

薬生薬審発 1029 第 1 号  
薬生監麻発 1029 第 1 号  
令和 3 年 10 月 29 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長  
（公 印 省 略）

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長  
（公 印 省 略）

「医薬品のライフサイクルマネジメントにおける技術上及び規制上の考  
え方に関するガイドライン」について

医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）が組織され、品質、安全性及  
び有効性の各分野で、ハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われ  
ているところです。

今般、ICHにおける合意事項として、新たに「医薬品のライフサイクルマネジ  
メントにおける技術上及び規制上の考え方に関するガイドライン」を別添のと  
おりとりまとめ、その留意点について下記のとおり定めましたので、御了知の上、  
貴管内関係業者等に対し周知をお願いします。

#### 記

##### 1. 本ガイドラインの要点

本ガイドラインは、医薬品の品質に係る承認事項を製造販売承認取得後に  
変更する際の手続きについて、より予見性を高め効率的に行うための枠組み  
を示したものである。

##### 2. 本ガイドラインの留意点

(1) 本ガイドラインは、化学薬品、生物学的製剤基準（平成 16 年厚生労働省  
告示第 155 号）に記載されているワクチン、血液製剤等の生物学的製剤、遺



伝子組換え技術を応用して製造される医薬品、人又は動物の細胞を培養する技術を応用して製造される医薬品その他バイオテクノロジー技術を応用して製造される医薬品及び生物由来製品（医薬品医療機器等法第2条第10項に規定する生物由来製品をいう。）たる医薬品について適用される。

- (2) 本ガイドライン中の「エスタブリッシュトコンディション (EC)」は、製品品質を保証するために必要と考えられる要素で、変更が行われる場合には薬事手続きが必要となる。承認事項であるため、従前のおり、製造販売承認申請書に記載すること。

なお、承認事項一部変更承認申請及び軽微変更届出の対象事項の具体的な運用に当たっては、医薬品医療機器等法施行規則（以下「規則」という。）第47条、「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」（平成17年2月10日付け薬食審査発第0210001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）、「医薬品等の承認申請書の規格及び試験方法欄に係る記載及びその変更等について」（令和3年7月30日付け薬生薬審発0730第6号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）等を参照すること。

- (3) 本ガイドライン中の「製品ライフサイクルマネジメント (PLCM) の文書」は、EC及びそれに関連する変更カテゴリーの情報、関連する承認後のCMCに関するコミットメント及び承認後変更管理実施計画書（以下「PACMP」という。）から構成されるものである。EC及びそれに関連する変更カテゴリーの情報は承認申請書に従前のおり記載すること。また、承認後のCMCに関するコミットメントがある場合には、「フレキシブルディスク申請等の取扱い等について」（令和3年4月26日付け薬生薬審発0426第2号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）別添「フレキシブルディスク等記録要領」を参考に、承認申請書の備考欄において、その他のコミットメントに「1」を記載し、コミットメントの内容を記録すること。

- (4) 本ガイドライン中の「PACMP」について、国内での具体的な運用に当たっては、医薬品医療機器等法第14条の7の2、規則第68条の2から第68条の15まで及び「医薬品等の変更計画の確認申請等の取扱いについて」、（令和3年6月16日付け薬生薬審発0616第14号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）等を参照すること。

- (5) 本ガイドライン中の「CMCに関する頻繁に行われる承認後変更に対する体系的なアプローチ」については、記の2(2)のおり取り扱うこと。

## ICH Q12

医薬品のライフサイクルマネジメントにおける  
技術上及び規制上の考え方に関するガイドライン

## 目次

1.	はじめに	3
1.1.	目的	3
1.2.	適用範囲	3
1.3.	ICH Q12における規制のツールと達成のための手法	4
2.	CMCに関する承認後変更の分類	6
3.	エスタブリッシュトコンディション	7
3.1.	序論	7
3.2.	薬事手続きにおけるEC	7
3.2.1.	ECの定義	7
3.2.2.	規制当局への提出資料におけるEC	7
3.2.3.	ECの特定	8
3.2.3.1.	製造工程のECの特定	8
3.2.3.2.	分析法のECの特定	11
3.2.4.	ECの変更	12
3.3.	役割と責任	12
4.	承認後変更管理実施計画書(PACMP)	13
4.1.	PACMPの定義	13
4.2.	PACMPの利用	13
4.3.	PACMPの要素	14
4.4.	承認されたPACMPの変更	15
4.5.	PACMPの種類	15
5.	製品ライフサイクルマネジメント(PLCM)の文書	16
5.1.	PLCMの文書:適用範囲	16
5.2.	PLCMの文書の提出	16
5.3.	PLCMの文書の維持管理	17
5.4.	PLCMの文書の様式及び記載箇所	17
6.	医薬品品質システム(PQS)及び変更マネジメント	17
6.1.	PQSの全般的事項	17
6.2.	サプライチェーンと製品ライフサイクルにおける変更マネジメント	18
7.	規制当局による審査と調査の連携	19
8.	CMCに関する頻繁に行われる承認後変更に対する体系的なアプローチ	19

9. CMCに関する変更の評価を支持する安定性データのアプローチ.....	20
10. 用語集 .....	21
11. 参照文献 .....	22
別添1：ECが含まれるCTDの項 .....	23
別添2：変更マネジメントの原則.....	28

## 1. はじめに

### 1.1. 目的

本ガイドラインは、CMCの承認後変更のマネジメントを、より予測可能かつ効率的な形で行うことができるようにするための枠組みを示したものである。ライフサイクルマネジメントにおける技術上及び規制上の考え方に関するアプローチを調和することは、医薬品分野におけるイノベーションと継続的な改善、品質保証の強化、そして医薬品供給の改善につながるため、患者、企業及び規制当局にとって有益となる。

これまでのICH品質ガイドライン(ICH Q8 (R2)、Q9、Q10及びQ11)に示されている概念は、科学及びリスクに基づくアプローチを医薬品開発や規制当局の判断に利用する機会をもたらした。これらのガイドラインは、製品ライフサイクルを通じて、化学、製造及び管理(Chemistry, Manufacturing and Controls : CMC)の変更を評価する上で有用である。ICH Q8 (R2)及びQ11ガイドラインは、主に製品ライフサイクルの早期段階(すなわち、製品開発、製造販売承認申請及び上市)に重点を置いている。本ガイドラインでは、製品ライフサイクルの商業生産段階(ICH Q10に記載)について取り上げる。本ガイドラインは、ICH Q8 (R2)及びQ10の付属書1に記載されているCMCに関する承認後変更の柔軟な薬事上のアプローチを補うと同時に、さらに追加するものである。

さらに、本ガイドラインは、製品及び製造工程に関する知識の蓄積が、どの承認後変更にも薬事申請が必要かについて、また、その変更の変更カテゴリーの規定について、より詳細かつ正確に理解すること(すなわち、製品品質に対するリスクについて理解を深めること)に、どのように貢献できるかを示している。本ガイドラインに示すツールや達成のための手法について理解を深め、それらを効果的に実装することにより、企業側は、CMCに関する多くの変更について、変更の実施前に過度な規制当局の監視を受けることなく、各企業の医薬品品質システム(PQS)のもとで効果的に管理することができるようになる。このアプローチは、承認後変更の柔軟性を高める機会をもたらすこととなり、継続的改善を促す可能性がある。また、製造販売承認申請(MAA)が承認された後の申請が減少し、それに関連する薬事手続きの負担軽減につながる可能性もある。これらの運用上及び規制上の柔軟性と適切な実装の範囲は、現行の法的枠組みに加え、製品及び製造工程の理解(ICH Q8 (R2)及びQ11)、品質リスクマネジメントの原則の適用(ICH Q9)並びに実効的な医薬品品質システム(ICH Q10)に依存する。

ICHに加盟する規制当局は、各自の地域におけるICH Q12の実装に関する情報、特に規制上の考え方に関する情報を公表することが奨励される(各当局のウェブサイト上での公表が望ましい)。

### 1.2. 適用範囲

本ガイドラインは、製造販売承認申請を要する医薬品原薬<sup>1</sup>及び製剤（化学薬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の両方）並びに医薬品又はバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の定義を満たすコンビネーション製品（医薬品と医療機器を組み合わせた製品）に適用される。新規又は改訂された薬局方の医薬品各条を遵守するために必要とされる変更は、本ガイドラインの適用範囲外である。

### 1.3. ICH Q12における規制のツールと達成のための手法

本ガイドラインに記載されているように、以下の調和された規制のツールと達成のための手法に関連するガイドラインの原則と合わせて用いることで、承認後変更のマネジメント及び企業と規制当局間の透明性が促進され、イノベーション及び継続的改善につながる。

- CMCに関する承認後変更の分類（2章）

「CMCに関する承認後変更の分類」は、CMCに関する変更における製造販売業者（MAH）と規制当局の間のコミュニケーションの種類をリスクに応じて分類する枠組みを示す。

- エスタブリッシュトコンディション（EC）（3章）

ECの概念は、変更が行われる場合に規制当局とのコミュニケーションを必要とする製品品質を保証するための要素について、MAHと規制当局間における理解を明確にするものである。本ガイドラインでは、ECをどのように特定するか、また、いずれの情報も、変更が行われる場合に規制当局とのコミュニケーションが不要な参考情報に分類できるかについて説明する。さらに、ECの変更管理についても示す。

- 承認後変更管理実施計画書（PACMP）（4章）

PACMPは、MAHと規制当局間の事前の合意に基づき、CMCに関する変更を支持するために必要な情報及び薬事手続きの種類を予測できるようにする規制のツールである。このような仕組みにより、効率的かつ予測可能な方法で将来におけるECの変更を計画し、実施することができる。

- 製品ライフサイクルマネジメント（PLCM）の文書（5章）

PLCMの文書は、EC及びそれに関連する変更カテゴリーの情報をまとめたものである。また、その文書には、関連する承認後のCMCに関するコミットメント及びPACMPを含め、ライフサイクルの商業生産段階で製品をどのようにマネジメントしていくかについても記載する。

<sup>1</sup> MAAにおいて参照文書（例：マスターファイル）に記載された原薬の情報については、その参照文書の情報を有する者により適切にICH Q12のツールを利用することが可能である。ICH Q12ツールの利用は、参照される情報の所有者、MAH、又は規制当局の責任を変更することを意図したものではない。例えば、参照情報の所有者は、関連する原薬の変更を、参照しているMAHに報告する責任があり、そのことにより、MAHは、その変更の影響を評価し、承認されているMAAに関連する変更を、必要に応じて地域要件に従い報告する。

- 医薬品品質システム (PQS) 及び変更マネジメント (6章)
 

本ガイドラインから十分な利益を得るためには、ICH Q10 に記述されている実効的な PQS 及び地域における GMP の遵守が必要である。特に、サプライチェーンを通じた製造に関する変更のマネジメントは実効的な変更マネジメントシステムの一部として必要不可欠である。本ガイドラインでは、一つの医薬品の製造に関わる一つ又は複数の企業に渡る頑健な変更マネジメントを実行するために推奨する事項を記述する。
- 規制当局による審査と調査の連携 (7章)
 

本ガイドラインでは、規制当局による承認後変更の監視における審査と調査の補完的役割、及び審査担当者と調査担当者間のコミュニケーションにより、本ガイドラインに含まれるツールの利用がいかにより促進されるかについて記述する。
- CMC に関する頻繁に行われる承認後変更に対する体系的なアプローチ (8章)
 

上記のツールに加え、即時又は実施後の届出を利用できる、その他の CMC に関する頻繁に行われる変更に応用する体系的なアプローチの戦略について説明し、求められるデータについて考察する。
- CMC に関する変更の評価を支持する安定性データのアプローチ (9章)
 

本ガイドラインでは、CMC に関する変更をより適時に実施できるようにするため、検証的な安定性試験に対する戦略に関連した、科学及びリスクに基づく更なるアプローチを提供する。

上記のツールと達成のための手法は相補的なものであり、製品ライフサイクルの異なる段階を結び付けることを目的としている。医薬品開発活動の結果、適切な管理戦略が構築され、その要素がエスタブリッシュトコンディションとみなされる。既承認製品の CMC に関する変更は、すべて企業の医薬品品質システムを通じて管理され、また、EC の変更は、規制当局への報告が必要となる。規制の枠組みにより、リスクに応じた報告を行うための CMC に関する承認後変更の分類が規定されていれば、MAH はより進んだ医薬品開発を通じて判明したリスクや得られた知識に基づき、EC の変更に関する変更カテゴリーを提案することができる。また、リスクに基づく変更カテゴリーを含む規制の枠組みにより、承認後変更管理実施計画書の使用が促され、それによって EC に関する将来の変更の計画に予測可能性がもたらされる。製品ライフサイクルマネジメントの文書は、MAH が CMC に関する承認後変更のマネジメントをどのように行う計画であるかを規制当局に明確に伝える要約文書である。本ガイドラインに示すツールや達成のための手法は、規制当局による審査と調査の連携を変えるものではない。しかし、規制当局による本ガイドラインの実装には、審査担当者や調査担当者の協力及びコミュニケーションが必要である。本ガイドラインでは、既承認製品の特定の CMC に関する変更を規制当局による事前の審査及び承認を必要とせずに行える、CMC に関する頻繁に行われる承認後変更に対する体系的なアプローチについて

示す。最後に、本ガイドラインでは、CMCに関する変更の評価を支持する安定性データのアプローチ、すなわち、以前に承認された保存条件や有効期間を確認するための安定性試験の実施について説明する。

## 2. CMCに関する承認後変更の分類

医薬品の品質、安全性及び安定供給の観点から、CMCに関する変更の適時かつ効率的な実施を可能とする規制の仕組みが重要である。CMCに関する変更には、企業と規制当局間のコミュニケーションが必要になる可能性のある変更の範囲がある。CMCに関する変更には、製品品質、安全性及び有効性に関して潜在的リスクが低いものから高いものまでである。企業及び規制当局の資源を効率的に利用するためには、規制当局とのコミュニケーションの要件を、リスクに基づいて明確に分類することが重要である。

このような規制の枠組みでは、規制当局とのコミュニケーションが必要となる医薬品の製品ライフサイクルの商業生産段階のCMCに関する変更の種類が、製剤の製品品質に対する好ましくない影響が認められる可能性を考慮に入れて分類される。規制当局とのコミュニケーションの分類、変更を支持するために必要とされる情報/資料及び評価期間は、その潜在的リスクに相応する。また潜在的なリスクに応じて、調査が必要となる場合がある。

規制当局は、(a) 規制当局の事前承認が必要な変更、(b) 規制当局への届出が必要な変更、又は (c) 企業内での記録のみでよい変更、に対するリスクに基づく規制手続きと、変更に際して必要とされる情報、及び該当する場合は判断に必要な期間を含めた枠組みを利用することが推奨される。このような枠組みには、以下の規制当局とのコミュニケーションの分類が、それぞれ1つ以上含まれる。

- **事前承認**：特定の変更は、変更前に規制当局による審査及び承認が必要となりうるリスクがあると考えられる。このような変更では、MAHは規制当局に対して適切な詳細を記載した申請を行うことが求められる。
- **届出**：特定の低～中リスクの変更については、事前承認は必要ないと判断され、通常、変更の根拠として求められる情報はより少なくなる。このような変更は、各地域の要件に従って、変更実施の前又は後の定められた期間内に正式な届出として規制当局に伝えられる。事前承認は必要ないものの、規制当局が適時に認識する必要があると考えられる変更の場合、即時の届出の仕組みが有用である。

また、規制当局への報告が必要ない変更については、PQS内のみで管理、記録される。ただし、定期的な又は別の調査で確認されることがある。

承認後変更のリスクに基づく分類の仕組みの調和又は収束は、本ガイドラインの目的を達成するための重要なステップとして推奨される。このような仕組みを利用することにより、規制に本質的で有益な柔軟性と、以下のような規制上の付加的な機会を支持する枠組み



がもたらされる。

- 薬事手続きの軽減を目的として、要求の範囲及び届出の分類を提示することにより、本ガイドラインに記述されたツール及び達成のための手法の利用が促進される。
- ある基準／条件を満たし、各地域のガイダンスに定められている変更を裏付けるために必要とされる文書を提出できる場合に、要求／届出に関してより低い分類を利用することができる。変更に際して規制当局による調査が必要な場合、より低い分類の利用はできないことがある。
- 他の地域の変更カテゴリーと同じ又は類似のものに可能な限り近づけるための選択肢を提供する。

リスクに基づく分類の仕組みは、原則を規制に取り込むとともに、さらなる詳細はガイダンスに取り込むことで構築されるであろう。それにより、科学及び技術の進歩に応じて要件を柔軟に修正することができる。リスクに基づく分類の仕組みの例については、承認された製品の変更に関する ICH 加盟地域の現行の規制やガイダンス、及び WHO のガイドラインやガイダンスを参照のこと。

### 3. エスタブリッシュトコンディション

#### 3.1. 序論

本ガイドラインでは、承認申請において製品品質を保証するために必要と考えられ、したがって承認後に変更される場合には薬事手続きが必要となる要素について規定する調和したアプローチを確立する。本ガイドラインでは、これらの要素を「製造及び管理に関するエスタブリッシュトコンディション」（本ガイドラインでは以下 EC とする）と定義する。

#### 3.2. 薬事手続きにおける EC

##### 3.2.1. EC の定義

EC とは、製品品質を保証するために必要と考えられる法的拘束力のある情報である。したがって、EC のいかなる変更も薬事手続きを必要とする。

##### 3.2.2. 規制当局への提出資料における EC

本章では、EC 及びその変更カテゴリーを特定する際に使用できる科学及びリスクに基づくアプローチについて説明する。地域の法的枠組みやそれを補う規制及びガイダンスにより、EC 及びその変更カテゴリーを特定することや、本章で説明する科学及びリスクに基づくアプローチを検討することができるようになる。

あらゆる規制当局への提出資料には、EC と参考情報の両方が含まれる。参考情報は EC とはみなされないが、規制当局に対して開発及び製造に関する適度に詳細な情報を伝える

ために提供される。製品ライフサイクルを通じて得られた知識（化学薬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の原薬や製剤の開発及び特性解析を含む）が、CMCの要素のうちECにあたる要素と参考情報にあたる要素を特定する根拠となる。

MAHは、CMCの要素のうちECと考える要素と参考情報と考える要素を明確に特定すべきである。ECの根拠は、CTDの適切なモジュールに記載する。

同様に、ECの変更に関連する変更カテゴリーの根拠についても、CTDの適切なモジュールに記載すべきである。規制当局は、確立された科学的なガイドラインに準じてECを評価する。適切であれば、規制当局は第2章に示した原則に沿ってEC及び関連する変更カテゴリーを承認する。

EC及び参考情報を記載する提出資料の項に関する詳しい情報については、別添1を参照のこと。規制要件により規定されていない限り、製品に関するECを特定することは必須ではない。

MAHがMAAの際に規制当局へデータ又は情報を提供するために決めたCMCに関する薬事上のコミットメント（安定性、CMCに関する承認後のコミットメント及びその他のコミットメント等）とECを混同すべきではない。本ガイドラインでは、そのような情報は、参考情報とみなす。CMCに関する薬事上のコミットメントの変更については、各地域における現行の規制及びガイダンスに従い管理される。

### 3.2.3. ECの特定

本項では、製造工程及び分析法のECを特定するためのアプローチについて概説する。その他のEC（容器及び施栓系の性能、コンビネーション製品の医療機器部分の要素等）にも同様のアプローチを使用することができるが、申請者はその根拠を示して、規制当局に承認される必要がある。

ECの範囲は、企業による開発手法、製品及び製造工程の理解並びに製品品質に対する潜在的风险によって異なる。ECの特定、提案するECの変更カテゴリー及びECとしなかった事項について、支持する適切な根拠が示されるべきである。

#### 3.2.3.1. 製造工程のECの特定

管理戦略は、要求される品質の製品が一貫して生産されることを保証するために策定される（ICH Q8 (R2)）。管理戦略とは、製品及び製造工程に対する現状の理解から導かれる、製造工程の稼働性能及び製品品質を保証する計画された管理の一式である。この管理には、原薬及び製剤の原材料及び構成資材に関連するパラメータ及び特性、設備及び装置の運転条件、工程内管理、最終製品の規格並びにモニタリング及び管理に関する方法及び頻度を含めることができる（ICH Q10）。

製造工程のECは、製品及び製造工程の理解に基づき、管理戦略の関連する要素をすべて考慮して特定すべきである。単位操作及びステップの順序に加え、全体の管理戦略を考慮し、

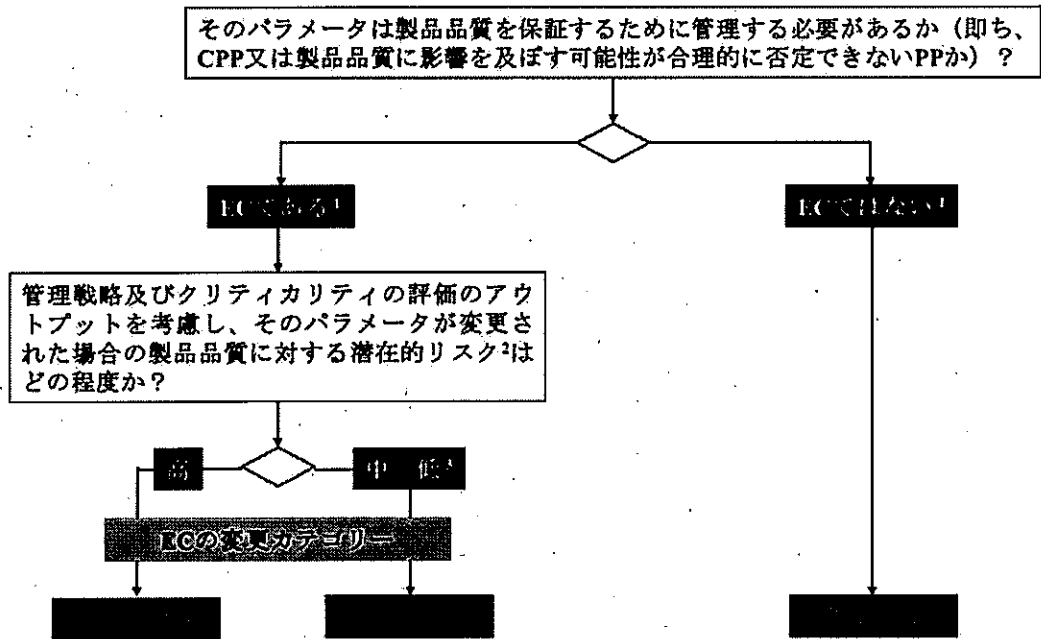
妥当性を示して提案すべき製造工程の EC は、製品品質を保証するために必要なインプット（工程パラメータ、物質特性等）及びアウトプット（工程内管理が含まれることもある）である。

要求される品質の製品が製造されることを保証するために管理を要する工程パラメータは EC とみなすべきである。これらの EC は、初期のリスクアセスメントや、実施された試験から得られた知識、既存の知識及び工程パラメータが製品品質に及ぼし得る影響の程度を特定するクリティカリティの評価を利用することによって特定される。クリティカリティの評価では、危害の重大性や、予測される EC の変動が検討された範囲に十分含まれていたかを考慮すべきである。CPP や、製品品質に影響を及ぼす可能性が合理的に否定できないその他の工程パラメータは、EC とする必要がある。

EC が特定できたら、全体の管理戦略を考慮した、EC の変更に伴う製品品質に対する潜在的リスクの更なる評価に基づいて EC の変更カテゴリーを判断する。潜在的リスクの評価は、ICH Q9 に示されているリスクマネジメント活動から導き出される。リスクアセスメントのアウトプットには、製品品質に対するリスクが高リスクから低リスクにわたる製造工程の EC の変更が含まれる可能性がある。変更カテゴリーは、リスクのレベルに基づいて特定すべきである。EC の変更による潜在的リスク及び対応する変更カテゴリーについて、根拠を示すべきである。

上記の EC 及び変更カテゴリーを特定するための段階的アプローチを図解したディシジョンツリーを図 1 に示す。このディシジョンツリーに示す原則は、製造工程や管理戦略のその他の部分（インプットとなる物質特性、装置、工程内管理に関連する要素等）及び関連する変更カテゴリーの特定にも応用できる。

図 1 製造工程パラメータの EC 及び関連する変更カテゴリーを特定するためのディシジョンツリー



1. ECであるパラメータとECではないパラメータについて、適切な根拠を示すことが求められる
2. ICH Q9に示されているツール及び概念を用いた、品質に対するリスクアセスメント
3. 企業が提案した中リスクの変更について、事前承認が必要と規制当局が判断する場合もある
4. 変更カテゴリーに関するさらなる指針については2章を、変更のマネジメントや承認された申請の維持に関する役割及び責任については3.3項を参照

ECの詳細及び関連する変更カテゴリーは、企業が製品及び製造工程の理解からの知識(すなわち、製品ライフサイクルを通じて蓄積された開発及び経験)を製品品質に対するリスクの管理にどの程度応用できるかによって決まってくる。製造工程の EC を特定する際には、さまざまな手法を単独で又は組み合わせて使用することができる。そうした手法には以下のようなものがあるが、これらに限定されない：

- 以下を含むパラメータに基づく手法：
  - インプットと結果として得られる品質特性の関係について限られた理解しか得られていない場合に取りられる最小限の<sup>2</sup>手法 (minimal approach) では、多くのインプット (工程パラメータ、物質特性等) 及びアウトプット (工程内試験を含む) が組み込まれる。
  - より進んだ手法 (enhanced approach) では、インプットと製品品質特性の相互作用とそれに応じた管理戦略に関する理解が深まり、最も重要なインプット及びそれに伴うアウトプットに重点を置いた EC の特定を適切に行うことが可能となる。

<sup>2</sup> ICH Q11 では「従来の (traditional) 」手法とも呼ばれている。

- 性能に基づく手法 (performance-based approach) では、工程のインプット (工程パラメータ、物質特性等) よりも、主に工程のアウトプット (特性、測定値、反応等) の管理に重点を置いて EC を特定することができる。これは、より進んだ手法から得られた知識、豊富なデータが得られる環境及びより進んだ管理戦略 (モデル、プロセス解析工学 (PAT) 等) によって可能となる。例えば、関連する特性のインラインモニタリングが設けられている製造工程ステップや、その工程ステップの関連する目標を達成するためにフィードバック管理又は最適化アルゴリズムが設けられている製造工程ステップに対して、性能に基づく手法を検討することができる。この手法を検討する場合は、製品品質に影響を及ぼす可能性のあるすべての関連するパラメータ及び物質特性がモニタリングされること、また、安定した工程を保証するために使用する装置の適格性が保持されるようにすることが重要である。なお、より進んだ管理戦略が使用されるようになると、特定の工程パラメータを EC とする必要がなくなる場合があるため、図 1 に示したディビジョンツリーの要素がすべて適用されるとは限らない。

本ガイドラインの利用が、MAA における製造工程に関する記載が減ることにつながるべきではない。CTD のモジュール 3 には、製造工程パラメータの EC の特定に使用する手法に関わらず、製造工程を明確に理解できるよう適切に詳細が記載された製造工程に関する説明を記載することが求められる。製造工程の記載には、特定された EC だけでなく参考情報も含める。EC 及び関連する変更カテゴリーの決定の一助として、製品固有の承認後変更活動 (変更後モニタリング等) に関する情報を参考情報として提供してもよい。クリティシティ及びリスクは、製品のライフサイクルを通じて定期的に再検討し (ICH Q10 の要件に従う)、得られた知識に基づいて EC 及び変更カテゴリーを更新すべきである。

変更を実施する際には、MAH は別添 2 に従って、計画した変更の影響、同時に他の変更が計画されているか否か、及び当初提案した変更カテゴリーを変更する必要性について、検討するべきである。

本ガイドラインは、通常作業中の不適合に基づいて、製造工程の EC に関する規制当局への申請要件を追加するものではない。製造工程に関連する EC への不適合については、GMP 規制 (すなわち、逸脱/不適合の取扱い手順) に従って対処すべきである。

### 3.2.3.2. 分析法の EC の特定

製造工程の EC における原則と同様に、分析法に関する EC にも分析法の性能を保証する要素を含めるべきである。EC の範囲及びそれらの変更カテゴリーは、分析法のパラメータと性能の関係に関する理解度、分析法の複雑さ及び管理戦略により異なる可能性がある。EC の特定及びリスクマネジメントに基づく EC の変更に対する変更カテゴリーの特定を裏付ける根拠を示すべきである。

分析法の EC の特定には、分析技術や開発手法の進歩等に伴い、さまざまな手法を使用す

ることができる。そうした手法には以下のようなものが含まれるが、これらに限定されない：

- 開発段階で実施された検討が限定的である場合、分析法の性能を確保するための管理幅が狭くなる可能性がある。そのような場合は、EC の範囲が広くなり、固定及び/又は厳格な条件が設定されることになる。
- 理解が深まっている場合は、分析法の性能を確保するための管理幅が広がり、それによって EC を減らして、分析法の性能に重点を置いたものにする（分析法パラメータの設定値ではなく許容範囲や性能基準を EC とする等）ができる。

本ガイドラインの利用が、MAA における分析法に関する記載が減ることにつながるべきではない。CTD のモジュール 3 には、分析法の EC の特定に使用する手法に関わらず、分析法を明確に理解できるよう、適切に詳細が記載された分析法に関する説明を記載することが求められる。分析法の記載には、特定された EC だけでなく参考情報も含める。

#### 3.2.4. EC の変更

製品ライフサイクルを通じて得られた知識の結果（製造実績、新たな技術の導入、管理戦略の変更等）により、承認された EC を変更することが必要な場合がある。

MAH が承認された EC を変更する場合や、承認された EC に関連する変更カテゴリーを変更する場合には、以下の選択肢がある：

- 承認された EC の変更案とその妥当性を説明した、承認後の規制当局への適切な薬事手続き。妥当性の説明には、バリデーションデータやロット分析等の情報が含まれる。
- MAA 又は承認後の薬事手続きとして、EC 又は変更カテゴリーの変更、並びに当該変更の妥当性及び報告方法について記載された PACMP の申請。
- 適切な場合は、認められた承認後の薬事上のコミットメントの利用。

#### 3.3. 役割と責任

承認された製造販売承認申請に関するすべての変更のマネジメント及び維持管理は、MAH の責任である。MAH と製造に関与する組織の間には、製造販売承認が維持され、現在の製造実態が反映され、また、変更が関連する施設全体で適切に実施されることを確実にするために、情報を共有及び利用する共同の責任がある。製造販売承認の維持管理は、各地域の要件に従うべきである。MAH と製造に関与する組織の相互連携については、6 章を参照のこと。

MAA で引用された資料（Type II ドラッグマスターファイル、原薬マスターファイル等）

に関して、引用された資料の所有者は、自身の資料を引用している MAH に EC の変更を連絡する責任がある。それにより、MAH はその変更の影響を評価し、必要に応じて、また、各地域の要件に従って、承認された MAA の EC に関連する変更を報告することができる。

EC の承認及び EC の承認後変更の承認は、規制当局の責任である。

#### 4. 承認後変更管理実施計画書 (PACMP)

##### 4.1. PACMP の定義

PACMP は、承認された実施計画書が MAH と規制当局の間の合意をもたらすため、変更の実施に必要な要件と検討に関する、予測性及び透明性をもたらす規制のツールである。実施計画書には、MAH が製品ライフサイクルの商業生産段階で実施しようとする CMC に関する変更、提案する変更による影響の評価を含む変更の準備及び検証方法、並びに各地域の規制及びガイダンスに沿って提案する変更カテゴリー（すなわち、承認された PACMP が無い場合に比べて低い変更カテゴリー及び／又は短い審査期間）を記載する。また、PACMP では、満たす必要がある具体的な条件及び判定基準も特定する。PACMP は、1 つの製品に対する 1 つ又は複数の変更、又は複数の製品に適用される 1 つ又は複数の変更を利用することができる（4.5 項参照）。PACMP は、初回の MAA と共に提出しても、後から別途提出してもよく、また、EC の事前の特定の有無によらず提案することができる。PACMP は規制当局の承認を得る必要がある。変更を実施するためには、実施計画書に示された条件及び判定基準が満たされる必要があり、事前に合意した方法で結果を規制当局に伝える必要がある。

PACMP では、変更の複雑さに応じた詳細さで変更を記載するべきである。PACMP が承認された場合は、提案したアプローチ及び管理戦略の妥当性を変更の実施前に確認することが期待される。例えば、実施計画書の承認後に新たな情報が得られた場合、MAH は変更の実施前に、初回の PACMP 申請時に示したリスクアセスメントを再検討し、計画している変更に関するリスクアセスメントの結果が依然として妥当であることを確認するべきである。当初提案したリスクアセスメントについて再検討した結果、変更の実施に伴ってリスクが高くなることが示された場合は、以前に承認された変更カテゴリーはもはや適切ではないと考えるべきであり、各地域の現行の規制やガイダンスに従うか、あるいは関連する規制当局に相談すべきである。

MAH は、PACMP のもとで CMC に関する変更を導入する際には必ず、施設が GMP の遵守及び査察／許認可状況の点で、PACMP を承認した規制当局の規制要件を満たしていることを確認する責任がある。

##### 4.2. PACMP の利用

PACMP の利用には、一般的に以下の 2 つのステップが必要となる：

ステップ 1：提案する変更、その根拠、リスクマネジメントの活動、変更の影響を評価す

るために提案する検討及び判定基準、満たす必要があるその他の条件（承認された規格及び試験方法に変更がないことの確認等）、当該変更に対して提案する変更カテゴリー、並びにその他の裏付けとなる情報（次項参照）を記載した実施計画書の申請。PACMP 文書は CTD モジュール 3.2.R に含めることができる<sup>3</sup>。この実施計画書は、実行に先立って、規制当局により審査され、承認される。

ステップ 2：実施計画書に示した試験及び検討が実施される。得られた結果／データが実施計画書にある判定基準を満たしており、その他の条件も満たしている場合、MAH は承認された実施計画書に記載されているカテゴリーに従ってこの情報を規制当局に提出し、適宜規制当局による審査を受ける。変更カテゴリーによって、変更の実施前に規制当局の承認が必要な場合と不要な場合がある。実施計画書にある判定基準及び／又はその他の条件（ステップ 1 参照）を満たさない場合は、このアプローチを利用して変更を実施することはできず、代わりに現行の規制又はガイダンス及び関連する変更カテゴリーに従うべきである。

PACMP のステップ 1 で想定していなかった製造工程又は管理の重要な変更（単位操作の順序の変更等）は、ステップ 2 で実施することはできず、各地域の規制又はガイダンスに従った薬事手続きをするべきである。しかし、行おうとする変更に関連した想定外の工程又は管理の修正が軽微なもので、実施計画書の技術的な原則に影響しない場合は、適切な根拠が示されていれば、通常、適用範囲内とみなされる。

PACMP に記載されるいかなる変更も、患者の安全性、製品品質又は有効性に関するリスクを増やすものであるべきではない。変更の影響を評価するために、有効性、安全性（臨床又は非臨床）又はヒトにおける PK/PD の情報を必要とする CMC に関する変更（一部の処方変更、新規不純物について評価する臨床又は非臨床試験、免疫原性／抗原性の評価等）を PACMP に記載することは適切ではない。

#### 4.3. PACMP の要素

PACMP の作成には、製品開発及び／又は製造経験から得られた製造工程と製品の理解を利用する。PACMP には、一般的に例えば以下の要素を含める：

- 提案する変更及びその妥当性を含む詳細な説明。提案する変更の実施前と実施後の違いを明確に示すべきである（表形式でまとめる等）。
- 初期のリスクアセスメントに基づき作成した、提案する変更の潜在的な影響を評価するために実施する具体的な試験及び検討の一覧：例えば、特性解析、出荷試験、安定性試験（必要な場合、9 章参照）、工程内管理。PACMP には、各試験又は検討の分析法及び提案する判定基準を適切に記載すべきである。
- 認められている管理戦略の適合性又は計画している変更に伴って必要となる管理戦略の変更に関する考察。

<sup>3</sup> 一部の地域では、PACMP が他のモジュールに含まれる。



- 工程の適格性評価のいくつかの段階は、変更の実施前に完了することの確認等、満たす必要があるその他の条件。
- 該当する場合、同一又は類似製品におけるこれまでの経験から得られた参考データ：リスクの低減に役立つ、開発、製造、特性解析、出荷試験及び安定性試験に関するデータ。
- PACMP のステップ 2 に対して提案する変更カテゴリー。
- 適切な場合、変更が製品品質に悪影響を及ぼさないことを継続的に評価し、確認し続けるために、PQS のもとで継続的に検証が行われることの確認。変更の実施後に製品品質に対する影響をモニタリングする必要がある場合は、提案する PACMP を裏付けるため、品質リスクマネジメント活動の概要を提出するべきである。複数の変更を実施する場合には、複数の変更の累積的な影響による潜在的リスク及びそれらの変更の相互関係について、品質リスクマネジメントの活動で取り扱うべきである。

MAH は、提案する変更の適切なリスクアセスメントを実施するために、提案する変更によって影響を受ける事項の適切な科学的知識及び理解を PACMP の中で示すべきである。一般的に、変更が複雑であるほど、製品／製造工程のより深い理解が必要となる。

#### 4.4. 承認された PACMP の変更

試験、検討又は判定基準の差し替えや変更等、既に承認を得た PACMP を変更する場合、提案する変更が製品品質に及ぼす影響を同程度又はそれ以上に評価できるようにするべきであり、通常は届出の形式での規制当局への連絡が必要となる。実施計画書の内容をより大きく変える変更の場合は、規制当局との合意に基づき、実施計画書の変更に関する事前の承認又は新たな実施計画書の申請のいずれかが必要となる。

#### 4.5. PACMP の種類

PACMP にはいくつかの種類がある：

- 1つの製品に対する1つ以上の変更—内容及び実施については、上記及び付属書 ID と 1E を参照のこと。同じ原則を適用し、製品ライフサイクルを通して特定の種類の CMC に関する変更に繰り返し使用できるよう、PACMP を立案することも可能である。実施計画書に特定の 1 つの製品に対する複数の変更について記載する場合は、それら複数の変更の関連性及び 1 つの実施計画書に含めることが適切である根拠を、実施計画書に追加するべきである。
- より適用範囲の広い実施計画書—上記の一般原則が適用される。提案する変更のリスクが製品間で同様となるべきである。アプローチによっては、さらなる検討事項を考慮

するべきである。例えば：

- a. 複数の製品に対して 1 つ以上の変更を実施する場合（同一の容器及び施栓系を使用する複数の製品における栓の変更等）：影響を受けるすべての製品に対して同じリスク低減策が適用されるべきである。
- b. 複数の製品及び複数の施設において 1 つ以上の変更を実施する場合（複数の施設における分析法の変更、複数の製品に関わる製造所の変更等）：影響を受けるすべての製品及び／又は施設に対して同じリスク低減策が適用されるべきである（付属書 IE 参照）。

## 5. 製品ライフサイクルマネジメント (PLCM) の文書

PLCM の文書には、EC、EC 変更時の変更カテゴリー、PACMP（利用する場合）及び承認後の CMC に関するコミットメントを含む、製品ライフサイクルマネジメントに関する計画を記載する。PLCM の文書の目的は、MAH による事前のライフサイクルマネジメントの計画を促し、規制当局による審査や調査の円滑に実施することである。PLCM の文書は、製品のライフサイクルを通じて、必要に応じて更新されるべきである。

### 5.1. PLCM の文書：適用範囲

PLCM の文書は、MAA において EC 及び EC 変更時の変更カテゴリーの情報をまとめたものである。PLCM の文書には、以下に記述する主要な要素、及び MAA に記載されている関連情報への参照を含める（付属書 IF 参照）。MAH が 3 章に記載されるリスクに基づくアプローチにより EC を提案するときには、PLCM の文書の提出が重要である。

PLCM の文書の要素を、以下にまとめる：

- **EC**（3 章参照）：製品の EC を PLCM の文書に記載するべきである。EC の特定及びその妥当性の説明は、CTD の関連する項に記載する。
- **承認された EC を変更するときの変更カテゴリー**（3 章参照）：EC 変更時の変更カテゴリーを PLCM の文書に記載するべきである。変更カテゴリーの詳細な妥当性は、CTD の関連する項に記載する。
- **PACMP**（4 章参照）：1 つ以上の承認後変更の事前のマネジメント及び実施のために提出される PACMP を記載するべきである。
- **承認後の CMC に関するコミットメント**：承認時に MAH と規制当局で合意された、商業生産段階で実施する特定の CMC 開発活動（特定の工程モニタリング、追加試験等）を PLCM の文書に記載するべきである。

### 5.2. PLCM の文書の提出

PLCM の文書は、初回の MAA 時、又は市販製剤の EC（3 章）を特定する薬事手続きを行

う際に提出する。

### 5.3. PLCM の文書の維持管理

CMC に関する承認後変更の薬事手続き時には、更新した PLCM の文書を含めるべきである。最新の PLCM の文書には、EC の変更及びその他の関連要素（変更カテゴリー、コミットメント、PACMP）を記載する。PLCM の文書の改訂履歴の維持管理については、MAH は各地域の要件に従う必要がある。

### 5.4. PLCM の文書の様式及び記載箇所

5.1 項に記載した PLCM のいくつかの要素は表形式での記載が推奨されるが、他の適切な形式を使用することもできる。PLCM に用いる表形式の例は、付属書 IF を参照のこと。

PLCM の文書は、CTD モジュール 3.2.R に記載する<sup>4</sup>。

## 6. 医薬品品質システム (PQS) 及び変更マネジメント

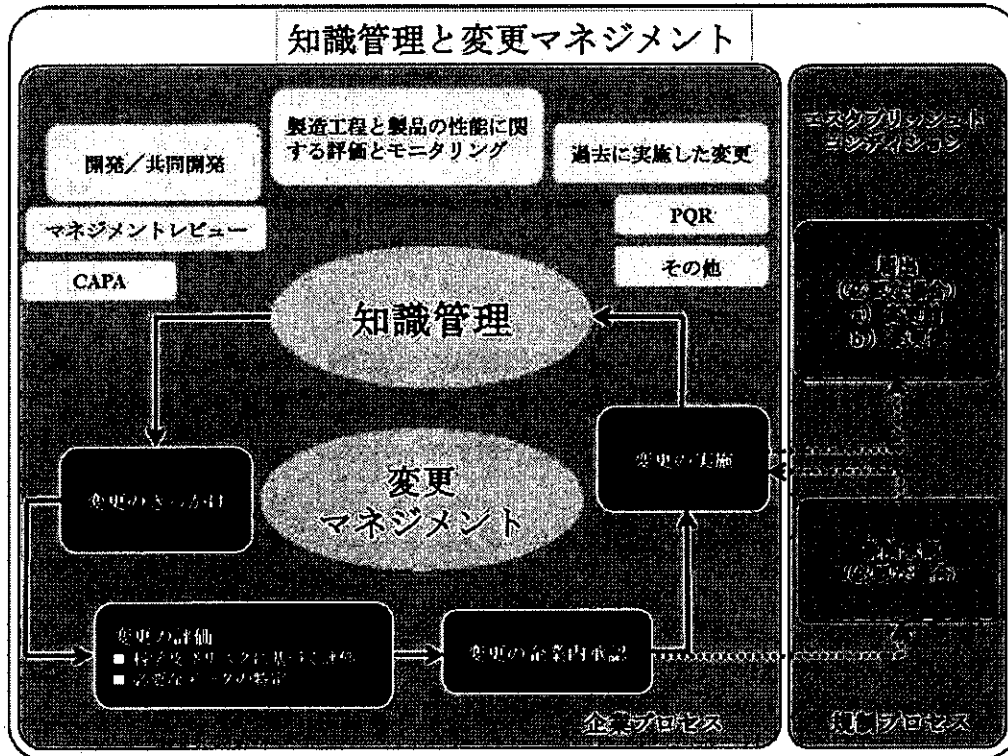
### 6.1. PQS の全般的事項

ICH Q10 で記述され、申請書を提出した地域の GMP の要求事項を遵守した実効的な PQS は、サプライチェーン全体を通して、また、製品ライフサイクルを通して、本ガイドラインに記述されている手法を使うことを支持するために必要である。それは、知識管理によって可能となる適切な変更マネジメント、及びマネジメントレビューを含む。その原則は、別添 2 に詳述されている。図 2 は、知識管理、変更マネジメント、及び EC に関連する規制プロセスの関係を示している。

---

<sup>4</sup> 一部の地域では、PLCM がモジュール 1 に含まれる。

図2 知識管理と変更マネジメントプロセスの関係



実効的な PQS を維持することは、企業（関連する製造所及び MAH）の責任である。本ガイドラインでは、企業が本ガイドラインの原則を使用する前に PQS の実践状況を評価する、規制当局による特別な調査の実施は求めていない。ただし、提出された MAA 及び監視に関連する調査は、各地域の規制要件で予定される通り継続する。

規制への対応を要しない不備事項を解決するまでの間は、製造所は、一般的に GMP に適合していると考えられることができると理解されている。そうした不備事項が、PQS の変更マネジメントの実効性に影響を与える場合、本ガイドラインに示された柔軟な対応を取ることが制限されることがある。

## 6.2. サプライチェーンと製品ライフサイクルにおける変更マネジメント

サプライチェーンは、多くの利害関係者（製造販売業者、研究開発部門、製造部門、CMO、供給業者等）を含む。これらの利害関係者は、製品ライフサイクルを通して、実効的に知識を利用し、変更をマネジメントするために、相互に関わることが重要である。

企業は複数の組織（内部及び外部）間で、情報伝達及び PQS の相互連携を管理しなければならない。そのため、（外部委託か否かに関わらず）複数の施設に渡る頑健な変更マネジメントを実施する必要がある。本ガイドラインに示すアプローチを支持するために、別添 2

に示す変更管理の原則とともに、以下の変更マネジメント活動を考慮すべきである：

- EC の変更は、MAH と規制当局間及び MAH と製造に関わる一連の組織間で、適時、情報共有されるべきである。
- 情報共有の適時性は、EC に関連する変更の影響度により決まる。また、製品ライフサイクルにわたり、変更を認識しておく必要がある又は実施する必要がある組織間で情報共有すべきである。
- 製造工程の知識及び継続的改善が変更を後押しする。例えば、CMO は、管理及び製品の恒常性を大きく向上させる製造工程の改善を提案できる立場にある。これらのデータは EC 及び関連する PLCM の文書の変更に活用することができる。出荷判定を担う組織は、すべての関連する変更を認識しておくべきであり、また必要に応じて、変更の意思決定に関わる。
- MAA の変更及び GMP に関連する課題事項の情報共有の仕組みを、CMO との契約書を含め、関連文書に規定するべきである。
- サプライチェーンにおける PQS の深刻な欠陥は、本ガイドラインのツールを使用する能力に影響を及ぼすであろう。したがって、企業はそれらの欠陥を、影響を受ける規制当局へ伝達すべきである。

## 7. 規制当局による審査と調査の連携

規制当局による審査と調査は互いに補完的な関係にあり、本ガイドラインによってその基本的な役割が変わることはない。それでも、審査担当者と調査担当者間の実効的な情報伝達は、製品ライフサイクルマネジメントにおける規制当局の監視を円滑なものにできる。

調査又は審査の活動を通して得られた知識及び情報を共有する適切な仕組みは、必要な情報を利用することを促進させることを可能とし、また、増大している MAH による申請手続きの負荷を緩和させることができる。例えば、製品ライフサイクルマネジメントにおける規制当局による継続中の監視を支持するために、調査の結論は、審査担当者に公開すべきであり、また、該当する場合は、最新の PLCM の文書を調査担当者に公開すべきである。そのことにより、調査担当者は、PLCM の要素の現時点での承認状況を把握する。

各地域の規制当局間でも、該当する 2 者間／多者間の協定文書に基づきコミュニケーションを行うことが推奨される。例えば、本ガイドラインに記載されている手法を使うことに影響を与えるような、企業の PQS の重大な欠陥について情報共有することが推奨される。

## 8. CMC に関する頻繁に行われる承認後変更に対する体系的なアプローチ

本ガイドラインに示した他のツールに加え、製造販売承認において EC 及び関連する変更カテゴリーを特定しなかった製品について、特定の CMC に関する変更を実施するための簡略化したアプローチが必要である。本章では、CMC に関する頻繁に行われる変更に対する

体系的なアプローチの戦略について説明し、CMC に関する変更に対するデータ要件（安定性試験等）について記述する。

CMC に関する頻繁に行われる変更に対する体系的なアプローチの戦略は、付属書 II に記載されている分析法の変更に対するアプローチの説明で例示されている。スケール、包装等のその他の CMC に関する頻繁に行われる変更にも、同様の体系的なアプローチを開発し、適用することができる。これらのアプローチは、以下の条件が存在する場合に適用できる：

- 企業における PQS の変更マネジメントのプロセスが実効的であり、かつ 6 章に示した内容を遵守しており、適切なリスクマネジメントシステムが組み込まれている。
- 付属書 II に示されている体系的なアプローチで、適用範囲及び手順（適宜、得べきデータ及び満たすべき基準を含む）について記述する。体系的なアプローチの一環として、関連する国際的に合意された基準及び／又は規制ガイドラインの要件の遵守を規定してもよい。

このアプローチに従い、すべての基準を満たした場合、適切な場合は、関連する規制当局への即時又は実施後の届出により変更を実施することができる。付属書 II に示されている柔軟な対応は、すべての地域であらゆる状況において可能なわけではない。一部の変更については、各地域のガイダンスに規定されている通りに事前承認を得る必要がある。

#### 9. CMC に関する変更の評価を支持する安定性データのアプローチ

承認後変更の裏付けとして規制当局への提出が必要なデータは、各地域の規制及びガイダンスにより定められる。本ガイドラインでは、変更をより適時に申請、承認及び実施できるよう、承認後変更を支持する安定性を確認するための試験を策定するために使用できる、追加の科学及びリスクに基づくアプローチを記述する。このようなアプローチは、PACMP の中に含めることができる（付属書 ID 及び IE 参照）。

ICH Q1A (R2) で推奨されている、新規の販売されていない原薬／製剤の有効期間及び保存条件を確立することを目的とする正式な安定性試験とは異なり、CMC に関する承認後変更を支持する安定性試験が必要な場合、その目的は、既に承認されている有効期間及び保存条件を確認することである。このような安定性試験の適用範囲及び計画は、承認後に得られた製剤及び原薬の知識及び経験により決まる。このような試験の計画に対するアプローチは、その根拠が適切に説明されるべきであり、以下の内容が含まれる：

- リスクアセスメント及び過去に得られたデータに基づき、対象とする CMC に関する変更に対して、安定性に関わる品質特性及び有効期間に影響を与える特性を特定する。
- 適切な手法により対象とする変更の影響を評価する。これには以下の内容を含む：

- 代表的な試料（実生産スケールではなく、パイロットスケール又は実験室スケールでも可能）を用いた原薬及び／又は製剤の加速試験及び／又は苛酷試験
- 変更前後の代表的な試料を比較する試験
- 既存の安定性試験を含む関連データの統計学的評価
- 分解予測モデル及びその他の経験的モデル又は基本原理モデル
- 関連する企業の知識及び科学文献を含む過去の知識の利用
- 変更に関する規制当局への提出資料の一部としてデータを提出する代わりに、承認後に実施する安定性を確認するための試験の利用

該当する場合は、変更後のロットを用いた長期保存試験の開始又は継続中の長期保存試験の完了のコミットメントにより、CMCに関する変更を実施した後も、承認された有効期間及び保存条件が引き続き適用可能であることを保証することができる。

## 10. 用語集

用語	定義
CAPA	是正措置及び予防措置 不適合の調査、理解及び是正を行うと同時に、不適合の発生を防止することを目的とするシステム
CMO	受託製造業者
CPP	重要工程パラメータ 工程パラメータのうち、その変動が重要品質特性に影響を及ぼすもの、したがって、その工程で要求される品質が得られることを保証するためにモニタリングや管理を要するもの（Q8（R2））
CQA	重要品質特性 要求される製品品質を保証するため、適切な限度内、範囲内、分布内であるべき物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質（Q8（R2））
CTD	コモン・テクニカル・ドキュメント
企業	関連する製造サイト及びMAH
EC	エスタブリッシュトコンディション
MAA	製造販売承認申請
MAH	製造販売業者
届出	実施前の承認を必要としない、承認されたECの変更に関する報告
PACMP	承認後変更管理実施計画書
PLCM	製品ライフサイクルマネジメント

用語	定義
CMCに関する承認後のコミットメント	製造販売業者が公約した、商業生産段階で実施する CMC に関する活動
事前承認	実施前に規制当局による審査及び承認を必要とする、承認された EC の変更
PQR	製品品質の照査 工程の恒常性の確認、トレンドの特定、並びに製品及び製造工程の改善策の特定を目的とする、医薬品の有効成分（原薬：API）又は製剤の定期的な照査
PQS	医薬品品質システム
QRM	品質リスクマネジメント
申請	事前承認又は届出されうる EC の変更に関する規制当局とのコミュニケーション

## 11. 参照文献

ICH M4: The CTD -- Quality

ICH Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products

ICH Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology

ICH Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process

ICH Q8(R2) Pharmaceutical Development

ICH Q9 Quality Risk Management

ICH Q10 Pharmaceutical Quality System

ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances

ICH Q8, Q9, and Q10 Questions and Answers

ICH Q8, Q9, & Q10 Questions and Answers -- Appendix: Q&As from Training Sessions (Q8, Q9, & Q10 Points to Consider)



## 別添 1 : EC が含まれる CTD の項

### 注釈 :

- この表は製品の EC を網羅しているわけではない。この表の目的は、EC を構成する製造及び管理の要素並びにそれらの CTD での記載箇所について一般的な指針を提供することである。
- 白色の行は、通常、EC が含まれる CTD の項を示す。灰色の行は、通常、参考情報が含まれる CTD の項を示す。
- EC が含まれる CTD の項には参考情報の要素も含まれる。
- コンビネーション製品の医療機器の情報については、製品の設計及び地域によって CTD での記載箇所又は内容が変わることがある。

CTD の項	項目名	エスタブリッシュメントコンディション—一般的リストと注釈
3.2.S	原薬	
3.2.S.1	一般情報	
3.2.S.1.1	名称	原薬の名称、構造
3.2.S.1.2	構造	
3.2.S.1.3	一般特性	参考情報
3.2.S.2	製造	
3.2.S.2.1	製造業者	原薬の製造施設 (試験を含む)
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	製造工程における個々の単位操作及びその順序 個々の単位操作におけるインプット (工程パラメータ及び物質特性) 及びアウトプットに関する EC の詳細さについては、3 章 3.2.3.1 項「製造工程の EC の特定」を参照
3.2.S.2.3	原材料の管理	出発物質の規格 (試験項目、分析法の要素及び判定基準) 原材料/試薬/溶媒の重要な管理 原料の起源 (細胞やシードの起源、原材料等) 及び生物由来の重要な原料の管理 マスター/ワーキング・セルバンク、マスター/ワーキング・シードロット等の作製及び管理 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品に適用される)

CTD の項	項目名	エスタブリッシュメントコンディション—般的リストと注釈
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	重要工程及び重要中間体の規格及び試験方法（試験項目、分析法の要素、判定基準等）、重要中間体の保存条件を含む場合がある
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション/ プロセス評価	参考情報
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	参考情報
3.2.S.3	特性	参考情報
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	参考情報
3.2.S.3.2	不純物	
3.2.S.4	原薬の管理	
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	原薬の規格及び試験方法 規格及び試験方法における各品質特性に関する <ul style="list-style-type: none"> <li>• 試験法</li> <li>• 判定基準</li> </ul>
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	3章 3.2.3.2 項「 <i>分析法のECの特定</i> 」を参照
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	参考情報
3.2.S.4.4	ロット分析	参考情報
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	参考情報
3.2.S.5	標準品又は標準物質	標準品又は標準物質の規格（試験項目、必要に応じて分析法の要素、判定基準等）
3.2.S.6	容器及び施栓系	構成する各素材及び規格
3.2.S.7	安定性	
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	原薬の保存条件及び有効期間（又は化学薬品のリテスト期間）
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	参考情報（3章 3.2.2 項も参照）
3.2.S.7.3	安定性データ	参考情報
3.2.P	製剤	

CTD の項	項目名	エスタブリッシュメントコンディション—一般的リストと注釈
3.2.P.1	製剤及び処方	製剤の定性的及び定量的な成分及び分量
3.2.P.2	製剤開発の経緯	参考情報
3.2.P.2.1	製剤成分	
3.2.P.2.2	製剤	
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	
3.3.P.2.6	溶解液や使用時の容器/用具との適合性	
3.2.P.3	製造	
3.2.P.3.1	製造者	製剤の製造施設（試験、一次及び二次包装、医薬品と医療機器のコンビネーション製品の組立てを含む）
3.2.P.3.2	製造処方	製剤の製造処方（定性的及び定量的）
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	製造工程における個々の単位操作及びその順序 個々の単位操作におけるインプット（工程パラメータ及び物質特性）及びアウトプットに関する EC の詳細さについては、3章 3.2.3.1 項「製造工程の EC の特定」を参照
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	重要工程及び重要中間体の規格及び試験方法（試験項目、分析法の要素、判定基準等）、重要中間体の保存条件を含む場合がある
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	参考情報
3.2.P.4	添加剤の管理	
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	添加剤の規格及び試験方法 規格及び試験方法における各品質特性に関する <ul style="list-style-type: none"> <li>• 試験法</li> <li>• 判定基準</li> </ul> 又は、該当する場合は、 薬局方の各条の参照

CTD の項	項目名	エスタブリッシュメントコンディション—一般的リストと注釈
3.2.P.4.2	試験方法 (分析方法)	薬局方の各条の参照、薬局方がない場合は、3章 3.2.3.2 項「 <i>分析法の EC の特定</i> 」を参照
3.2.P.4.3	試験方法 (分析方法) のバリデーション	参考情報
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	参考情報
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	添加剤の起源及び管理
3.2.P.4.6	新規添加剤	(新規添加剤の規格及び試験方法が 3.2.P.4.1 に記載されていない場合) 新規添加剤の規格及び試験方法 規格及び試験方法における各品質特性に関する <ul style="list-style-type: none"> <li>• 試験法</li> <li>• 判定基準</li> </ul>
3.2.P.5	製剤の管理	
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	製剤の規格及び試験方法 規格及び試験方法における各品質特性に関する <ul style="list-style-type: none"> <li>• 試験法</li> <li>• 判定基準</li> </ul>
3.2.P.5.2	試験方法 (分析方法)	3章 3.2.3.2 項「 <i>分析法の EC の特定</i> 」を参照
3.2.P.5.3	試験方法 (分析方法) のバリデーション	参考情報
3.2.P.5.4	ロット分析	参考情報
3.2.P.5.5	不純物の特性	
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	
3.2.P.6	標準品又は標準物質	標準品又は標準物質の規格 (試験項目、必要に応じて分析法の要素、判定基準等)
3.2.P.7	容器及び施栓系	容器及び施栓系の素材並びに規格 適用される場合、一次容器施栓系の供給業者/製造業者
3.2.P.8	安定性	
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	製剤の保存条件及び有効期間

CTDの項	項目名	エスタブリッシュメントコンディション—一般的リストと注釈
		適用される場合、使用時の保存条件及び有効期間
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	参考情報（3章3.2.2項も参照）
3.2.P.8.3	安定性データ	参考情報
3.2.A	その他	
3.2.A.1	製造施設及び設備	各地域の規制及びガイダンスを適用
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	参考情報（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品に適用される）
3.2.A.3	新規添加剤	参考情報
3.2.R	各種の要求資料	
	非該当	各地域の規制及びガイダンスを適用

## 別添 2：変更マネジメントの原則

実効的な変更マネジメントシステムは、ICH Q10 の基本的な要件を満たし、本ガイドラインの原則を支持するものである。この実効的な変更マネジメントシステムについて、以下に記述する。

1. 製品の性能又は製造工程の頑健性の向上を含む変更のきっかけを捉える。
2. 変更の適用範囲と、関連する製造販売承認における EC 及び EC ではない要素への影響を含めた製造工程及び管理戦略に関わるあらゆる側面への影響について、十分に理解する。
3. 製造工程の稼働性能及び製品品質に関する既存の知識を活用する。
4. 予定された変更を実施しない場合の潜在的な影響の検討を含め、予定された変更に関する科学に基づくリスクマネジメント及びリスク分類を行う。
5. 変更の裏付けに必要なデータ（現存の及び／又は新たに得る必要がある）を決定する。それに応じて、評価方法、判定基準、また必要であれば、変更実施後の製造工程の稼働性能及び／又は製品品質のモニタリングについて記載した実施計画書を作成する。
6. 必要な場合、適切な資料を規制当局に提出する。
7. 定められている変更管理手順に従って、適切な関係者により予定する変更の適否を判定する。適切な関係者としては、製造部門、品質部門、薬事部門に所属する者が含まれるが、これらに限定されない。
8. 以下に基づき、変更を実施する。
  - a. 実施されている変更が、関連する検討計画書、PLCM の文書又は PACMP に引き続き準じていることを確認する
  - b. 変更の目的及び判定基準を満たしていたことを証明するために、得られたデータを評価する
9. 判定基準からの逸脱又は予期しないリスクが確認された場合、リスク低減策を講じる。
10. 関連する変更が、予期しなかった製品の品質に帰結することなく、望ましい成果を達成するために有効であったことを、変更実施後に確認する。  
承認後の変更に関連する逸脱が認められた場合、企業の逸脱管理手順に従って問題に対処し、企業の是正措置及び予防措置（CAPA）手順によって適切な是正措置及び／又は予防措置を特定し、実施する。
11. 変更実施後：
  - a. 変更の実施中に得られた製品／製造工程に関する新たな知識を収集する
  - b. 必要な場合は、承認内容を更新し、PLCM の文書について更新の要否を評価する

- c. 必要な場合は、実施された変更を PQR の一環として記載し、評価する
12. 変更マネジメントシステムを、企業間の監査や規制当局による調査での確認時に提供できるようにすべきである。

#### 変更マネジメントにおける知識の利用

実効的な変更マネジメントシステムには、積極的な知識管理が含まれる。積極的な知識管理では、複数の情報源からの情報を統合し、製品及び／又は製造工程の頑健性の向上に必要な変更のきっかけを特定する。知識管理と変更マネジメントの関係は、図 2 に示されている。これらの情報源には、開発段階での検討、製造工程を理解するための文書、製品又は製造工程のトレンド解析及び製品固有の CAPA の結果があるが、これらに限定されない。知識の共有のための規定を作成すべきである（品質に関する取決め及び／又は契約の中等）。それは、製品及び製造工程の頑健性に関わる知識を扱うものであり、あるいは、製造販売業者と製造に関連する利害関係者（研究開発組織、製造業者、CMO、供給業者等）の間で変更を通知するためのものである。

PQR に含まれ、かつ図 2 に示されているように、個々の情報源に加えて、特定の製品又は製品群の品質に関する実績を定期的に包括的に確認する仕組みがあるべきである。この仕組みには、変動の要因を特定及び管理するためのステップを含めるべきである。このことは、データを単独で確認している際には明らかではなかった、さらなる変更の必要性を特定することを可能とする。「製剤開発に関するガイドライン」、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」及び「医薬品品質システムに関するガイドライン」に関する質疑応答集（Q&A）に記述されているとおり、正式な知識管理についての追加的な規制要件はない。

#### マネジメントレビュー

実効的な変更マネジメントシステムに関する ICH Q10 で示されている事項に加えて、マネジメントレビューでは、以下を考慮すべきである。

- 変更がクリティカリティ／緊急性に応じて適時に実施されることを保証するため、変更マネジメントシステムの適時性をモニタリングする。変更の実施が遅れた場合は、遅延に伴うリスクの評価とその低減を行うべきである。
- 品質部門により、予定されていた変更の実施が承認されなかった事例の頻度を評価する等、変更マネジメントシステムの性能をモニタリングする。
- 変更実施後に検証し、変更マネジメントの実効性の尺度として、その検証結果を照査する（変更マネジメントシステムの改善点を特定する等）。

医薬品のライフサイクルマネジメントにおける  
技術上及び規制上の考え方に関するガイドライン  
ICH Q12 付属書

目次

付属書 I : 具体例.....	2
付属書 IA : 製造工程のエスタブリッシュトコンディションの特定—化学薬品.....	4
付属書 IB : 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 エスタブリッシュトコンディションの特定.....	10
付属書 IC : 分析法のエスタブリッシュトコンディションの特定.....	17
付属書 ID : PACMP の例 1.....	20
付属書 IE : PACMP の例 2.....	22
付属書 IF : 製品ライフサイクルマネジメントの文書—具体例.....	25
付属書 II : 分析法の変更に対する体系的なアプローチ.....	27



## 付属書 I : 具体例

付属書 IA～IF に示す例は、説明を目的とした具体例である。これらの例は、3 章、4 章及び 5 章に示したツールをどのように適用できるかを提案しているに過ぎず、薬事手続きを行う際のテンプレートや唯一の根拠として用いるべきではない。また、2 章で述べた通り、変更カテゴリーは、各地域の法令、製品の性質、並びに MAH が実証した製品、製造工程及び分析法の理解によって、地域ごとに変わってくる可能性がある。

### 例で使用する用語：

ICH 用語	地域の用語
事前承認 (Prior Approval : PA)	PAS、Type II、承認事項一部変更承認申請等
届出・中リスク (Notification Moderate : NM)	CBE 30、Type IB、承認事項軽微変更届出等
届出・低リスク (Notification Low : NL)	CBE 0、AR、Type IA、承認事項軽微変更届出等
報告不要 (Not Reported : NR)	

## 付属書 IA 及び IB : 製造工程のエスタブリッシュトコンディションの特定

IA 及び IB に示す例は、ICH Q12 ガイドラインの 3 章 3.2.3.1 項に示した開発手法をどのように適用できるかを表したものである。これらの例は、さまざまな開発手法とその結果である管理戦略について取り上げ、それらが EC 及び変更カテゴリーの特定にどのような影響を及ぼすかを示す。これらの手法を組み合わせることで MAA を構成することもできる。

これらの例は、さらに進んだ開発手法によって、得られる知識や理解が増していき、それが不確実性を低下させリスクの管理を向上させることにつながることを示している。その結果、EC をより限定的にし、変更カテゴリーをより柔軟なものにすることができる。

### 例えば：

- 知識の増加が不確実性の低下につながり、それによって当初は最低限の手法でクリティカルである可能性があると思なされた物質特性や工程パラメータが実際にはクリティカルではないこと（つまり、製品品質に影響を及ぼさないこと）が示され、EC ではないことが実証される場合がある。
- リスクマネジメントの活動が、異なる変更カテゴリーへの変更につながる可能性がある（CPP の変更の変更カテゴリーを「事前承認」から「届出」に変更する等）。性能に基づく手法を利用する場合、一部の工程パラメータは、品質保証がオンラインモニタリングによって行われるため、EC と分類されないことがある。この場合、工程パラメータの典型的な操作条件は参考情報として提出する。そうした工程パラメータは、期待される結果を得るため、製造中に調整することがある。インライン PAT（プロセス解析工学）試験（NIR 等）に関連するリスクは、ライフサイクルを通じて適切に管理するべきである。品質管理に用いられるインライン PAT 試験は、

ECとみなされる。

1つの単位操作のアウトプットは後続の操作のインプットとなるため、ECを検討するには製造工程と管理戦略全体の包括的な理解が必要である。

付属書 IA：製造工程のエスタブリッシュトコンディションの特定－化学薬品

粉末混合の単位操作

	パラメータ	許容範囲及び報告カテゴリー (白色の欄は EC、灰色の欄は EC ではない)		
		パラメータに基づく最低限の手法	パラメータに基づくより進んだ手法	性能に基づく手法
インプット原料	API の PSD	20-50 µm 狭める場合 (NL) 広げる場合 (PA)	5-200 µm 狭める場合 (NL) 広げる場合 (NM)	5-200 µm 狭める場合 (NL) 広げる場合 (NM)
	API の水分	<1.0% (NM)	(NR)	(NR)
	添加剤1~3の規格	薬局方	薬局方	薬局方
装置及びパラメータ	動作原理	拡散混合 (PA)	拡散混合 (PA)	拡散混合 (PA)
	装置のタイプ	V型混合機 (NM)	V型混合機 (NL)	(NR)
	スケール	200 kg 10倍を超えるスケールアップ (NM)	200 kg 10倍を超えるスケールアップ (NL)	200-600 kg 10倍を超えるスケールアップ (NL)
	混合速度	20 rpm CPP (NM)	以下によって構成される デザインスペース 混合速度：10~20 rpm 混合時間：15~25分	15 rpm CPP (NR)
	混合時間	20分 CPP (NM)		20分 CPP (NR)
アウトプット 性能測定	均一性の測定原理	HPLC (NM)	試験せず	オンライン NIR 分析計 (PA)
	均一性の判定基準	<5% RSD 工程内管理 (NM)	試験せず	<5% RSD 工程内管理 (NM)

## 注釈/妥当性

ここに示す特定のパラメータの例、考察及び妥当性は、3.2.3.1 項に示した概念を具体的に表すことを目的としたものである。以下の「EC」は EC の特定を、「報告」は適切な変更カテゴリーの評価を指す。

添加剤の規格は EC であり、薬局方に従って管理する。装置の動作原理はいずれの場合も EC となる。

## パラメータに基づく最低限の手法

- API の PSD
  - EC：開発中、API の粒度分布（PSD）が混合均一性及び溶出性に及ぼす影響を排除することができなかった。PSD の検討は 20～50 μm の範囲内で行われておらず、この範囲が EC となる。
  - 報告：この範囲外への変更が混合均一性及び溶出性に及ぼす影響は不明であり、製品品質に対するリスクが高い可能性がある。したがって、将来この範囲外への変更を行う場合の変更カテゴリーは PA となり、適切な試験及びデータによる裏付けを行う。商業生産段階において得られた知識（範囲を狭めた方が工程を良好に管理できることが明らかになった等）に基づいて EC の範囲を狭める変更は低リスクとみなされ、変更カテゴリーは NL となる。
- API の水分
  - EC：開発中、含量均一性に影響を及ぼす混合物の流動性に対する API の水分量の影響を合理的に排除することができず、それ以上詳しい検討は行われなかった。設定値は限定的な開発及び製造データに基づいている。したがって、API の水分量は EC とみなされる。
  - 報告：下流の加工工程にパワーアシスト付きフィーダーによる打錠機への充填があり、それによって含量均一性不良のリスクが軽減されるため、この EC の変更は中リスクとみなされる。この変更の変更カテゴリーは NM となる。
- 混合装置：
  - EC：開発中、1 種類の混合装置（V 型混合機）しか検討されなかった。知識が限られているため、混合機のタイプは EC とみなされる。
  - 報告：この EC の変更は中リスクとみなされるため、変更カテゴリーは NM となる。
- 混合速度及び混合時間：
  - EC：混合速度と混合時間は、記載されている設定値の範囲外では詳しく検討されていない。設定値は限定的な開発及び製造データに基づいている。

したがって、これらの設定値と均一性の規格はECとみなされる。

- 報告：これらのパラメータの設定値を変更することによるリスクを評価した結果、検出機構によって十分に均一性の乱れを検出できることが実証された。したがって、これらの工程パラメータと規格の変更カテゴリーはNMとなる。

## パラメータに基づくより進んだ手法

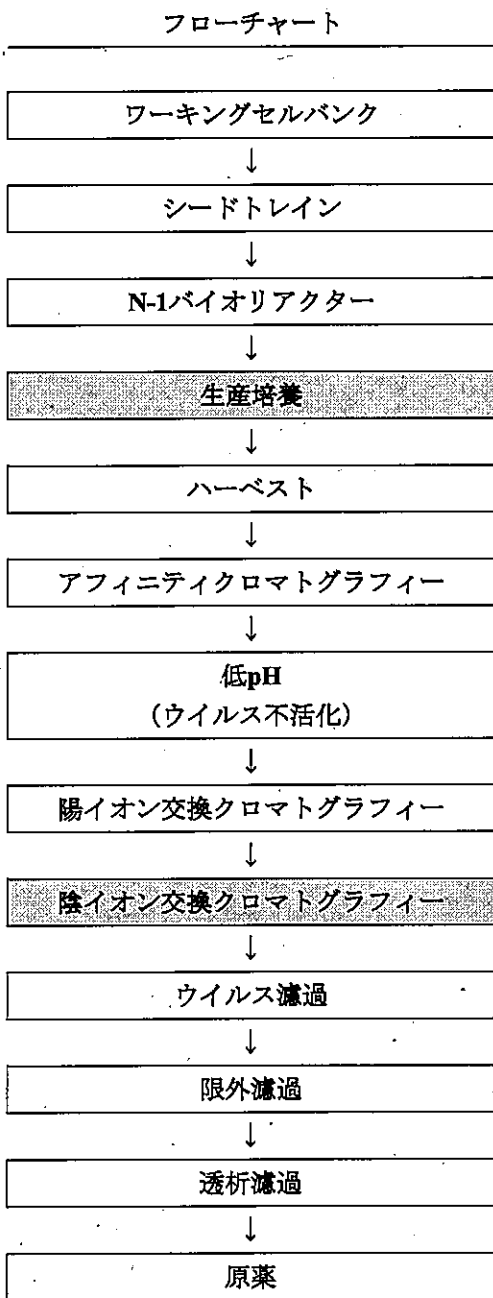
- APIのPSD：
  - EC：APIのPSDが混合均一性及び溶出性に及ぼす影響が十分に理解されている。DoE試験では5~200 µmのPSDが検討され、APIのPSDは溶出性に影響しないことが確認された。PSDに関して提案された管理基準範囲の5~200 µmで、十分な均一性が維持できた。最低限の手法に比べ、広いPSD範囲をECとする。
  - 報告：より広い範囲の検討により知識が深まったことで、ECの変更による影響に関する不確実性が減り、均一性に関するリスクの理解が深まった。検討範囲を超えた変更は中リスクとみなされ、変更カテゴリーはNMとなる。商業生産段階において得られた知識（範囲を狭めた方が工程を良好に管理できることが明らかになった等）に基づいてECの範囲を狭める変更は低リスクとみなされ、変更カテゴリーはNLとなる。
- APIの水分：
  - EC：APIの水分については詳しく検討され、探索範囲内では流動性及び含量均一性に影響しないことが実証された。APIの水分量はECではない。
- 混合装置：
  - EC：動作原理が同じでタイプの異なる装置が混合の質に及ぼす影響を検討した結果、重大な影響は認められなかった。この知識の向上により、ECは特定のタイプの装置ではなく混合原理に重点が置かれたものとなる。
  - 報告：異なる混合装置の影響に関する理解が深まったことにより、混合機の変更が混合均一性に及ぼす影響に関する不確実性が低下した。変更は低リスクとみなされ、変更カテゴリーはNLとなる。
- 混合速度及び混合時間：
  - EC：混合パラメータの変動性に関する理解が深まったことにより、十分な製品品質を維持できる混合速度と混合時間の範囲に幅を持たせる（即ち、これら2つのパラメータについてデザインスペースを確立する）ことができ、特定の値に設定するより操作上の柔軟性を高めることができる。両パラメータについて検討された範囲がECとみなされる。開発中の均一性評価及び層別化したサンプリングを通じて混合物の分離リスクに関する知識が深まった結果、最低限の手法で見られた混合均一性試験のECは、この手法ではECではなくなっている。
  - 報告：混合速度と混合時間について確立されたデザインスペース外への変更は中リスクとみなされ、変更カテゴリーはNMとなる。

## 性能に基づく手法

性能に基づく手法は、より進んだ手法に基づいて開発されるものと想定されている。したがって、物質特性、装置、工程パラメータ及び製品品質間の関係は、上記のパラメータに基づくより進んだ手法と同じとなる。ただし、性能に基づく管理戦略により、一部の EC は異なる。

管理戦略で性能に基づく手法（オンライン NIR 分析計）を用いることにより、リアルタイムで均一性の確認を行うことが可能となる。NIR 分析計を利用して混合操作パラメータに対するフィードバックを行うことで、混合速度と混合時間によって混合均一性を保証する必要性が最小限に抑えられる。したがって、これらの CPP は EC ではなく、NIR 法及び混合均一性の規格が EC となる。混合及びアウトプットの測定に関する理解がさらに深まれば、製造スケールの範囲を広げることが可能となる。CTD モジュール 3.2 に記載される混合速度及び混合時間の典型的な操作条件は参考情報となり、性能を保証するためにモニタリングされる。

付属書 IB : 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エスタブリッシュメントコンディションの特定



以下のモノクローナル抗体の例では、EC とその変更カテゴリーが、関連するリスク及び使用した開発手法に応じてどのように決まるかを示す。

この例では、生産培養及び陰イオン交換クロマトグラフィーの2つの工程に着目する。



生産培養 (XXXL)

単位操作	インプット/アウトプット	許容範囲及び変更カテゴリー (白色の欄は EC、灰色の欄は EC ではない)		
		パラメータに基づく 最小限の手法	パラメータに基づく より進んだ手法	性能に基づく手法
インプット	播種細胞密度	4.0~6.0×10 <sup>5</sup> cells/mL PP (NM)	2.0~8.0×10 <sup>5</sup> cells/mL PP (NR)	MSPCによる管理 PP (NR)
	温度	37.0~38.0°C CPP (PA)	36.0~39.0°C CPP (NM)	MSPCによる管理 CPP (NR)
	インプット Y	### CPP (PA)	### CPP (PA)	MSPCによる管理 CPP (NR)
アウトプット	ハーベスト時の生存率	≥70% 工程内管理 (NM)	≥50% (モニタリング) (NR)	≥50% インライン自動計測による 工程内管理 (NM)
	力価	≥4.0 g/L 工程内管理 (NM)	≥4.0 g/L 工程モデルにより予測 (NR)	≥4.0 g/L インライン HPLC による 工程内管理 (NM)
	G0-F 糖鎖 (CQA)	出荷規格に含まれる	出荷規格に含まれる	2.0~5.0% インライン UPLC UV/MS による工程内管理 (出荷試験に含まれない CQA) (PA)
	バイオバーデン	## CFU/mL 工程内管理 (PA)	## CFU/mL 工程内管理 (PA)	## CFU/mL 工程内管理 (PA)

パラメータに基づく最小限の手法：

• EC：

- 工程開発が最小限である。裏付けとなる根拠がないためほとんどのパラメータが EC とみなされ、範囲が狭く設定される。
- 生産培養工程が汚染された場合に微生物の増殖リスクがあることは既知であるため、バイオバーデンの試験は EC とみなされる。

• 報告：

- この工程で生存率及び力価の管理が行われることを考慮し、播種細胞密度の変更は中リスクとなる。変更カテゴリーは NM となる。
- 温度及びインプット Y の影響が検討されていないこと、また文献にてこれらのパラメータが CQA に影響を及ぼす可能性が示唆されていることを考慮し、これらのパラメータの変更は高リスクとみなされる。変更カテゴリーは PA となる。
- この段階における微生物汚染の重大性を考慮するとバイオバーデン試験もしくは結果の変更は高リスクとみなされる。変更カテゴリーは PA となる。

パラメータに基づくより進んだ手法：

• EC：

CQA が特定されており、選択した CQA に関する DoE 試験により以下が示されている：

- 温度及びインプット Y は、程度は異なるものの CQA である G0-F に影響を及ぼす可能性がある（インプット Y の影響は大きく、温度の影響は低～中程度である）。これらは EC とみなされる。
- 播種細胞密度は CQA に影響せず、EC とはみなされない。
- ハーベスト時の生存率が 50% まで低下した場合も CQA に影響を及ぼさないことが関連性の確認を目的とした試験で実証されている。CPP（温度及びインプット Y）が提案された範囲内に維持された場合、ハーベスト時の生存率が常に 70% を超えることが工程特性解析試験で実証されている。ハーベスト時の生存率は EC とはみなされない。
- 力価は工程モデルにより予測される。この知識をもって、ハーベスト時の生存率及び力価は EC とはみなされない。
- 生産培養工程が汚染された場合に微生物の増殖リスクがあることが既知であるため、バイオバーデンの試験は EC とみなされる。

• 報告：

リスクマネジメントの活動が実施されており、次のように結論付けられている：

- インプット Y は G0-F に大きな影響を及ぼすことが示されているため、インプット Y の変更は高リスクとみなされる。変更カテゴリーは PA となる。
- 温度の G0-F に対する影響が低～中程度であることを踏まえ、温度の変更は中リスクとみなされる。変更カテゴリーは NM となる。
- この段階における微生物汚染の重大性を考慮するとバイオバーデンの試験や限度値の変更は高リスクとみなされる。変更カテゴリーは PA となる。

性能に基づく手法：

• EC：

- リアルタイムでアウトプットを管理するためにインライン試験が用いられる。インライン試験は EC とみなされる。
- 工程の特徴を把握する多変量統計的プロセス管理（MSPC）を通してモニタリングされる関連するインプットは、EC とはみなされない。
- アウトプットのインライン測定を考慮したモデルに基づき、インプットがリアルタイムで調整されている。この工程のアウトプット（力価及び G0-F 値）はインライン試験によって保証されているため、インプットは EC とはみな

されない。

- 生産培養工程が汚染された場合に微生物の増殖リスクがあることが既知であるため、バイオーバーデンの試験はECとみなされる。

• 報告：

- 生存率及び力価試験の変更はCQAに直接影響を及ぼさないため、中リスクと評価される。変更カテゴリーはNMとなる。
- G0-Fは原薬規格に設定されていないため、G0-Fの試験又は範囲の変更は高リスクと評価される。変更カテゴリーはPAとなる。
- この段階における微生物汚染の重大性を考慮するとバイオーバーデンの試験や結果の変更は高リスクとみなされる。変更カテゴリーはPAとなる。

陰イオン交換クロマトグラフィー

単位 操作	インプット/ アウトプット	許容範囲及び変更カテゴリー (白色の欄は EC、灰色の欄は EC ではない)		
		パラメータに基づく 最小限の手法	パラメータに基づく より進んだ手法	性能に基づく手法
イン プ ット	フィードストック の導電率	6.0~8.0 mS/cm CPP (PA)	6.0~8.0 mS/cm CPP (PA)	6.0~8.0 mS/cm CPP (NR)
	フィードストック の pH	4.8~5.2 CPP (PA)	4.5~5.5 CPP (PA >5.5) (NM <4.5)	4.0~6.0 CPP (NR)
	樹脂の耐久寿命	≤20 サイクル、≤3 年 CPP (PA)	≤100 サイクル、≤3 年 PP (NL)	≤100 サイクル、≤3 年 PP (NR)
	インプット Z	CPP (PA)	CPP (NM)	CPP (NR)
ア ウ ト プ ット	バイオーバーデン	≤10 CFU/10 mL 工程内管理 (NL)	≤10 CFU/10 mL (モニタリング) (NR)	≤10 CFU/10 mL (モニタリング) (NR)
	エンドトキシン	≤5 EU/mL 工程内管理 (NL)	≤5 EU/mL (モニタリング) (NR)	≤5 EU/mL (モニタリング) (NR)
	HCP (CQA)	原薬の規格及び試験方法 として試験	工程モデルによる予測	≤100 ppm インライン UPLC UV/MS による工程内管理 (PA)
	CQA X	原薬の規格及び試験方法 として試験	工程モデルによる予測	インラインによる 工程内管理 (PA)

パラメータに基づく最小限の手法：

• EC：

- 工程開発が最小限である。インプットが CQA に及ぼす影響は検討されていない。知識が不足しているためすべてのインプットが CQA に影響を及ぼす可能性があることから、すべて EC とみなされる。
- アウトプット（即ち、バイオーバーデン及びエンドトキシン）は製品品質に潜在的に影響を及ぼすことから、EC とみなされる。
- HCP 及び CQA X は原薬規格の一部であり、この段階では検討されない。HCP 及び CQA X はこの工程の EC とはみなされない。

• 報告：

- インプット（フィードストックの導電率、フィードストックの pH、樹脂の耐久寿命及びインプット Z）が CQA に及ぼす影響の理解が不足していることを考慮し、これらのインプットの変更は高リスクとみなされる。変更カテゴリーは PA となる。
- バイオーバーデン及びエンドトキシンは後続の工程でさらに試験されるため、

これらの限度値の変更は低リスクとみなされる。変更カテゴリーは NL となる。

パラメータに基づくより進んだ手法：

• EC：

- フィードストックの導電率、フィードストックの pH 及びインプット Z が CQA (HCP 及び CQA X) に影響を及ぼすことがスケールダウンモデルでの試験により実証されており、これらは CPP とみなされる。
- 樹脂の耐久寿命は 100 サイクル/3 年間まで検討され、CQA に対する影響は認められなかった。範囲を拡大した際の CQA に対する影響は排除できない。樹脂の耐久寿命は EC とみなされる。
- HCP 及び CQA X は、フィードストックの導電率、フィードストックの pH 及びインプット Z が検討範囲内に維持された場合、それぞれの判定基準内に維持されることが多変量試験により実証されたため、EC とはみなされない。
- バイオバーデン及びエンドトキシンは、後続のいくつかの工程で実施される特性試験を考慮し、この工程の EC とはみなされないが、モニタリングする。

• 報告：

リスクマネジメントの活動が実施されており、次のように結論付けられている：

- 樹脂の耐久寿命は、バリデーション実施計画書に 100 サイクル/3 年間を超える時点が含まれていることを考慮し、低リスクとみなされる。変更カテゴリーは NL となる。
- フィードストックの導電率の変更は HCP 及び CQA X に影響を及ぼすため高リスクとみなされる。変更カテゴリーは PA となる。
- フィードストックの pH は 5.5 を超える変更の場合高リスクとみなされ、変更カテゴリーは PA となる。4.5 未満への変更は中リスクとみなされ、変更カテゴリーは NM となる。
- インプット Z の変更は HCP 及び CQA X に中程度の影響を及ぼす。変更カテゴリーは NM となる。

性能に基づく手法：

• EC：

リアルタイムでアウトプット（即ち、HCP 及び CQA X）を管理するために、インライン試験が用いられる。インプットはアウトプットのインライン測定を考慮したモデルに基づき、リアルタイムで調整される。インライン試験は EC とみなされる。

• 報告：

この管理戦略では、インライン試験によって HCP 及び CQA X が許容範囲内に維持さ

れるよう保証している。これらのインライン試験や範囲の変更は高リスクと評価され、変更カテゴリーはPAとなる。

付属書 IC : 分析法のエスタブリッシュトコンディションの特定

以下は、分析法、判定基準及び試験実施施設の EC を、提案する変更カテゴリーと共に提示する方法について示した事例である。この例では、*Illustropin* というバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の原薬（非グリコシル化組換えタンパク質）の分析法（キャピラリー電気泳動）について、ICH Q2 に従ってバリデーションされた最低限の開発手法を用いて検討する。例をわかりやすくするため、変更カテゴリー、条件及びデータ要件は、既承認のバイオ医薬品の変更手順に関する WHO ガイドラインに従っている。実際の変更カテゴリーやデータ要件は、各製品や地域により異なる可能性がある。

下表に要約された情報は、以下の点についてまとめたものである：

- ある変更が中程度又は軽度と分類されるために満たす必要がある条件（ある変更に対して示されたいずれかの条件が満たされていない場合は、その変更を評価し、適切であれば次のレベルの報告カテゴリーを使用する—例えば、低レベルの品質変更推奨されている条件を満たしていない変更は、中レベルの品質変更とみなすことができる）。
- 変更を裏付けるために示すべきである十分な科学的データ及び妥当性。

	以下に挙げた情報はすべて EC	報告 (この事例では WHO を参照)
分析法	純度の測定：キャピラリー電気泳動（非還元）及び補正相対面積値 (%) による有効成分の電荷変異体の特定	NM 条件：なし 裏付けとなるデータ：1~5
検体溶液	Illustropin 標準品： 試料溶液及び標準溶液の濃度：1 mg/ml Illustropin 水溶液	NL 条件：1~4 裏付けとなるデータ：1、4、5
装置	適切なキャピラリー電気泳動装置 適切な分光光度検出器 キャピラリー： 素材：非被覆フューズドシリカ 直径 $\phi = 50 \mu\text{m}$ 大きさ：有効長 = 70 cm 以上	NL 条件：1~4 裏付けとなるデータ：1、4、5
条件	化学薬品（薬局方の品質規格に適合） 分離用緩衝液（CZE）：濾過したリン酸で pH 6.0 に調整したリン酸アンモニウム溶液 13.2 g/L 洗浄液：1 M 水酸化ナトリウム、水、0.1 M 水酸化ナトリウム 機器のパラメータ 検出：200 nm (UV) 電場強度：217 V/cm 温度：30°C 試料分析 注入被検液 (a) 及び標準液の注入：3 秒以上注入後、泳動用緩衝液 (CZE) を 1 秒注入する。	NL 条件：1~4 裏付けとなるデータ：1、4、5

	分離：分離用緩衝液をキャピラリーの両端に設定する。	
	<p>試料は分析中、4℃で保存する。</p> <p>システムのコンディショニング</p> <p>毛細管の分析前処理：</p> <p>1 M水酸化ナトリウムで20分以上</p> <p>水で10分以上</p> <p>分離用緩衝液で20分以上</p> <p>測定ごとの洗浄：</p> <p>0.1 M水酸化ナトリウムで2分以上</p> <p>分離用緩衝液で6分以上</p>	
システム適合性	<p>システム適合性</p> <p>特異性：得られる電気泳動図は、Illustropin の標準品から得られる Illustropin の電気泳動図と同様である；2つのピーク（I1、I2）が溶出した後、主要なピークが認められ、その後少なくとも2つのピーク（I3、I4）の溶出が明確に認められる。</p>	<p>NL</p> <p>条件：1~4</p> <p>裏付けとなるデータ：1、4、5</p>
判定基準	<p>脱アミド体：最大5.0%；</p> <p>その他の不純物：各不純物につき、最大2.0%；</p> <p>全体：最大10.0%</p>	<p>広げる場合：NM</p> <p>条件：なし</p> <p>裏付けとなるデータ：1、5、6</p> <p>狭める場合：NL</p> <p>条件：2、7</p> <p>裏付けデータ：1</p>
施設移転		<p>NM</p> <p>条件：なし</p> <p>裏付けとなるデータ：7、8</p> <p>NL</p> <p>条件：4~6</p> <p>裏付けとなるデータ：7、8</p>

<b>対応する変更カテゴリーで変更を実施するために満たさなければならない条件</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>出荷／安定性試験で使用される既承認の試験方法について、承認されている範囲外への限度値／判定基準の変更がないこと。</li> <li>分析法が同一であり、同じ分析技術又は原理に基づいており（例えば、カラムの種類や分析法の変更ではなく、カラムの長さや温度の変更等）、新たな不純物が検出されていないこと。</li> <li>変更後の分析法により、分析法の性能パラメータが維持又は改善されること。</li> <li>力価試験に関する変更ではないこと。</li> <li>分析法に変更がないこと。</li> <li>移転が、現行の製造販売承認書でその他の試験を実施することが認められている施設の範囲内で行われること。</li> <li>製造中に生じた想定外の事象による変更（例えば、安全性が確認されていない新たな不純物、不純物総量の限度値の変更）ではないこと。</li> </ol>	
<b>支持するデータ（提出すべき書類）</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>更新された原薬の規格及び試験方法。</li> </ol>	



2. 分析法の写し又は要約（新たな分析法を使用する場合）。
3. バリデーション／適格性確認の結果（新たな分析法を使用する場合）。
4. 承認されている分析法と提案する分析法が同等であることを示す比較結果。
5. 提案する原薬規格に対する妥当性（例えば、試験、判定基準、分析法）。
6. 品質の一貫性が維持されることを示す文書記録。
7. 技術移転に関して、薬局方に収載されていない試験方法については適格性確認、薬局方に収載されている試験方法については検証が行われたことを示す情報。
8. 新しい企業／施設が GMP を遵守していることを示す証明書類。

## 付属書 ID 及び IE : PACMP の事例

以下に示す例は、PACMPを適用できる変更を説明するためのものである。これらは規定の様式として示すことを意図しているものではなく、他のアプローチも受入れ可能である。以下に示す最初の例は、1つの製品に対して1つの変更（1つの製造所変更）を実施する場合の実施計画書である。2つ目の例は、複数の製品に適用できる複数の変更（複数の製造所変更）を実施する場合の実施計画書である。これらの事例は、製造所変更が PACMP を利用できる唯一の変更であることを示すことを意図したものではない。ICH Q12 ガイドラインの 4 章に記述されているように、製品及び製造工程の継続的改善に関する期待を満たすために、他にも多くの品質関連の変更で PACMP を利用することができる。

### 付属書 ID : PACMP の例 1

#### 低分子医薬品原薬の製造所追加

#### ステップ1の概要

##### 1. 序論及び適用範囲

この PACMP は、低分子経口固形製剤の原薬の製造、試験及び出荷に関する製造所追加に使用することを意図したものである。

以下に示すリスクマネジメントの活動に基づき、ステップ 2 での変更実施時には、各地域の要件により、現行の規制又はガイダンスで規定されている変更カテゴリーと比較して、より低いカテゴリーで申請すること、又は、審査期間がより短いカテゴリーで申請することが提案される。

##### 2. 品質リスクマネジメント (QRM) の活動

提案する製造所追加について、品質リスクマネジメントを実施する。品質リスクマネジメントには、以下の内容が含まれる：

- 提案する変更に関連する潜在的リスク及び各リスクを軽減する活動を特定し、評価する。
- 頑健性、既存の管理方法等の製造工程及び製品品質に対する潜在的影響に関する既知の要素を検討する。
- 開発及び商業生産での経験から得られている既存の知識を取り入れる。

##### 3. 判定基準

リスクアセスメントに基づき、以下の判定基準を満たすべきである：

- 現在承認されている製造所で製造されたロットと、追加される製造所で製造されるロットが同等であることを示すために、ロット分析の比較において、追加され

る製造所で製造された原薬の連続する3ロットが、既承認の規格及び試験方法に適合するべきである。

変更実施前に満たさなければならないその他の条件は、以下のとおりである：

- 追加される製造所で製造された原薬と、それを元に製造された製剤について、適切なロット数の実生産スケールロットを用いて、直ちに安定性試験を開始すること。安定性データは、各地域の要件に従い、新たな製造所への変更実施後に規制当局へ報告される。
- 追加される製造所における、低分子医薬品原薬の製造に関する遵守状況が受入れ可能であること。地域によってこの確認は、前回のGMP調査での受入れ可能な結果、有効なGMP証明書、又はその他の適切な文書（Qualified Person declaration等）により行われる。
- 追加される製造所において、類似の製造装置又は同じ種類の構成材料から成る製造装置を使用していること。
- 技術移転及び製造工程の適格性評価を完了すること。
- 合成経路、管理戦略、不純物プロファイル及び物理的・化学的性質に変更がないこと。
- 出発物質又は中間体に関する試験方法や判定基準に変更がないこと。
- 追加される製造所で製造された原薬の出荷試験及び安定性試験に関する試験方法や判定基準に変更がないこと。
- その他各地域の要件。

ステップ1及びステップ2の概要

PACMPの要素	PACMPステップ1の内容 (実施計画書の登録/承認)	PACMPステップ2の内容 (変更の実施)
全体的な戦略 (提案する変更の適用範囲及び制限)	適用範囲及び制限の規定	適用範囲の要件が満たされていることを示す
QRM	QRMの活動及びリスクアセスメントの概要の記載	以前実施したリスクアセスメントに変更がないことの確認。又は、リスクアセスメントに影響を及ぼす新たな情報を入手した場合は、更新したリスクアセスメントの提出。
判定基準	実施する試験及び検討。実施中の安定性試験の結果報告に関する計画を含め、その他の満たさなければならない基準の記載。	判定基準を満たしていることを示すデータ。その他の判定基準が満たされていることの確認。CTDセクションのS.2.1「製造業者」及びS.4.4「原薬のロット分析」の更新。

## 付属書 IE : PACMP の例 2

### バイオテクノロジー応用医薬品原薬の製造所移転

#### ステップ1の概要

##### 1. 序論及び適用範囲

この複数の変更に適用可能な PACMP の主な目的は、複数の原薬製造所間の可動性を支援することである。即ち、1つあるいは複数の製品を1施設から CMO を含む複数の製造所（既に許可/認定され、適切な調査記録がある製造所）に移転する際、同様の内容の稟事手続きを減らし、一貫性を保つことである。複数の変更に適用可能な PACMP では、品質リスクマネジメント及び ICH Q9 の考え方を効果的に活用する。変更前後の製造所間のスケールや装置の違いに関する一般的な製造工程の調整（原材料の調達先の変更等）は実施計画書の適用範囲であるが、便乗した重大な製造工程の変更（生産性/収率を向上するための変更等）は適用範囲外である。

##### 2. 品質リスクマネジメント (QRM)

それぞれの製造所の移転について品質リスクマネジメントを実施する。品質リスクマネジメントには以下の内容が含まれる。

- 各単位操作及び製造工程の変更に伴う潜在的ハザード及び危害を特定、算定及び文書化し、それらを予防及び検出できるようにする。
- 頑健性、既存の管理方法等の製造工程及び製品品質に対する潜在的影響に関する既知の要素を検討する。

##### 3. 同等性/同質性及び判定基準

ICH Q5E に従って実施する同等性/同質性評価の計画には、以下の内容が含まれる。

- 原薬がすべての出荷判定及び工程内管理試験の基準を満たし、さらにこれまでの製造実績に基づき設定した同等性/同質性の判定基準（95/99 許容区間 等）を満たすこと。
- 選択した特性解析試験項目の同時比較において、変更前後の試料の分析結果が一貫していること。
- 細胞培養の効率性、精製工程の収率、不純物含量等の製造工程の性能が、変更前後の製造所間で同等であること。
- 変更後の製造所でプロセスバリデーションが計画されていること。
- 原薬の分解に関する試験の結果が、変更前の試料の結果と一貫すること。

##### 4. 製造所での留意事項

###### a) 製造所のリスク

MAHは変更実施時に移転先のリスクアセスメントを実施する。リスクアセスメントにはGMP 遵守状況が含まれ、さらに、製造所の経験、製造工程の知識、各地域での追加の評価 (Qualified Person declaration 等) も含まれるべきである。リスクアセスメントの結果は、MAHが、規制当局による製造所の調査の要否、及び変更を支持する追加データ (変更後の製造所での安定性データ等) の取得の要否を判断する際の参考になる。

b) プロセスバリデーション

現行の PQS に従った、製造所変更に関するプロセスバリデーションのプロジェクトプラン及びバリデーションマスタープランの概要を提出すべきである (ステップ 1)。変更前の製造所から取り入れられた検討及び変更後の製造所で新たに実施した検討等の、製造所変更を支持するために実施したバリデーションに関する検討の要約をステップ 2 で提出する。

バリデーションのロット数は、製造工程の変動、製造工程/製品の複雑さ、開発過程で得られた製造工程の知識、技術移転中に実生産スケールで得られた参考データ及び MAH の全般的経験に基づくべきである。

c) 安定性

従来、安定性試験は製造所移転のスケジュールの律速になっている。加速及び/又は苛酷試験 (ICH Q12 の 9 章参照) を含む、品質の特性解析方法による同等性/同質性の結果は、変更カテゴリー及びコミットメントの段階的な薬事手続きに活用することができる。

ステップ1及びステップ2における提出書類の概要

PACMPの項目	ステップ1の内容 (実施計画書の登録)	ステップ2の内容 (変更の実施)
全体的な戦略 (適用範囲及び制限)	適用範囲及び制限の規定	移転に伴う製造工程の変更を含め、適用範囲の要件が満たされていることを示す
QRM	品質リスクマネジメントプログラム及び製造所移転に関するリスクアセスメント手法の記載	リスクコントロール方策に関する文書及び実施したリスクマネジメントの概要報告
同等性/同質性及び安定性	同等性/同質性に関する計画、長期保存試験に関するコミットメント及び(製品ごとの)判定基準	判定基準を満たしていることを示すデータ
プロセスバリデーション	バリデーション計画の概要	製造所/装置の違い及び適切なバリデーションの概要; 製造工程、製造所/装置及び分析法移転を支持するバリデーションの要約データ
製造所のリスク	製造所の調査に関するリスクアセスメントの記載	製造所の調査に関するリスクアセスメントの結果により、変更に関して実際に必要となる薬事手続きが決まる

付属書 IF：製品ライフサイクルマネジメントの文書—具体例

以下に示す例は、MAHがICH Q12の5章に記載されているPLCMの文書の要素を記載する方法について説明したものである。適切であれば、他のアプローチ及び様式も使用することができる。以下の例は“より進んだ手法”を記載した付属書 IA：化学薬品の固形製剤（X錠）のECの特定に基づく。

付属書 IAの例で特定されたECは、追加のEC、PACMP及び承認後のCMCに関するコミットメントの例と合わせて以下の表に示す。なお、この表はECのリストの全てを示しているわけではない。ECが含まれるその他のCTDセクション、又は別添1に示されるCTDに含まれるECが、PLCMの文書に含まれる場合もある。追加された単位操作（ローラーコンパクター、打錠及びフィルムコーティング）は解説を目的とした事例として記載され、該当するECと変更カテゴリーは記載されていない。同様に、表には粒度分布のみが記載されているが、承認申請には、原薬の全ての規格が記載される。

この例ではMAHは特定のECの変更について、各地域の規制及びガイダンスに従うこととし、変更カテゴリーの欄は空欄とした。

CTDの項	エスタブリッシュトコンディション (ECの特定及びその妥当性の説明については、 CTDの関連する項に記載される)	エスタブリッシュト コンディション変更 時の変更カテゴリー
3.2.S.4.1	原料—原薬 粒度分布 (5-200 µm)	狭める場合 (NL)  広げる場合 (NM)
3.2.P.3.1	医薬品製造施設 (試験、一次包装、二次包装、医薬品と医療機器のコンビネーション製品における医療機器の組み立てを含む)	
3.2.P.3.2	製造処方 (定性及び定量)	
3.2.P.3.3	以下の単位操作の順番から成る製造方法： 1. 粉体混合 2. ローラーコンパクター 3. 打錠 4. フィルムコーティング	
	1. 粉体混合 原薬及び賦形剤を混合。以下の製造工程パラメータをエスタブリッシュトコンディションとする	
	操作原理：拡散混合	PA
	機器タイプ：V-ブレンダー	NL
	スケール：200 kg	NL
	混合操作のデザインスペース	NM

	混合速度：10-20 rpm 混合時間：15-25分	
	2. ローラーコンパクター	
	3. 打錠	
	4. フィルムコーティング	
3.2.P.3.4	混合操作のデザインスペース 混合速度：10-20 rpm 混合時間：15-25分	NM
3.2.P.4	投入原料：添加剤#1 規格及び試験方法（薬局方）	
3.2.P.4	投入原料：添加剤#2 規格及び試験方法（薬局方）	
3.2.P.4	投入原料：添加剤#3 規格及び試験方法（薬局方）	

参照される CTDの項	PACMP 又は承認後の CMC に関するコミットメント（該当する場合）	
3.2.P.3.3	スケール幅を拡大するための、承認申請時に提出される PACMP	
3.2.P.3.3	提案された実生産スケール（200 kg）において過混合の可能性があるため、混合時間の幅の上限で製造された 10 バッチの溶出挙動をモニターする、CMCのコミットメント	



## 付属書 II : 分析法の変更に対する体系的なアプローチ

### 分析法の変更の原則

MAHには、承認された製品について現行の分析法を維持し、それらが最新の状態にあるよう保証することが期待される。これらの分析法は、原薬や製剤に関連しうる。このアプローチの意図は、目的に合った同等以上の分析法への変更を体系的に実施するよう促すことである。市販製品の試験に使用される分析法の変更について具体的な基準を規定するアプローチを以下に示す。このアプローチに従い、すべての基準を満たした場合、適切ならば、関連する規制当局への即時又は実施後の届出により分析法の変更を実施することができる。

このアプローチは、次のような場合には適用できない：

- その分析法によって得られる複雑な情報が判定基準に十分反映されていない分析法。特に、特性の一部分しか特定及び規定されていない分析法（ペプチドマップによる確認試験、複雑な原薬の試験など）、あるいは標準品との規定された特性外の全体的な比較が規格及び試験方法の判定基準に含まれている分析法（天然物由来の製品、バイオテクノロジー応用医薬品の「標準品と同等/同質」等）。
- 生物学的/免疫学的/免疫化学的原理に基づく分析法又は生物試薬を使用する分析法（バイオアッセイ、結合試験、ELISA、外来性ウイルスの試験等）の変更。
- モデル及び多変量法の変更：多変量モデルのモデルメンテナンスは変更とはみなされない。
- 薬局方各条に記載されている分析法（試験法）の変更。

なお重要な点として、上記の除外基準以外は、バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品に使用されるものを含め、すべての分析法が適用範囲となる。

このアプローチを利用するためには、以下の事項を満たすべきである：

- 現行の分析法と予定している分析法の物理化学的根拠及び高次原理が同じであること（UV分光検出法を使用した逆相クロマトグラフィー等）。
- 現行の分析法のバリデーション実施計画書の判定基準が、提案する分析法にも適用できること。
- バリデーションの結果により、予定している分析法が現行の分析法と同等又は優れていることが実証されること。
- 現行の分析法と予定している分析法を用いて得られた試験結果が互いに同等であること。これは2つの方法で評価すべきである：第1に、予定している分析法が同等な結果をもたらすこと。つまり、データが現行の分析法で得られたか予定している分析法で得られたかに関わらず、同じ結論が導き出されること。第2に、現行の分析法と提案する分析法を使用して得られた結果を比較する明確な基準がバリデーション実施計画書に記載されていること。詳細については以下のステッ

プ2を参照。

- 変更された分析法が現行の分析法と比較して同等の有効性及び日々の性能を有することを保証するため、変更された分析法に対するシステム適合性要件が確立されていること。
- ・ 判定基準の変更（不純物の総量、力価等）は、より厳しい判定基準を導入する場合や、地域の現行規制によって認められている場合を除き、この仕組みを用いて取り入れるべきではない。
- ・ 分析法の変更により、毒性又は臨床データを提出する必要がないこと。

これらの基準が満たされた場合、両分析法は同等であり、適切ならば、規制当局への即時又は実施後の届出により変更を実施することができる。

#### 分析法の変更に対する体系的なアプローチ

- ・ ステップ1：分析法の物理化学的原理（機序）及び分析法の記述を評価する。分析法に複数の技術が使用されている場合（UV及びMS検出法を使用したHPLC等）、各技術を分析法の記述に含めるべきである。現行の分析法と変更を予定している分析法（及びその機序）は、科学的根拠及び原理が同じであるべきである。異なる機序への変更（逆相クロマトグラフィーから順相クロマトグラフィーへの変更等）は、本ガイドラインの適用範囲外である。

例として、以下の変更は許容され得る：

- ・ 分離機序が同じである液体カラムクロマトグラフィーへの変更（逆相から逆相、サイズ排除からサイズ排除等）。
- ・ 分離機序及び分析法の記述が同じである電気泳動法への変更（還元から還元、非還元から非還元等）
- ・ 原理が同じである単純な分光学的又は化学的／物理的特性に基づく手法への変更（UVからUV、屈折率から屈折率、DSCからDSC等）。

このアプローチは、適切ならば、ほかの分析法にも適用できる。

- ・ ステップ2：分析法バリデーション実施計画書を事前に作成し、社内で承認を得るべきである。実施計画書は、現行の分析法と予定している分析法の比較、元のバリデーション実施計画書の知識及び規制当局の要件に基づくべきである。バリデーションは、予定している分析法が意図する目的に合うことを保証するものでなければならず、少なくとも以下を含めるべきである：
  - ・ 予定している分析法をICH Q2の原則に従って検証するべきである。検証対象の分析法に関連するすべての分析能パラメータを、ICH Q2の記載に従って検討するべきである。
  - ・ バリデーション実施計画書には、少なくとも現行の分析法の検証に使用された項

目及びICH Q2に記載されているその他すべての関連項目、あるいは分析法の種類に応じて必要な項目を含めるべきである。例えば、現行の分析法のバリデーションで特異性、直線性、精度及び真度の評価が行われている場合は、予定している分析法のバリデーションにも特異性、直線性、精度及び真度を含めるべきである。実施計画書の判定基準は、分析法の性能に対する現行の要件を反映しているべきであり、科学的根拠が示されており、現行の分析法のバリデーションに使用されたものと同等以上に厳格でなければならない。

- バリデーションでは、分析法の使用目的に基づいて、適切な濃度の十分な数の試料を検討する並行試験により、予定している分析法が現行の分析法と同等以上であることを実証するべきである。同等性の評価には、現行の分析法によって得られる有益な情報が新分析法でも失われないことという要件を含めるべきである。さらに、現行の分析法と予定している分析法を用いて同一試料の試験を行ったときに得られるデータを評価した場合に、同じ結論が導き出されるべきである。
- 分析法を手動から自動へ切り替える場合は、関連する重要な試薬、標準品又はソフトウェアの変更による影響もバリデーションで評価するべきである。
- 行われる変更が明確になるよう、実施計画書には現行の分析法と予定している分析法の両方について詳しい操作条件も記載するべきである。
- ステップ3：現行の分析法に存在するシステム適合性の判定基準を考慮し、分析法の開発データ及び商業生産で得られたその他の知識があれば、それらに基づき、予定している分析法に組み込むべきシステム適合性の判定基準の項目を決定するべきである。この場合におけるシステム適合性の判定基準には、予定している分析法をルーチン試験に使用した場合に日々の性能を評価するために用いられるすべての基準が含まれる。
- ステップ4：バリデーション実施計画書を実行し、その結果を事前に規定した判定基準と比較する。すべての基準を満たしていれば、その分析法は意図する使用目的にかなっているとみなされる。いずれかの基準が満たされていない場合、その分析法の変更は本アプローチの適用範囲外となり、実施すべきではない。
- ステップ5：現行の薬事申請の観点から、変更により明らかになった新たな製品情報があれば、検討する。分析法のバリデーションで得られた結果に基づき、新たな判定基準又は判定基準の改訂（不純物の総量、力価等）が必要とされる場合、地域の現行規制によって認められていない限り、この体系的なアプローチを使用することはできない。さらに、分析法の変更により毒性又は臨床データが必要とされる場合も、本アプローチを使用することはできない。つまり、分析法の変更が、製品の安全性、有効性、純度、含量、同一性又は力価に影響を及ぼすものであるべきではない。
- ステップ6：実施計画書の判定基準に照らしたバリデーションの結果を文書化した報告書を作成する。
- ステップ7：企業のPQSで規定されている社内の変更手順に従って、変更を実施する。

- ステップ 8：この手順を行った結果、新たな情報が明らかにならない限り（ステップ 5 を参照）、各地域の要件に従って、変更の実施後に、分析法の変更に関する事後届出を規制当局に提出する。これには、更新された分析法の記述、実施計画書、バリデーションの報告書を含める。
- ステップ 9：変更後のモニタリングを完了する。企業の変更管理システム（別添 2 を参照）により、変更が有効であって意図せぬ結果が認められないことを確認する仕組みを明確に特定し、文書化すべきである。評価の結果は、変更が受け入れ可能であったという結論と共に文書化すべきである。
- ステップ 10：分析法の変更に関連するすべての情報を、規制当局の調査の際に確認できるよう準備しておくべきである。