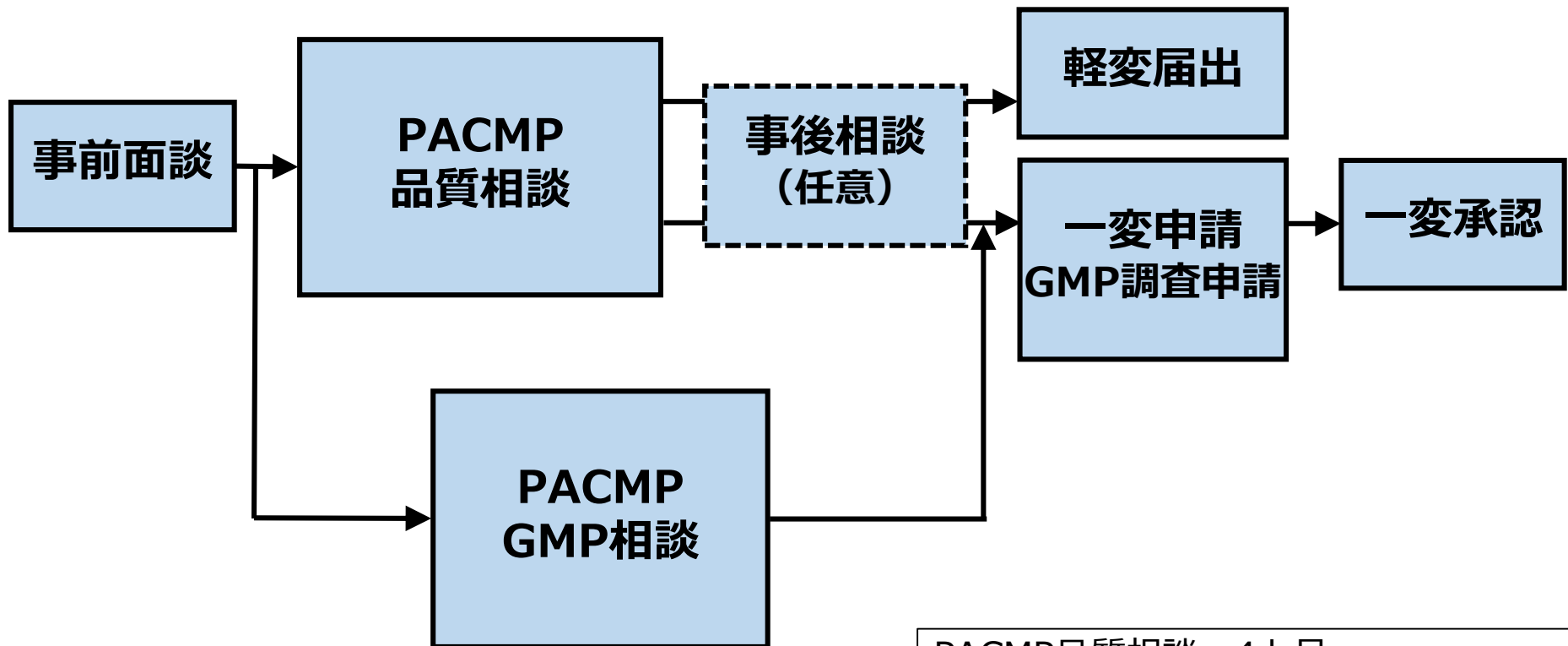
Questions and answers
on post approval change
management protocols
(EMA/CHMP/CVMP/QWP/
586330/2010)



(試行) 医薬品におけるPACMPを用いた 承認事項の変更制度に係る相談 (PACMP相談)

<ステップ1>

<ステップ2>



PACMP品質相談：4カ月
一変申請：総審査期間3カ月（中央値）

医薬品におけるPACMPを用いた 承認事項の変更制度に係る相談（PACMP相談）

- 事前面談
 - PACMP品質相談
 - 医薬品PACMP品質相談
 - 後発医薬品PACMP品質相談
 - PACMP GMP相談
 - 事後相談
 - 事後相談（記録あり）
 - 事後相談（記録なし）
- } **新設**

相談の対象（1/3）

当面の間は、以下の全てに該当する承認事項の変更。

- 既承認品目のみ
- 将来的には、初回承認申請中の品目も対象予定

- 医療用医薬品（体外診断用医薬品を除く）の品質に係る承認事項（登録事項を引用している場合は、引用されている登録事項を除く）の変更であること

原薬等登録原簿（MF）に係る変更は対象外

- PACMP相談申込みの直前の承認申請又は一変申請に際し添付すべき資料をCTDとして提出している医薬品の変更であること

ICH M4Qに準拠していることが前提

相談の対象（2/3）

- 当該変更の際しGMP適合性調査が必要とされた場合は、当該PACMPを利用した変更に係るGMP適合性調査の調査実施者がPMDAのみであること

都道府県が調査実施者の場合は、今後の検討課題

- 変更に係る製造所が、ICH Q10に沿った医薬品品質システム（PQS）を適切に運用し、当該医薬品の製造管理及び品質管理を行っていること。また、PQSの運用実態について、製造販売業者等による確認の結果をPMDAに提出できること

- PQSを適切に運用していることが前提
- 製造販売業者等による確認の結果も踏まえて、GMP適合性調査の要否を判断

相談の対象（3/3）

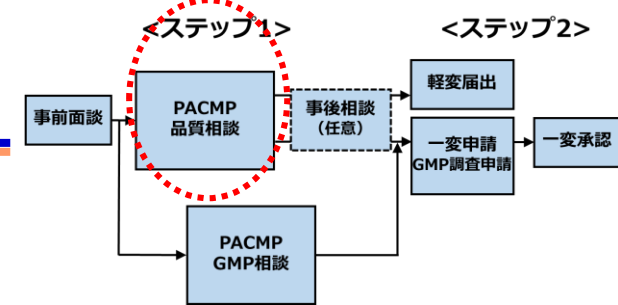
■ 「医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検後の手続きについて」（平成28年2月12日付け薬生審査発0212第4号）に基づき記載整備届出書が提出されている医薬品の場合、提出後の一変申請によりPMDAによる当該記載整備届出事項の確認が終了したことにより、当該通知の記4（2）及び5（2）に基づく承認事項の下線が削除されている医薬品の変更であること

- 一つの医薬品の製造に関わる企業すべてに渡る頑健な変更マネジメントが前提
- 記載整備届出書提出後の一変申請時に、承認申請書全体が確認されたものは、相談の対象

■ 変更の影響を評価するために、医薬品の薬物動態、薬力学、有効性又は安全性に係る臨床試験又は非臨床試験の情報が必要とされないこと

品質試験（特性解析、出荷試験、安定性試験、工程内管理試験等）のみで評価可能な変更が対象

PACMP品質相談（1/2）



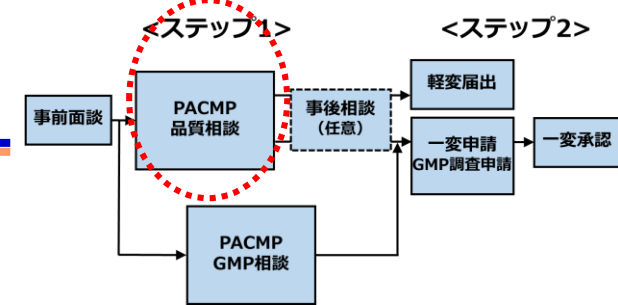
■ 相談資料

- 提案する変更及びその妥当性を含む詳細な説明
- 変更前後の比較表（承認申請書新旧対照表（案）を含む）
- リスクアセスメントに基づき作成した，変更が品質に及ぼす潜在的な影響を評価する試験又は検討の一覧，並びにそれらの試験方法及び判定基準（特性解析，出荷試験，安定性試験，工程内管理試験等）

- 試験又は検討の充足性の説明
- 試験方法及び判定基準の妥当性の説明が必要かつ重要（円滑な実施のため，不可欠）

- 承認されている管理戦略への適合性、又は予定する変更に伴い必要となる管理戦略の変更に関する考察
- その他満たすべき条件

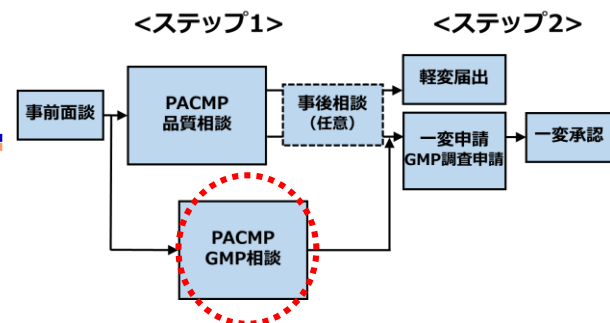
PACMP品質相談（2/2）



■ 相談資料（続き）

- 該当する場合，同一又は類似製品における過去の経験から得られた，開発，製造，特性解析，出荷試験，安定性試験等のリスクの低減に有用な参考データ
- 予定する変更手続きの区分（一変申請又は軽変届出）及びGMP適合性調査の要否
- 過去に一変承認又は軽変届出を実施している場合には，初回承認取得時からの承認の経過。また，当該品目の承認書，及び当該品目に係る承認又は前回の一変承認以降，本相談申込みまでに提出された軽変届出の写し

PACMP GMP相談 (1/2)



■ 目的

- PACMPを利用した変更を実施する製造所の製造管理及び品質管理（GMP）に関する相談

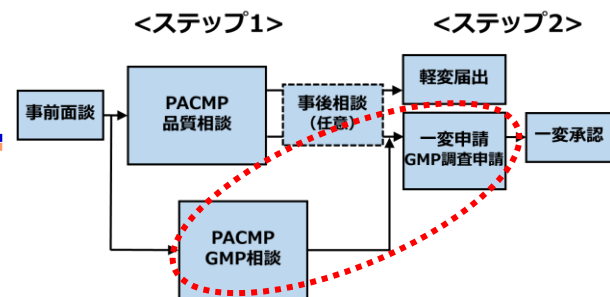
■ 相談資料

- 変更の内容及びGMP相談の実施方法（実地又は書面）によって必要な資料は異なるため、事前面談を踏まえて必要な資料を調整

（事前面談時の提出資料）

- 医薬品品質システムの運用実態について、製造販売業者等による確認の結果
- 平成29年9月15日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部事務連絡「医薬品等適合性調査の申請に当たって提出すべき資料について」の様式1、様式2又は様式3

PACMP GMP相談 (2/2)



PACMP GMP相談

(例)

- 品質システム
- PV計画書

GMP調査申請

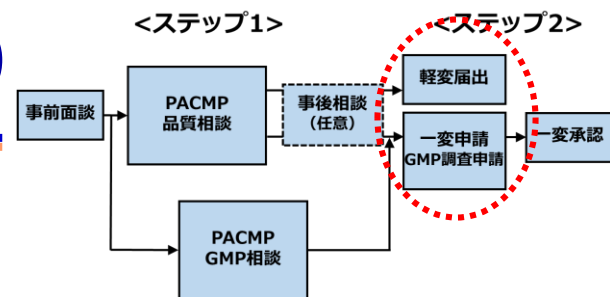
(例)

- PV報告書
- PACMP GMP相談（訪問確認）で残された課題



通常のGMP適合性調査で確認している事項を、
PACMP GMP相談及びGMP調査を通して確認する。

ステップ2（軽変届出／一変申請）



■ PACMP相談の結果，PMDAが，PACMPにより変更しようとする承認事項の変更内容が，

■ 施行規則第47条第1項各号に掲げる変更以外のものと判断した場合 → **軽変届出**

■ 上記以外の場合 → **一変申請**

法第42条（法第68条の19において準用する場合を含む。）に基づく基準の変更が必要な場合又はPMDAが審査等に際し必要と認めて追加資料の提出を求めた場合を除き，厚生労働省及び機構は，当該一変申請から承認までの総審査期間の中央値を3か月とするよう努める

薬機法／施行規則第47条

医薬品医療機器法

（医薬品、医療部外品及び化粧品製造販売の承認）

第十四条 医薬品（厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬品を除く。） 、 医療部外品（厚生労働大臣が基準を定めて指定する医療部外品を除く。） 又は厚生労働大臣の指定する成分を含有する化粧品の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。

9 第一項の承認を受けた者は、当該品目について承認された事項の一部を変更しようとするとき（当該変更が厚生労働省令で定める軽微な変更であるときを除く。）は、その変更について厚生労働大臣の承認を受けなければならない。

10 第一項の承認を受けた者は、前項の厚生労働省令で定める軽微な変更について、厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣にその旨を届け出なければならない。

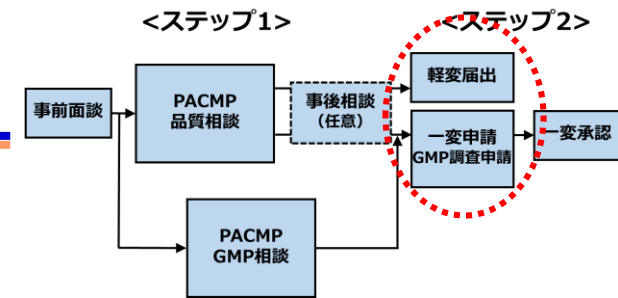
医薬品医療機器法施行規則

（承認事項の軽微な変更の範囲）

第四十七条 **法第十四条第九項に規定する厚生労働省令で定める軽微な変更は、次の各号に掲げる変更以外のものとする。**

- 一 当該品目の本質、特性、性能及び安全性に影響を与える製造方法等の変更
- 二 規格及び試験方法に掲げる事項の削除及び規格の変更
- 三 病原因子の不活化又は除去方法に関する変更
- 四 用法若しくは用量又は効能若しくは効果に関する追加、変更又は削除
- 五 前各号に掲げる変更のほか、製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれのあるもの

ステップ2での薬事手続き



■ 軽変届出

■ 以下の資料を添付

- 新旧対照表
- PACMP相談においてPMDAが作成した記録（PACMPを含む）
- PACMPから逸脱のない旨の陳述書／宣誓書

■ 一変申請

■ 以下の資料を添付

- 新旧対照表
- PACMP相談においてPMDAが作成した記録（PACMPを含む）
- **PACMPから逸脱のない旨の陳述書又は宣誓書**

■ GMP適合性調査申請

PACMPからの逸脱の有無を、**審査で**確認することはしない
(データは、自社で担保)

ステップ1（PACMP品質相談）後の軽変届出の取扱い

Cの確認等で追加資料の提出を求めた場合は、
目標とする総審査期間の対象外となります。

軽変届出が多い場合は、ステップ2（一変申請）前に、
事後面談（記録なし）をご利用ください。

- Cを確認
- A, Bの確認結果と合わせて承認

軽変届出C*

変更Bが一変申請対象

ステップ2
(一変承認 ABC)

ステップ1
(品質相談：変更B)

A, Bを確認

変更Bが軽変届出対象

ステップ2
(軽変届出B)

軽変届出A

- Cは、次の一変申請で確認

* : PACMPでの主たる変更対象
とは異なる変更を想定

本日の内容

- Q12の背景
- Q12ドラフトの概要
- 今後の展望

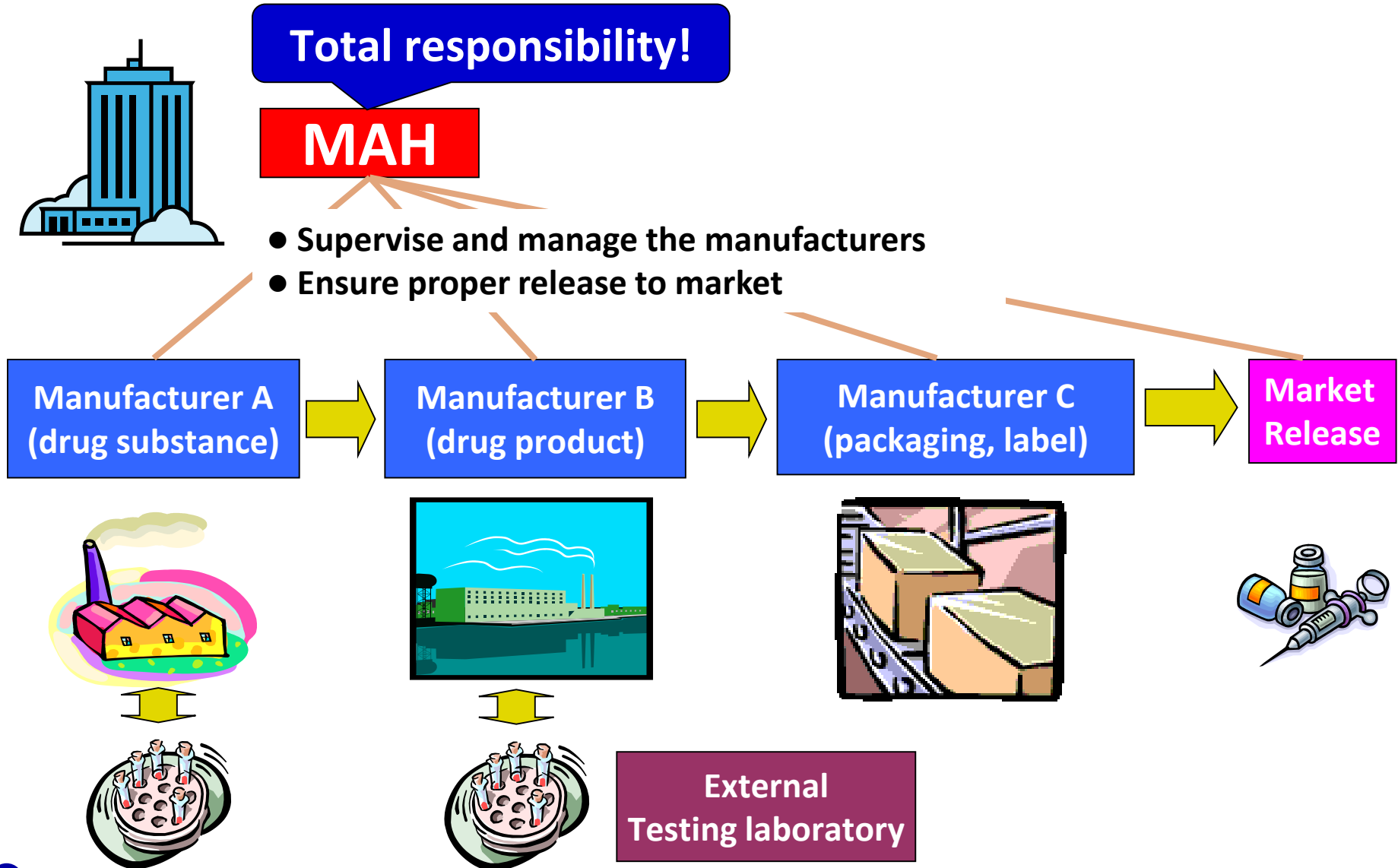
Q12の国内実装に関する主な課題

- 実効的な医薬品品質システム（PQS）の実施
- エスタブリッシュトコンディション（EC）及び製品ライフサイクルマネジメント（PLCM）の文書
 - 製造販売承認書の記載合理化
（【製造方法】，【規格及び試験方法】等）
 - PLCMの文書の格納（記載）場所の検討
 - ➡ 国内関連通知の改訂・新たな通知発出
- 承認後変更管理実施計画書（PACMP）
 - 国内運用の制度の検討
 - ➡ 試行を踏まえた制度の改善

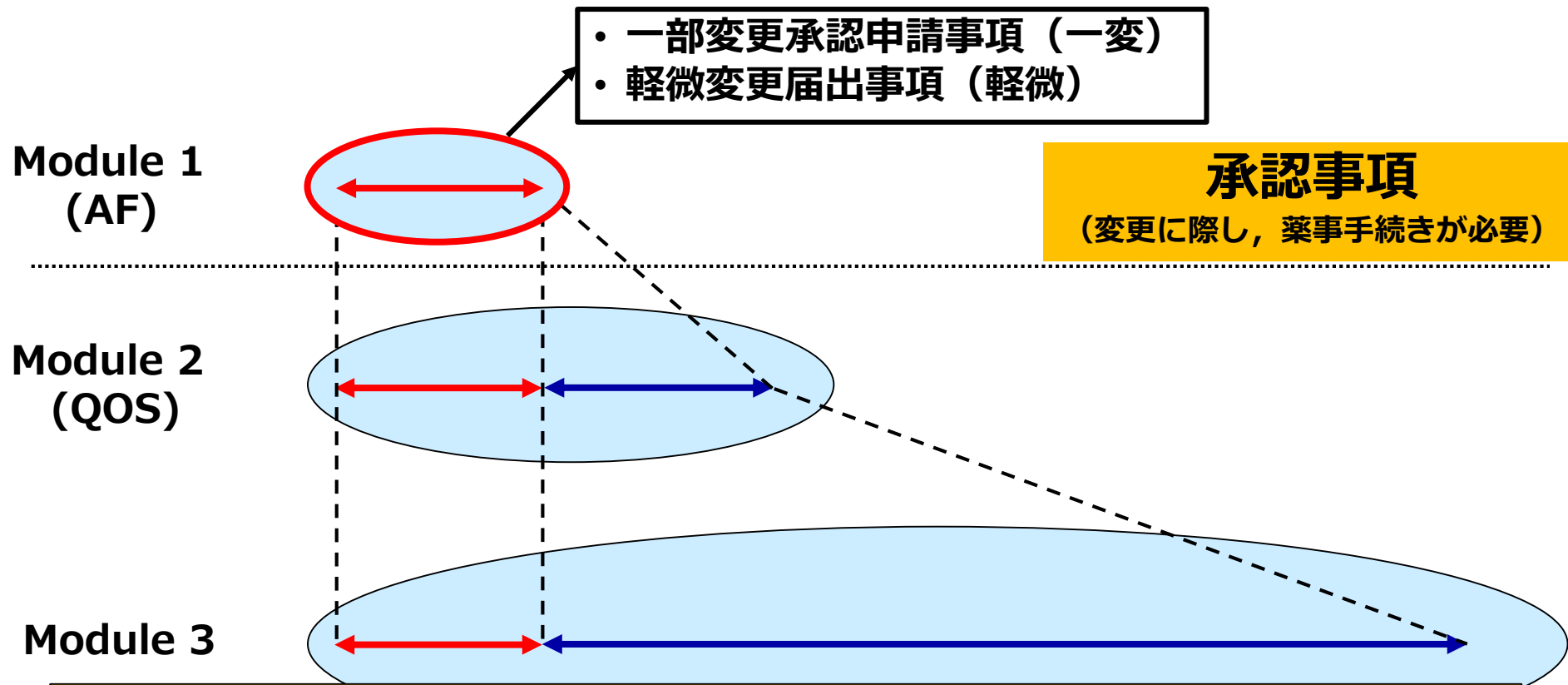
■ 等々

GQP

医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令



日本の合理的な規制監督



製造販売業者の法令順守と責任

謝辞

- ICH Q12 EWG
- PMDA ICH Q12 EWG（八木聡美，原賢太郎）
- 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」
- 日本製薬団体連合会 法規制合理化検討プロジェクト
- PMDA Q12対応WG
- 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

ご清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

