

ICH Q12
医薬品のライフサイクルマネジメント
ガイドライン (本文)

(案)

| | | |
|----|--|----|
| 1 | 目次 | |
| 2 | | |
| 3 | 1. はじめに | 3 |
| 4 | 1.1. 目的 | 3 |
| 5 | 1.2. 適用範囲 | 3 |
| 6 | 1.3. ICH Q12における規制のツールと達成のための手法 | 4 |
| 7 | 2. CMCに関する承認後変更の分類 | 5 |
| 8 | 3. エスタブリッシュトコンディション (EC) | 7 |
| 9 | 3.1. 序論 | 7 |
| 10 | 3.2. ECの定義及び規制当局への提出資料における役割 | 7 |
| 11 | 3.2.1. ECの定義 | 7 |
| 12 | 3.2.2. 規制当局への提出資料における EC | 7 |
| 13 | 3.2.3. ECの特定 | 8 |
| 14 | 3.2.3.1. 製造工程の ECの特定 | 8 |
| 15 | 3.2.3.2. 分析法の ECの特定 | 11 |
| 16 | 3.2.4. ECの変更 | 11 |
| 17 | 3.3. 役割と責任 | 11 |
| 18 | 4. 承認後変更管理実施計画書 (PACMP) | 12 |
| 19 | 4.1. PACMPの定義 | 12 |
| 20 | 4.2. PACMPの利用 | 13 |
| 21 | 4.3. PACMPの要素 | 13 |
| 22 | 4.4. 認められた PACMPの変更 | 14 |
| 23 | 4.5. PACMPの種類 | 14 |
| 24 | 5. 製品ライフサイクルマネジメント (PLCM) | 15 |
| 25 | 5.1. PLCMの文書：適用範囲 | 15 |
| 26 | 5.2. PLCMの文書の提出 | 16 |
| 27 | 5.3. PLCMの文書の維持管理 | 16 |
| 28 | 5.4. PLCMの文書の様式及び記載箇所 | 16 |
| 29 | 6. 医薬品品質システム (PQS) 及び変更マネジメント | 16 |
| 30 | 6.1. 全般的な事項 | 16 |
| 31 | 6.2. サプライチェーンにおける製造に関する変更のマネジメント | 16 |
| 32 | 7. 規制当局による審査と調査の連携 | 17 |
| 33 | 8. 市販製品の承認後変更 | 17 |
| 34 | 8.1. 分析法の変更に対する体系的なアプローチ | 17 |
| 35 | 8.1.1. 原則 | 18 |
| 36 | 8.1.2. 体系的アプローチ | 19 |
| 37 | 8.2. CMC変更を裏付けるデータの要件 | 21 |
| 38 | 8.2.1. CMCに関する変更の評価を支持する安定性データ | |
| 39 | のアプローチ | 21 |
| 40 | 9. 用語集 | 22 |
| 41 | 10. 参考文献 | 23 |

ICH Q12 ガイドライン

| | | |
|----|-----------------------------|----|
| 42 | 別添 1 : EC が含まれる CTD の項..... | 24 |
| 43 | 別添 2 : 変更マネジメントの原則..... | 28 |

44 1. はじめに

45 1.1. 目的

46 ICH 品質ガイドライン (ICH Q8、Q9、Q10 及び Q11) の概念では、科学及びリ
47 スクに基づく医薬品開発並びにリスクに基づく規制当局の判断の機会が提供さ
48 れている。これらのガイドラインは、製品ライフサイクルを通して化学、製造
49 及び品質管理 (Chemistry, Manufacturing and controls、以下 CMC) の変更に関す
50 る評価を行う上で有用である。ICH Q8 及び Q11 ガイドラインは、主に製品ライ
51 フサイクルの初期段階 (すなわち製品開発、製造販売承認申請及び上市) を対
52 象としている。ICH ガイドラインの最近の実施経験から、ICH Q8 (R2) 及び
53 Q10 付属書 1 に記述されている CMC に関する承認後変更に対する、より柔軟な
54 規制のアプローチが、完全には実現されていない技術と規制のギャップが明ら
55 かになってきた。本ガイドラインでは、(ICH Q10 に記述されている) 製品ラ
56 イフサイクルの商業段階について取り上げる。

57 ライフサイクルマネジメントにおける技術と規制の留意点に関する調和された
58 アプローチは、医薬品分野でのイノベーションと継続的改善、品質保証の強化、
59 さらに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
60 益である。

61 本ガイドラインは、CMC に関する承認後変更のマネジメントを、より予測可能
62 かつ効率的な方法で促進する枠組みを提供する。また、製品と製造工程に関す
63 る知識の蓄積を、どのように薬事手続きの軽減に役立てることができるかを示
64 している。本ガイドラインに記述されるツールと達成のための手法の効果的な
65 実行により、変更実施前の過度な規制当局の監視を要せず、企業が医薬品品質
66 システム (PQS) の下で多くの CMC に関する変更を効果的にマネジメントする
67 ことが促進される。

68 運用上及び規制上の柔軟性の程度は、製品と製造工程に対する理解 (ICH Q8 及
69 び Q11)、リスクマネジメントの原則の適用 (ICH Q9) 及び実効的な医薬品品
70 質システム (ICH Q10) に依存する。

71 一部の ICH 地域では、本ガイドラインで記述される明示的なエスタブリッシュ
72 トコンディション (EC、3 章参照) の利用及び製品ライフサイクルマネジメン
73 ト (PLCM、5 章参照) は、既存の法的枠組みに完全には合致しない。しかしな
74 がら、これらの考えは、法的枠組みが見直しされる際に考慮されるとともに、
75 それまでの間は、既存の規制下で、可能な範囲で考慮される。

76

77 1.2. 適用範囲

78 本ガイドラインは、市販の化学薬品製品及びバイオテクノロジー応用医薬品/
79 生物起源由来医薬品を含む医薬品原薬 (すなわち医薬品有効成分) 及び医薬品
80 製剤に適用される。さらに、医薬品又はバイオテクノロジー応用医薬品/生物
81 起源由来医薬品の定義を満たす、コンビネーション製品にも適用される。薬局
82 方の医薬品各条の改訂に伴う変更については、本ガイドラインでは扱わない。

83

84 **1.3. ICH Q12における規制のツールと達成のための手法**

85 本ガイドラインに記述されているように、以下の調和された規制のツールと達成
86 のための手法を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
87 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
88 ョン及び継続的改善につながる。

89

90 ● **CMCに関する承認後変更の分類（2章）**

91 CMC に関する承認後変更の分類は、変更に関して製造販売業者（MAH）
92 と規制当局の間で必要となる、リスクに応じたコミュニケーションの枠
93 組みである。

94 ● **エスタブリッシュトコンディション（Established Conditions、ECs）（3章）**

95 EC の概念は、製品品質を確保するために必要な要素や、変更に際して薬
96 事手続きが必要となる要素の特定に関する、MAH と規制当局間での明確
97 な理解を提供する。本ガイドラインでは、どのように EC を特定するか、
98 また、変更の際に薬事手続きが求められない参考情報とされる可能性の
99 ある情報は何かについて記述する。さらに、製品のライフサイクルを通
100 じた EC 変更のマネジメントについても示す。

101 ● **承認後変更管理実施計画書（Post-Approval Change Management Protocol、
102 PACMP）（4章）**

103 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
104 更を裏付け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
105 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
106 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。

107 ● **製品ライフサイクルマネジメント（Product Lifecycle Management、PLCM）
108 （5章）**

109 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
110 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
111 コミットメント及び PACMP を含め、ライフサイクルの商業段階で製品
112 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。

113 ● **医薬品品質システム（Pharmaceutical Quality System、PQS）及び変更マネ
114 ジメント（6章）**

115 本ガイドラインの実施にあたっては、ICH Q10 に記述されている実効的
116 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
117 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
118 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、
119 一つの医薬品の製造に関わる複数の企業すべてに渡る頑健な変更マネジ
120 メントを実行するために推奨する事項を記述する。

121 ● **規制当局による審査と調査の連携（7章）**

122 本ガイドラインでは、規制当局による審査と調査の補完的役割、及び審
123 査担当者として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
124 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。

- 125 ● 市販製品の承認後変更（8章）
126 市販製品の変更を促進する方法について記述する。本ガイドラインでは、
127 即時又は変更実施後の届出により、分析法を変更できるようにするための
128 詳細な指針を提供する。また、CMC に関する変更の評価を支持する、
129 安定性試験に対する科学及びリスクに基づくアプローチについても記述
130 する。

131

132 上述したツールと達成のための手法は補完的なものであり、製品ライフサイク
133 ルの異なる段階を関連付けることを目的としている。医薬品開発とは適切な管
134 理戦略をもたらすものであり、この管理戦略の要素はエスタブリッシュトコン
135 ディションとして考慮される。承認された製品に対するすべての変更は企業の
136 医薬品品質システムでマネジメントされ、また、EC の変更については規制当局
137 への報告が必要である。リスクに応じた **CMC に関する承認後変更の分類**が規
138 制で定められていることにより、MAH は、より進んだ医薬品開発を通して明ら
139 かにになったリスク及び得られた知識に基づき、EC の変更に関する変更カテゴ
140 リーを提案することができる。リスクに基づく変更カテゴリーを含む規制の枠組
141 みににおいては、**承認後変更管理実施計画書**の利用も促進され、これによって将
142 来の EC に関する変更の計画が予測可能なものになる。**製品ライフサイクルマ**
143 **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
144 ように計画するかを規制当局に対して明確に伝える要約である。本ガイドライ
145 ンに示すツールと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
146 更するものではないが、本ガイドラインの実施には、審査担当者と調査担当者
147 間の協力とコミュニケーションが必要である。最後に、本ガイドラインでは、
148 特定の CMC に関する変更実施前に規制当局による審査及び承認を必要としな
149 い、**市販製品の承認後変更**を促進する方法を提案する。

150

151 2. CMC に関する承認後変更の分類

152 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
153 効率的な実施が可能な規制の仕組みが重要である。CMC に関する変更には、企
154 業と規制当局間のコミュニケーションが必要な潜在的な変更がある。CMC に関
155 する変更には、低リスクから高リスクまでの製品品質に対する潜在的リスクが
156 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
157 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
158 る。

159 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
160 原薬、製剤、製造工程、品質管理、装置及び施設に関する変更が、製品品質に
161 対する好ましくない潜在的な影響により分類される。規制当局とのコミュニケ
162 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
163 は、その潜在的リスクに相応する。

164 規制当局は、(a) 規制当局の承認が必要な変更、(b) 規制当局への届出が必要
165 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

166 規制手続きと、変更の際に必要とされる情報、及び該当する場合は判断に必要
167 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、
168 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。

169

170 • **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
171 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
172 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、調査
173 が行われることがある。

174 • **届出**：低～中リスクの特定の変更については、事前承認は必要ないと判
175 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
176 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
177 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
178 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
179 場合、即時の届出の仕組みが有用である。

180

181 また、さらにリスクの低い変更については、PQS 内のみで管理、記録し、規制
182 当局には報告されない。ただし、定期的な調査で確認されることがある。

183 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
184 の目的を達成する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
185 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
186 的な機会を支持する枠組みがもたらされる。

187

188 - 薬事手続きの軽減を可能とする要求の範囲及び届出の分類を提示するこ
189 とにより、本ガイドラインに記述するツール及び達成のための手法の使用
190 が促進される。

191 - 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
192 裏付けるために必要とされる文書を提出できる場合に、より低い要求／
193 届出の分類を利用することができる。変更の際に規制当局による調査
194 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。

195 - ある変更に関する分類が、他の規制当局と異なっている理由が明確にさ
196 れていない場合、規制上収束させるための選択肢になりうる。

197

198 リスクに基づく分類の仕組みは、原則は規制に、さらなる詳細はガイダンスに
199 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
200 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
201 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
202 ス、及び WHO のガイドラインやガイダンスを参照のこと。

203

204 3. エスタブリッシュトコンディション (EC)

205 3.1. 序論

206 承認申請に際してのコモン・テクニカル・ドキュメント (CTD) 様式は決めら
207 れているが、承認申請において製品品質を確保するために必要と考えられ、承
208 認後の変更の際に薬事手続きが必要な要素を規定する調和したアプローチは
209 これまでない。本ガイドラインでは、このような要素を「製造及び管理に關す
210 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 EC とする)と
211 定義する。

212

213 3.2. EC の定義及び規制当局への提出資料における役割

214 3.2.1. EC の定義

215 EC は、製品品質を確保するために必要と考えられる法的拘束力のある情報 (つ
216 まり承認事項) 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
217 する。

218

219 3.2.2. 規制当局への提出資料における EC

220 規制当局への提出資料には、EC と参考情報が含まれる (別添 1 参照)。参考情
221 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して適度に
222 詳細な情報を提供し、EC 及びその変更カテゴリーの選択について根拠を示すも
223 のである。

224 EC を、製造販売承認申請時に、規制当局にデータ又は情報を提供するために
225 MAH が決めた CMC に関する薬事上のコミットメント (安定性、その他のコミ
226 ットメント等) と混同してはならない。本ガイドラインでは、そのような情報
227 は参考情報とみなす。CMC に関するコミットメントの変更については、本ガイ
228 ドラインでは扱わないが、各地域における現行の規制及びガイダンスに従う。

229 規制当局への提出資料における EC は、非明示的な EC 又は明示的な EC のいづ
230 れかである。

231

- 232 • 非明示的な EC とは、MAH により具体的に提案されたものではなく、承
233 認後変更に関する各地域の規制又はガイダンスに基づいて定められ、そ
234 して変更されるものである。
- 235 • 明示的な EC とは、変更カテゴリーとともに、規制当局への提出資料の
236 一部として、MAH により具体的に特定、提案されるものである (3.2.3
237 項参照)。本ガイドラインでは、明示的な EC 及び関連する変更カテゴ
238 リーの特定について記述する。各地域の要件によって規定されない限り、
239 製品に関する明示的な EC を特定することは必須ではない。

240

241 EC 及び関連する変更カテゴリーを決めるにあたり、MAH は上述の 2 つのアプ
242 プローチのうちいずれか又は両方のアプローチを利用することができる。MAH が、
243 各地域の規制及びガイダンスで、非明示的な EC に対して規定された変更カテ

244 ゴリーとは異なる変更カテゴリーを提案したい場合は、明示的な EC のアプ
245 ローチを使用する必要がある。

246 MAH は CTD モジュール 3 の適切なセクションに、EC 及び関連する変更カテ
247 ゴリーの根拠を記載する必要がある。

248 EC 及び参考情報を含む可能性のある承認申請添付資料のセクションについて
249 の詳細は、別添 1 を参照のこと。

250

251 3.2.3. EC の特定

252 この項では、製造工程及び分析法の EC を決めるためのアプローチの概要を記
253 述する。他の EC（容器施栓系の性能等）を決める際にも同様のアプローチを使
254 用することができるが、申請者はその根拠を説明し、規制当局に認められな
255 ければならない。

256 EC の範囲は、企業による開発手法及び製品品質に対する潜在的リスクにより異
257 なる。

258

259 3.2.3.1. 製造工程の EC の特定

260 単位操作及びステップの順序に加えて、全体の管理戦略を考慮し、製造工程で
261 妥当性を示して提案すべき EC は、製品品質の確保に必要なインプット（工程
262 パラメータ、原料特性等）及びアウトプット（工程内管理を含む）である。こ
263 の EC には、重要工程パラメータ（CPP、ICH Q8（R2）で定義されている）及
264 び主要工程パラメータ（Key Process Parameter、KPP）が含まれていなければな
265 らない。KPP とは、製品品質に関連するため、重要な製品特性には直接関連し
266 ないかもしれないが、工程の恒常性を確保するために厳密に管理する必要があ
267 る工程パラメータである。

268

269 EC の詳細さ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
270 ら得た知識を、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（企業
271 の開発手法）によって決まる。EC の特定及び提案する変更カテゴリーを裏付け
272 る適切な根拠を示さなければならない。製造工程の EC を特定する際には、異
273 なる手法を単独で又は組み合わせて利用することができる。この手法には以下
274 のようなものがあるが、これらに限定しない。

275

- 276 ● 承認申請前に、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、
277 限られた理解しか得られていない製品開発の場合、つまり、**パラメ
278 ータに基づく（parameter based）手法**では、多くのインプット（工程パ
279 ラメータ、原料特性等）及びアウトプット（工程内管理を含む）が EC
280 となる。
- 281 ● インプットと製品品質特性間の相互作用とそれに応じた管理戦略に関す
282 る理解が深まっている場合、つまり、**より進んだ（enhanced）手法**では、
283 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適切
284 な EC の特定が可能である。

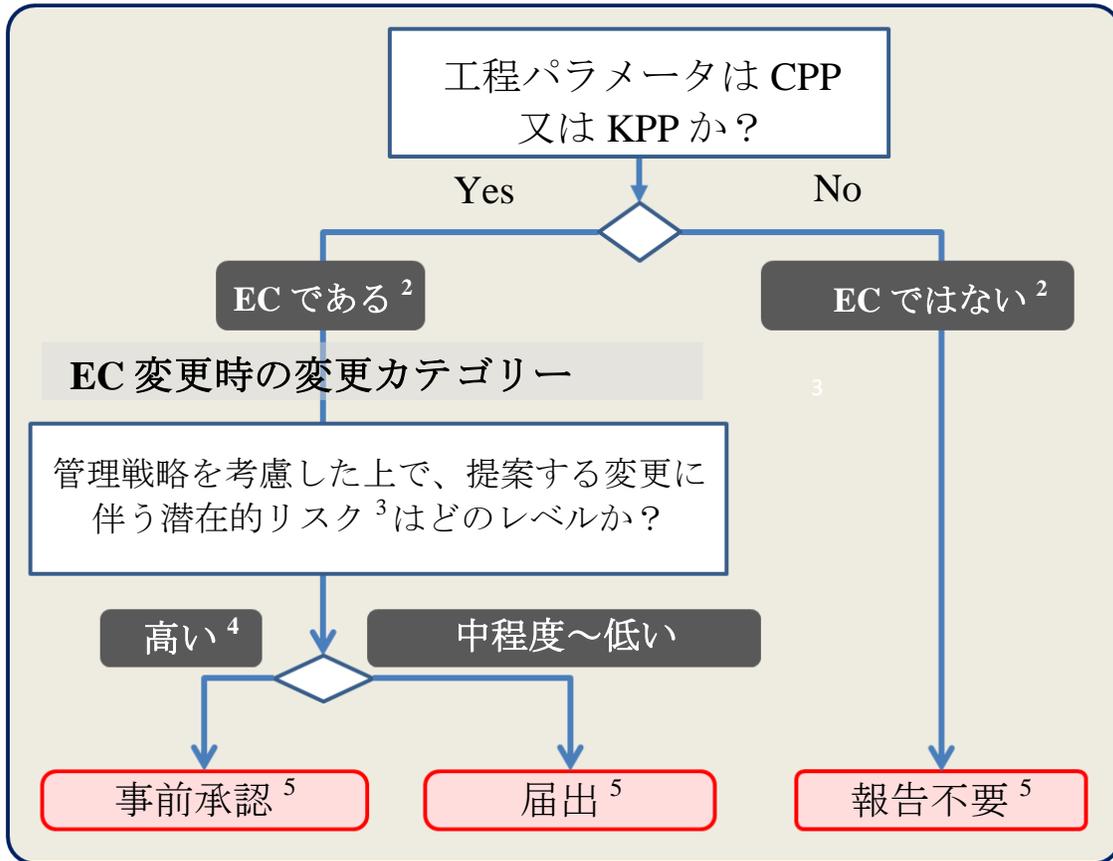
- 285 ● データが豊富な環境で得られた知識を適用できる場合、つまり、**性能に**
286 **基づく (performance based) 手法**では、工程のインプット（工程パラメ
287 ータ、原料特性等）よりも、主に単位操作のアウトプットの管理を EC
288 とすることができる。例えば、インラインの継続的なモニタリングを行
289 う製造工程ステップに、本手法を検討することができる（混合工程管理
290 のための NIR のような適切なプロセス解析工学の使用等）。
- 291 この手法を検討する際には、安定した工程を保証するために、製品品質
292 に影響する可能性のあるすべての関連するパラメータ及び原料特性がモ
293 ニタリングされること、また、使用する装置の適格性が保持されること
294 が重要である。アウトカムが具体的に定められない経路依存型の工程
295 （流動層造粒と乾燥等）のような場合、特定のパラメータ又は特性を EC
296 とする必要がある（顆粒特性の差が最終製品の品質に影響する場合等）。

297

298 製品品質の確保のために EC として必要な事項と、不必要な事項を明確に理解
299 するために、適切に詳細が記載された製造工程に関する説明を提出することが
300 重要である。本ガイドラインの使用が、CTD のモジュール 3 における製造工程
301 の記載が減ることにつながってはいけない。

302 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
303 シジョンツリーを図 1 に示す。このディシジョンツリーは、クリティカリティ
304 （すなわち CPP）又は製品品質に関連する工程の恒常性に対する影響（すなわ
305 ち KPP）の評価に基づき EC を特定する際の指針となるものである。対応する
306 変更カテゴリーは、品質に対する潜在的リスクによって異なる。リスクアセス
307 メントは、ICH Q9 に記載されているアプローチに従って実施する。リスクとそ
308 れに対応する変更カテゴリーを評価するにあたり、MAH は全体の管理戦略や同
309 時に行われる可能性のある変更を考慮すべきである。EC 及び EC ではない要素
310 の特定について、適切な根拠を示す必要がある。

311 図1 製造工程パラメータに対する EC 及び関連する変更カテゴリーの特定のため
 312 のディシジョンツリー¹



313
 314
 315

2345

316 変更後のモニタリング等の、製品固有の承認後変更に関する活動についての情
 317 報を、EC 及び関連する変更カテゴリーを特定するための参考情報として提供す
 318 ることもできる。
 319 製品のライフサイクルを通じてクリティカリティ及びリスクを定期的に評価し、
 320 得られた知識に基づき、ディシジョンツリーを用いて EC を更新すべきである。
 321 さらに、MAH は該当する変更カテゴリーを評価する際には、同時に行われる変
 322 更の影響を考慮すべきである。

¹ この図は性能に基づく手法には適用しない。

² EC 及び EC ではない要素の特定について適切な根拠が求められる。

³ ICH Q9 に記載されているアプローチと考え方を利用した品質に対するリスクの評価。

⁴ 中程度のリスクの変更でも事前承認が必要な場合がある。

⁵ 変更カテゴリーのさらなる指針については 2 章、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。

3.2.3.2. 分析法の EC の特定

分析法に関する EC には、分析法の性能を確保する要素が含まれていなければならない。分析法に関する EC の特定を裏付ける適切な根拠を示さなければならない。EC の範囲は、試験法の複雑さ、開発及び管理手法により異なる。

- 承認申請の時点で試験法のパラメータと性能の関係が十分に検討されていない場合、システム適合性を含む操作パラメータの詳細を EC とする。
- 頑健性の検討を含む体系的な開発手法により、試験法のパラメータと性能との関係の理解が深まっている場合、分析法の詳細よりも、試験法に固有の性能基準（特異性、真度、精度等）が主な EC となる。

分析法の EC を特定する手法に関わらず、分析法を明確に理解できるように、適切に詳細が記載された分析法に関する説明をモジュール 3 に記載する。本ガイドラインの使用が、製造販売承認申請における分析法の記載が減ることにつながってはいけない。

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（製造経験、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、また、承認された EC に関連する変更カテゴリを変更する際には、以下の選択肢がある：

- 承認された EC の変更の提案を記載し、妥当性を説明した、適切な承認後の規制当局への資料の提出。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。
- 製造販売承認申請又は承認後の薬事手続きにおける、EC 又は変更カテゴリの変更、並びに変更に関する妥当性の説明及び変更方法について記載された PACMP の提出。
- 必要に応じて、認められた承認後の薬事上のコミットメントを利用して EC を変更することもできる。

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、情報を共有及び利用し、製造販売承認申請が維持され、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共同の責任がある。製造販売承認申請（EC とされなかった要素を含む）の維持管理は、各地域の要件に従う必要がある。MAH と製造に関与する組織の関係については、6 章を参照のこと。

363 製造販売承認申請で引用された資料（Type II のドラッグマスターファイル、原
364 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
365 引用している MAH に EC の変更を知らせる責任がある。それにより MAH はそ
366 の変更の影響を評価し、承認された製造販売承認申請の EC に関連する変更が
367 あれば、必要に応じて各地域の要件に従った薬事手続きができる。
368 EC 及びその後の EC 変更の承認は、規制当局の責任である。
369

370 4. 承認後変更管理実施計画書（PACMP）

371 4.1. PACMP の定義

372 PACMP は、MAH と規制当局の間で合意され、認められた実施計画書であるた
373 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の確保を可能に
374 する、規制のツールである。PACMP には、製品の商業段階で MAH が実施しよ
375 うとする CMC の変更、提案する変更が及ぼす影響の評価を含めた変更の準備
376 及び検証の方法、並びに各地域の規制要件に従って提案される変更カテゴリー
377 （すなわち、承認された PACMP がない場合の同様の変更と比較して、より低
378 い変更カテゴリー及び／又は短い審査期間）について記載する。また、PACMP
379 では、満たさなければならない条件及び判定基準を特定する。PACMP は、1 つ
380 の製品に対する 1 つ以上の変更、又は複数の製品に適用する 1 つ以上の変更
381 に利用することができる（4.5 項参照）。PACMP は初回の製造販売承認申請時に
382 合わせて提出しても、その後に独立して提出してもよい。PACMP は規制当局か
383 ら認められる必要があり、変更を実施するためには PACMP に記載する条件及
384 び判定基準を満たす必要がある。

385 PACMP では、変更の複雑さに応じた詳細さで変更を記載する必要がある。
386 PACMP が認められた後、変更が実施されるまでの間は（下記の「ステップ 2」
387 を参照）、MAH は提案したアプローチを定期的に再評価し、変更の実施前にそ
388 の妥当性を再確認することが前提となる。具体的には、変更の実施前に、MAH
389 は最初の PACMP 提出時に提案したリスクアセスメント結果を再評価し、計画
390 する変更に対するリスクアセスメントの結果が引き続き妥当であることを確認
391 する必要がある。初期のリスクアセスメントの再評価により、変更の実施に伴
392 ってリスクのレベルが上がることを示唆された場合、過去に認められた変更カ
393 テゴリーはもはや適切ではないと考えなければならない。このような場合、現
394 行のガイダンスに従うか、関連する規制当局に相談することを考えなければな
395 らない。また、MAH は、変更の実施後も、管理戦略が製品の恒常的な製造を保
396 証し続けることを確認する必要がある。

397 さらに、PACMP の利用は、品質リスクマネジメントの原則（ICH Q9）及び実
398 効的な変更マネジメントシステム（ICH Q10、別添 2）を取り入れた、実効的な
399 PQS によって可能になる。MAH は、PACMP を利用して CMC の変更を実施す
400 る際はいつでも、施設が、GMP 遵守及び調査又は許可／認定の状況について
401 PACMP が認められた規制当局の規制要件を満たすことを保証する責任がある。
402

403 4.2. PACMP の利用

404 PACMP には通常 2 つのステップがある：

405

406 ステップ 1：提案する変更、その妥当性、リスクマネジメント活動、変更が及
407 ぼす影響を評価するための検討及び判定基準、満たさなければならないその他
408 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）、変更に対
409 して提案される変更カテゴリー、並びにその他裏付けとなる情報（下記参照）
410 を記載した実施計画書が提出される。この実施計画書は実施に先立ち、規制当
411 局により確認され、認められる。

412 ステップ 2：実施計画書に記載した試験及び検討が実施される。得られた結果
413 /データが実施計画書に記載された判定基準を満たし、その他の条件も満たし
414 ている場合、MAH は、規制当局に認められた実施計画書に記載されている変更
415 カテゴリーに従い、規制当局による確認を受けるため、これらの情報を必要に
416 応じて適切に規制当局に提出する。変更カテゴリーにより、変更の実施前に規
417 制当局の承認が必要な場合と不要の場合がある。実施計画書に記載した判定基
418 準及び/又は他の条件（ステップ 1 参照）が満たされない場合は、このアプ
419 ローチを使用して変更を実施することはできないため、代わりに現行の規制又は
420 ガイダンスに従う。

421

422 PACMP のステップ 1 で予測しなかった製造工程又は管理の重要な変更（単位操
423 作の順序の変更等）は、ステップ 2 として実施することはできず、各地域の規
424 制又はガイダンスに従った薬事手続きが必要である。ただし、予測しなかった
425 製造工程又は管理の修正が、意図する変更に関連する軽微なもので、実施計画
426 書の技術的な本質に影響を及ぼさない場合は、適切にその妥当性が説明される
427 ならば、通常、適用範囲内であるとみなされる。

428 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
429 するリスクを増加させてはならない。変更の影響を評価するために、有効性、
430 安全性（臨床又は非臨床）、又はヒトの PK/PD の情報を必要とする CMC の
431 変更（ある種の処方変更、新規不純物を評価するための臨床又は非臨床試験、
432 免疫原性/抗原性の評価等）を PACMP に含めることは、通常、適切ではない。

433

434 4.3. PACMP の要素

435 製品開発及び/又は製造経験から得られる製造工程と製品の理解を用いて、
436 PACMP を作成する。PACMP には、すべてではないが、以下の要素を含める：

437

- 438 ● 提案する変更及びその妥当性を含む詳細な説明。提案する変更前後の違
439 いを明確に示す（表形式でまとめる等）。
- 440 ● 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
441 影響を評価するために実施する試験及び検討の一覧。例えば、特性解析、
442 出荷試験、安定性試験（必要な場合、8.2.1 項参照）、工程内管理試験。

- 443 PACMP には、それぞれの試験又は検討の分析法及び提案する判定基準を
444 適切に記載する。
- 445 ● 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
446 る管理戦略の変更に関する考察。
 - 447 ● その他の満たすべき条件。例えば、製造工程の適格性評価のいくつかの
448 段階は、変更実施前に完了することの確認。
 - 449 ● 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
450 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
451 参考データ。
 - 452 ● PACMP のステップ 2 の実施に関して提案する変更カテゴリ。
 - 453 ● 製品品質に対して変更による悪影響がないことを評価し、確認し続ける
454 ために、PQS の下で継続的な検証が行われることの確認。変更実施後に
455 製品品質に対する影響のモニタリングが要求される場合、提案する
456 PACMP を支持するため、品質リスクマネジメント活動の概要を提出しな
457 ければならない。複数の変更を実施する場合は、複数の変更の累積的な
458 影響による潜在的リスク及びそれらのリスクの相互関係について、品質
459 リスクマネジメント活動で取り扱わなければならない。

461 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、
462 PACMP において、提案する変更が与える影響に関する、適切な科学的知識と理
463 解を示さなければならない。一般的に、より複雑な変更では、製品／製造工程
464 に関するより深い理解が求められる。

465 4.4. 認められた PACMP の変更

467 試験、検討又は判定基準の変更等、既に認められた PACMP を変更する場合、
468 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
469 うにしなければならない。通常このような PACMP の変更では、規制当局への
470 届出が必要である。実施計画書の内容をより大きく変える変更の場合には、規
471 制当局との合意に基づき、実施計画書変更の事前の承認又は実施計画書の新規
472 提出のいずれかが求められる。

473 4.5. PACMP の種類

474 PACMP には、いくつかの種類がある：

- 477 ● 1 つの製品に対する 1 つ以上の変更—この内容及び実施に関しては、上
478 記及び付属書 IIA を参照のこと。同じ原則を適用し、製品のライフサイ
479 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
480 よう、PACMP を立案することも可能である。実施計画書に 1 つの製品に
481 対する複数の変更を記載する場合、複数の変更の関連性及び 1 つの実施
482 計画書に含める妥当性を示す根拠を、実施計画書に追加する必要がある。

- 483 ● 複数の製品に適用可能な実施計画書—上記の一般的原則が適用される。
484 提案される変更のリスクは、製品間で同様である必要がある。アプロー
485 チ次第で、さらなる検討を考慮する必要がある。例えば、
486 a. 複数の製品に対して実施される 1 つ以上の変更（同じ容器及び施
487 栓系を使用する複数の製品に使用する栓の変更等）：影響を受け
488 るすべての製品に対して同じリスク低減策が適用されなければな
489 らない。
490 b. 複数の製品及び複数の施設で実施される 1 つ以上の変更（複数の
491 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
492 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
493 スク低減策が適用されなければならない（付属書 IIB 参照）。
494

495 5. 製品ライフサイクルマネジメント (PLCM)

496 PLCM の文書には、管理戦略の主要な要素、EC、提案する EC 変更のための変
497 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
498 メント等、MAH が提案する製品ライフサイクルマネジメントに関する計画を記
499 載する。PLCM により、MAH による事前のライフサイクルマネジメントの計画
500 が促され、また、規制当局による審査や調査の円滑な実施につながる。PLCM
501 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。
502

503 5.1. PLCM の文書：適用範囲

504 PLCM の文書は、製造販売承認申請において EC 及び EC を変更するための変更
505 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
506 主要な要素、及び製造販売承認申請に記載されている関連情報への参照を含め
507 る（付属書 III 参照）。PLCM の文書の提出は推奨されるが、MAH が明示的 EC
508 を提案するときには文書の提出が見込まれる。

509 PLCM の文書の要素を、以下にまとめる：

- 510
- 511 ● **製品管理戦略の要約**：管理戦略のどの要素を EC とすべきかを明確にする
512 ため、PLCM の文書には管理戦略の大まかな概要を記載する。
 - 513 ● **EC**（3 章参照）：提案する製品の EC を PLCM の文書に記載する。EC の
514 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。
 - 515 ● **承認された EC の変更カテゴリー**（3 章参照）：提案する EC 変更時の変
516 更カテゴリーを PLCM の文書に記載する。変更カテゴリーの詳細な妥当
517 性は、CTD の関連する項に記載する。変更カテゴリーは、各地域の規制
518 若しくはガイダンス、又は MAH による根拠説明に基づく。
 - 519 ● **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
520 実施のために提出される PACMP を、対応する変更予定の EC とともに記
521 載する。PACMP が認められた日付を次回の規制当局への資料提出時に記
522 入する。初回製造販売申請の承認後に PACMP が提出され、認められた
523 場合には、更新した PLCM の文書には PACMP を含める。

- 524 • 承認後の CMC に関するコミットメント：商業段階で実施する CMC に関
525 するコミットメント（特定の工程モニタリング、EC の変更等）を、
526 PLCM の文書に記載する。
527

528 5.2. PLCM の文書の提出

529 初めての PLCM の文書は、初回の製造販売承認申請時、又は規制に係る変更マ
530 ネジメントを促進するため、市販製品の EC を特定する（3.2.3 項）薬事手続き
531 を行う際に提出する。規制当局による製造販売承認申請の審査及び承認後、
532 PLCM の文書には承認された EC 及び関連する変更カテゴリーが含まれる。
533

534 5.3. PLCM の文書の維持管理

535 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。
536 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、
537 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
538 ついては、MAH は各地域の要件に従う必要がある。
539

540 5.4. PLCM の文書の様式及び記載箇所

541 5.2 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、
542 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
543 書 III を参照のこと。
544 PLCM の文書は、各地域の推奨事項に基づき、CTD モジュール 1、2、3 のいず
545 れかに記載する。
546

547 6. 医薬品品質システム (PQS) 及び変更マネジメント

548 6.1. 全般的な事項

549 ICH Q10 で確立され、各地域の GMP を遵守した実効的な PQS を有することは、
550 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
551 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
552 よる特別な調査の実施は求めている。ただし、提出された製造販売承認申請
553 及び監視に関連する定期的な調査は、各地域の規制要件に従って継続する。
554 PQS が実効的でないことが明らかになった場合、本ガイドラインに示された柔
555 軟な対応を取ることが制限されることがある。
556 ICH Q10 に示された基本的な要件を満たす実効的な変更マネジメントシステム
557 が、本ガイドラインの実施には必要である。この変更マネジメントシステムに
558 ついて、別添 2 にまとめる。
559

560 6.2. サプライチェーンにおける製造に関する変更のマネジメント

561 多くの場合、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
562 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）
563 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

564 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
565 に、以下の変更マネジメント活動を考慮する必要がある：

566

567 • 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
568 間で、適時、情報共有される。

569 • 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、
570 製品ライフサイクルに渡り、変更を認識しておくべき又は実施する必要
571 がある組織間で情報共有する必要がある。

572 • 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、受託製造
573 業者（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
574 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
575 PLCM の文書変更を活用することができる。出荷判定を担う組織は、す
576 べての関連する変更を認識していなければならない、また必要に応じて、
577 変更の意思決定に関わる。

578 • 製造販売承認申請の変更及び GMP 関連事項の情報共有の仕組みを、
579 CMO との契約書を含め、関連文書に規定する必要がある。

580

581 7. 規制当局による審査と調査の連携

582 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
583 ってその基本的な役割が変わることはない。調査で得られた施設に関する情報
584 は、審査担当者も利用できるようにし、また、最新の PLCM の文書がある場合
585 は、調査担当者も利用できるようにする。

586

587 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、製品の申請に関する
588 規制当局による審査が円滑になる。必要な場合は、GMP 及び製造販売承認事項
589 の遵守に関わる情報を、既定の仕組みを通して審査担当者と調査担当者間で
590 共有する。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
591 づき、このようなコミュニケーションを行うことがある。

592

593 8. 市販製品の承認後変更

594 本ガイドラインに記述する EC 及び PACMP の適用は、市販製品にも有益である。
595 具体的には、市販製品に対する EC 及び変更カテゴリーを承認後の薬事手続き
596 を通じて提案できる。また、市販製品に予定している変更に対して PACMP を
597 提案することができる。それらに加えて、市販製品では、変更を促進するさら
598 なるアプローチによって利益がもたらされる場合がある。この章では、度々実
599 施される CMC の変更（分析法等）及び CMC の変更に関連して要求されるデー
600 タ（安定性等）に対する体系的なアプローチの戦略について記述する。

601

602 8.1. 分析法の変更に対する体系的なアプローチ

603 市販製品には、分析科学の進歩から恩恵を受け得る既存の分析法がある。この
604 章の意図は、目的にかなう同等の分析法への変更を体系的に実施することを奨

605 励することである。市販製品の試験に利用する分析法の変更に関して、具体的
606 な基準を規定するアプローチを、以下に記述する。このアプローチに従い、す
607 べての基準を満たす場合、関連する規制当局への即時又は変更実施後の届出の
608 いずれかにより、分析法を変更することができる。

609 以下の状況は、この章の適用範囲外である：

610

- 611 ● 試験法から得られる複雑な情報が、規格及び試験方法に十分に反映され
612 ていない場合。特に、ピークの一部のみを特定及び規定している分析法
613 （ペプチドマップによる確認試験、複雑な原薬のための試験等）、又は
614 特定ピークだけではなく標準品との全体的な比較が規格及び試験方法の
615 判定基準に含まれている分析法（天然物由来の製品、生体系で製造され
616 るバイオテクノロジー応用医薬品の「標準品と同様」等）。
- 617 ● 生物学的／免疫学的／免疫化学的原理に基づく試験法や生物起源由来の
618 試薬を用いる試験法の変更（バイオアッセイ、結合試験、ELISA、外来
619 性感染物質の検査等）。
- 620 ● 多変量解析とともに用いる予測モデルの変更。

621

622 上述の除外があるものの、その他の試験法は、バイオテクノロジー応用医薬品
623 ／生物起源由来医薬品に使用されるものを含め、適用範囲内である。

624 8.1 項の利用は、各地域における ICH ガイドライン（ICH Q2、Q9、Q10 等）の
625 実施状況、及び企業によるこれらのガイドラインの日常的な適用状況次第であ
626 る。8.1 項に示す柔軟な対応は、必ずしもすべての地域やすべての状況で利用可
627 能ではない。すなわち、いくつかの変更については、各地域のガイダンスで規
628 定される事前承認が必要になる。

629

630 8.1.1. 原則

631 このアプローチを利用するには、以下の内容を満たさなければならない：

632

- 633 ● 元の試験法と変更する試験法の原理が同じであること（分光検出による
634 クロマトグラフ法等）。
- 635 ● バリデーションの結果、変更する試験法は元の試験法と同等以上である
636 ことが示されること。
- 637 ● 元の試験法と変更する試験法により得られる試験結果が同等であること。
638 これについては 2 つの方法で評価する。第 1 に、変更する試験法により
639 同等の結果が得られなければならない。すなわち、元の試験法と変更す
640 る試験法から得られる品質上の判断は同じである。第 2 に、バリデーシ
641 ョン実施計画書には、元の試験法と変更する試験法を用いて得られた結
642 果を比較するための明確な基準が記載されていなければならない。詳細
643 については、下記のステップ 2 を参照のこと。
- 644 ● 変更する試験法について、システム適合性の要件を確立する。システム
645 適合性により、日常的に使用する試験法の日々の性能を保証する。

- 646 • 各地域における現行の規制により認められている場合を除き、この仕組みによって規格値の変更（不純物の総量、力価等）を取り入れることは
647 できない。
648
649 • 試験法変更の結果として毒性又は臨床データが必要とされる場合、この
650 アプローチを使用することはできない。
651

652 これらの基準を満たす場合、2つの試験法は同等であり、規制当局への即時又は
653 変更実施後の届出のいずれかにより変更できる。
654

655 8.1.2. 体系的アプローチ

- 656 • ステップ 1：試験法の原理を確認する。以下に例を挙げる。
657 • 重量分析
658 • 容積分析
659 • 原子吸光分析
660 • 顕微鏡分析
661 • 熱分析
662 • 電気化学的分析
663 • カラムクロマトグラフィー（HPLC、UHPLC 等）
664 • プレートクロマトグラフィー（TLC 等）。確認試験又は限度試験に
665 使用するものであり、この章に記述する基準を満たす場合、別の原理
666 の試験法に変更できる場合もある。
667 • 電気泳動
668 • 分光学的方法の手順を変更する場合、同じ技術の範囲内にする（UV
669 から UV、NMR から NMR 等）。

670 分析法に2つの技術が使用される場合（HPLC と UV 検出等）、両方の技術が試験
671 法の原理に含まれる（すなわち、分光検出によるカラムクロマトグラフ法）。
672

- 673 • ステップ 2：事前に企業において分析法バリデーション実施計画書を作成し、
674 社内で承認を得る。実施計画書は、現在の試験法と変更する試験法の比較及
675 び元のバリデーション実施計画書の知識に基づく。バリデーションは、変更
676 する試験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ない。
677 バリデーションには、少なくとも以下の内容を含める。
678 • ICH Q2 の原則に従い、変更を検証する。試験法に関連するすべての
679 分析能パラメータを ICH Q2 に従って評価する。
680 • バリデーション実施計画書には少なくとも、現行の試験法を検証す
681 るために検討した項目、及び ICH Q2 で示されているその他の関連す
682 るすべての項目を含めなければならない。例えば、元の試験法のバリ
683 デーションにおいて特異性、直線性、精度及び真度が評価されて
684 いる場合、変更する試験法のバリデーションでも特異性、直線性、
685 精度及び真度を評価しなければならない。実施計画書の判定基準は、
686 試験法の性能に期待される要件を反映し、科学的に根拠が説明され

- 687 なければならない。さらに、変更する試験法が目的に合うことを保
688 証するため、元の試験法のバリデーションでの判定基準も考慮して
689 作成する。
- 690 ● バリデーションでは、試験法の使用目的に基づき、適切な数及び適
691 切な濃度の試料を用いた並行試験により、変更する試験法と元の試
692 験法による結果の同等性を評価する。同等性の評価には、元の試験
693 法から得られていた有益な情報が変更する試験法でも失われないと
694 という要件を含む。また、元の試験法と変更する試験法で同じ試料の
695 試験を行って得られたデータを評価したときに、同じ品質上の判断
696 がなされなければならない。
 - 697 ● 手動から自動に試験法を切り換える場合、重要な試薬、標準品又は
698 ソフトウェアの変更に関連する影響もバリデーションで評価しなけ
699 ればならない。
 - 700 ● 実施する変更を明確にするため、実施計画書には元の試験法と変更
701 する試験法の操作条件も詳細に記載する。試験法の説明に別紙を含
702 めてもよい。
- 703
- 704 ● ステップ 3：現在の試験法でのシステム適合性の判定基準を考慮し、試験法
705 開発時のデータ及び商業生産により得られた新たな知識があればそれに基づ
706 いて、新しい試験法のシステム適合性の判定基準を決定する。この場合のシ
707 ステム適合性の判定基準には、日常的に使用する試験法の日々の性能を評価
708 するためのすべての基準を含む。
- 709
- 710 ● ステップ 4：実施計画書に基づきバリデーションを実施し、その結果を予め
711 規定した判定基準と比較する。判定基準を満たしていない項目がある場合、
712 基準を満たさなかったことの試験法の妥当性への影響を評価する。すべての
713 基準が満たされた場合、その試験法は使用目的に対して受入れ可能であると
714 みなされる。
- 715
- 716 ● ステップ 5：現在の承認内容を変更した結果として新たな製品情報が確認さ
717 れた場合は、それを検討する。試験法を検討する際に得られた結果に基づき、
718 規格値の新たな設定又は変更（不純物の総量、力価等）が必要になる場合、
719 各地域における現行の規制で許可されている場合を除き、この体系的アプロ
720 ーチを使用することはできない。さらに、試験法変更の結果として毒性又は
721 臨床データが必要とされる場合、このアプローチを使用することはできない。
722 このように、試験法の変更は製品の安全性、有効性、純度、含量、同定又は
723 力価に影響するものであってはならない。
- 724
- 725 ● ステップ 6：バリデーション実施計画書の判定基準に対する結果を文書化し
726 た報告書を作成する。

- 727 ● ステップ 7：変更を実施するにあたり、企業の PQS に基づく変更管理手順に
728 従う。
729
- 730 ● ステップ 8：このアプローチを実施した結果から、新たな製品情報が確認さ
731 れない限り（ステップ 5 参照）、各地域の要件に従って、変更を実施した後
732 に、規制当局に試験法の変更に関する届出を提出する。この届出には、最新
733 の規格及び試験方法、バリデーション実施計画書及び報告書の要約を含める。
734
- 735 ● 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（別添 2 参
736 照）により、意図しない結果は生じておらず、変更が有効であったことを保
737 証する仕組みを明確にし、文書化することが必要である。評価の結果は、変
738 更が受入れ可能であったという結論とともに文書化されなくてはならない。
739
- 740 ● ステップ 10：試験法変更に関わるすべての情報を、規制当局による定期的
741 な調査での確認の際に提供できるようにしておく。
742

743 8.2. CMC 変更を裏付けるデータの要件

744 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
745 及びガイダンスにより定められる。本ガイドラインでは、科学及びリスクに基
746 づく、変更のより速やかな申請、承認及び実施を可能にするために、承認後変
747 更を支持する安定性を確認するための試験を策定するアプローチを記述する。
748 このようなアプローチは、PACMP の中で提案できる（付属書 IIB 参照）。
749

750 8.2.1. 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

751 ICH Q1A (R2) で推奨されている、新規で販売されたことのない原薬／製剤の
752 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
753 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、
754 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
755 安定性試験の適用範囲及び計画は、製剤及び原薬から得られた知識及び経験に
756 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
757 説明される必要があり、以下の内容が含まれる：
758

- 759 ● 安定性に関わる品質特性及び有効期間を制約する特性を特定する。
760 ● 安定性のリスクアセスメントに基づき、提案する CMC に関する変更
761 により安定性に影響し得る要因を特定する。
762 ● 適切な手法により提案する変更の影響を評価する。これには以下の内容
763 を含む：
764 ○ 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
765 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
766 試験及び／又は苛酷試験
767 ○ 変更前後の代表的な試料を比較する試験

- 768 ○ 正式及びそれ以外の安定性試験又はその他の関連データの統計学的評価
 769
 770 ○ 分解予測モデリング及びその他の経験的モデリング又は基本原理
 771 モデリング
 772 ○ 関連する機関の知識及び科学文献から得られる知識の適用
 773 ○ 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
 774 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
 775 用
 776

777 該当する場合は、変更後のバッチを用いた長期保存試験の開始又は継続中の長
 778 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、
 779 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
 780 とができる。

781

782

9. 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 (Q8R2) |
| 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 |
| EC | エスタブリッシュトコンディション |
| 企業 | 関連する製造施設及び MAH |
| KPP | 主要工程パラメータ 製品品質に関連するため、重要な製品品質特性に直接関連しないかもしれないが、工程の恒常性を確保するために厳密に管理する必要がある工程パラメータ |
| 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、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 | 定期的な品質レビュー 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レビュー |
| PQS | 医薬品品質システム |
| QRM | 品質リスクマネジメント |

783

784 **10. 参照文献**

785 ICH M4: The CTD -- Quality

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

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

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

790 ICH Q8(R2) Pharmaceutical Development

791 ICH Q9 Quality Risk Management

792 ICH Q10 Pharmaceutical Quality System

793 ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances

794 ICH Q8, Q9, and Q10 Questions and Answers

795 ICH Q8, Q9, & Q10 Questions and Answers -- Appendix: Q&As from Training Sessions

796 (Q8, Q9, & Q10 Points to Consider)

797

798 別添 1 : EC が含まれる CTD の項

799

800 注釈 :

- 801 • 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
802 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
803 て一般的な指針を提供することである。
- 804 • 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、
805 参考情報が含まれる CTD の項を示す。
- 806 • EC が含まれる CTD の項には、参考情報の要素も含まれる。
- 807 • B=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。
- 808 • 送達システムの情報については、製品の設計及び地域によって CTD での
809 記載箇所又は内容が変わることがある。
- 810

| 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 (工程パラメーター及び原料特性) 及びアウトプットに関する EC の詳細さについては、3.2.3.1 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 (B) |
| 3.2.S.2.4 | 重要工程及び重要中間体の管理 | 重要中間体の保存条件を含む、重要工程と重要中間体の規格 (試験項目、分析法の要素、判定基準等) |
| 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 | |

ICH Q12 ガイドライン

| CTD の項 | 項目名 | エスタブリッシュドコンディション—一般的リストと注釈 |
|--------------|--------------------|--|
| 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"> 試験法 判定基準 |
| 3.2.S.4.2 | 試験方法（分析方法） | 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適格性評価（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（3.2.2 項も参照） |
| 3.2.S.7.3 | 安定性データ | 参考情報 |
| 3.2.P | 製剤 | |
| 3.2.P.1 | 製剤及び処方 | 定性的及び定量的な成分分量 |
| 3.2.P.2 | 製剤開発の経緯 | |
| 3.2.P.2.1 | 製剤成分 | 参考情報 |
| 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 | |
| 3.2.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（工程パラメーター及び原料特性）及びアウトプットに関する EC の詳細さについては、3.2.3.1 項「 <i>製造工程の EC の特定</i> 」を参照 |
| 3.2.P.3.4 | 重要工程及び重要中間体の管理 | 重要中間体の保存条件を含む、重要工程と重要中間体の規格（試験項目、分析法の要素、判定基準等） |

ICH Q12 ガイドライン

| CTD の項 | 項目名 | エスタブリッシュトコンディション—一般的リストと注釈 |
|-----------|---------------------|--|
| 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"> ● 試験法 ● 判定基準 又は、該当する場合は、 薬局方の各条の参照 |
| 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、3.2.3.2 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（ヒト又は動物由来の添加剤のみ） |
| 3.2.P.4.6 | 新規添加剤 | （新規添加剤の規格が 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"> ● 試験法 ● 判定基準 |
| 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"> ● 試験法 ● 判定基準 |
| 3.2.P.5.2 | 試験方法（分析方法） | 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適格性評価（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 | 容器及び施栓系の供給業者／製造業者 構成する各素材及び規格 |
| 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（又は化学薬品のリテスト期間） 必要な場合、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（3.2.2 項も参照） |

ICH Q12 ガイドライン

| CTD の項 | 項目名 | エスタブリッシュトコンディション—一般的リストと注釈 |
|--------------|----------------|---|
| 3.3P.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 |
| 3.2.A.3 | 添加剤 | 参考情報 |
| 3.2.R | 各極の要求資料 | |
| | 非該当 | 各地域の規制及びガイダンスを適用 EU では医療機器情報又は CE マークの確認 |

811

812 別添 2：変更マネジメントの原則

813 本ガイドラインの原則は、ICH Q10 に示された基本的な要件を満たす実効的な変
814 更マネジメントシステムによって支持される。この実効的な変更マネジメントシ
815 ステムについて、以下に記述する。

816

817 1. 製品の性能又は製造工程の頑健性を向上させる変更等の変更のきっかけを
818 捉える。

819 2. 関連する製造販売承認申請について、EC 及び EC ではない要素への影響
820 を含め、製造工程及び管理戦略に関わるあらゆる側面に関して、変更の適
821 用範囲及びその影響について十分に理解する。

822 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。

823 4. 提案する変更を実施しない場合のリスクの管理を含め、提案する変更に関
824 する科学及びデータに基づくリスクアセスメントを実施し、リスクを分類
825 する。

826 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）
827 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
828 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
829 て記載した実施計画書を作成する。

830 6. 必要な場合、規制当局への提出資料（承認事項変更に関する文書、
831 PACMP 等）を作成し、提出する。

832 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変更の適否を
833 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
834 する者が含まれるが、これらに限定されない。

835 8. 以下に基づき、変更を実施する。

836 a. 実施されている変更が、関連する実施計画書、PLCM の文書及び／
837 又は PACMP に引き続き準じていることの確認

838 b. 得られたデータを評価し、変更の目的及び判定基準が満たされてい
839 ることを確認する

840 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
841 策を講じる。

842 10. 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。

843 11. 変更後に意図しない結果が認められず、目的とした結果が得られているこ
844 とを確認する。

845 a. 承認後の変更に関連する逸脱が報告された場合、企業の逸脱管理手
846 順に従い、問題に対処し、是正措置及び予防措置（CAPA）手順に
847 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

848 b. 必要な場合は、承認内容が更新されていることを確認し、PLCM の
849 文書について更新の可否を評価する

850 c. PQS の改善を含む継続的改善を目的に、変更の実施を通じて得られ
851 た教訓から新たな製品及び製造工程の知識を構築する

852 d. 実施された変更を製品品質の照査（PQR）の中で評価する

853 12. 変更マネジメントシステムを整理してまとめ、企業間の監査や規制当局に
854 よる調査での確認時に提供できるようにしておく。

855

856 マネジメントレビュー

857 マネジメントレビューの詳細は、PQS の実効性を評価する手段としての適切な
858 業績評価指標の利用を含め、ICH Q10 に記述されている。マネジメントレビュー
859 は意義があり、簡潔であって、データに基づくものである必要がある。実効的な
860 変更マネジメントシステムを保証する上で、ICH Q10 の要件に加えて、マネジメ
861 ントレビューでは、以下の内容について考慮する。

- 862 ● 変更が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
863 メントシステムの適時性をモニタリングする。変更マネジメントの実施が
864 遅れた場合は、遅延に伴うリスクを評価し低減させる。
- 865 ● 初回の変更提案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
866 メントシステムの性能をモニタリングする。
- 867 ● 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
868 結果を確認する。（変更マネジメントシステムの改善点を特定する等）。

869

870 変更マネジメントにおける知識の利用

871 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
872 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
873 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
874 の関係を、図 A1 に示す。

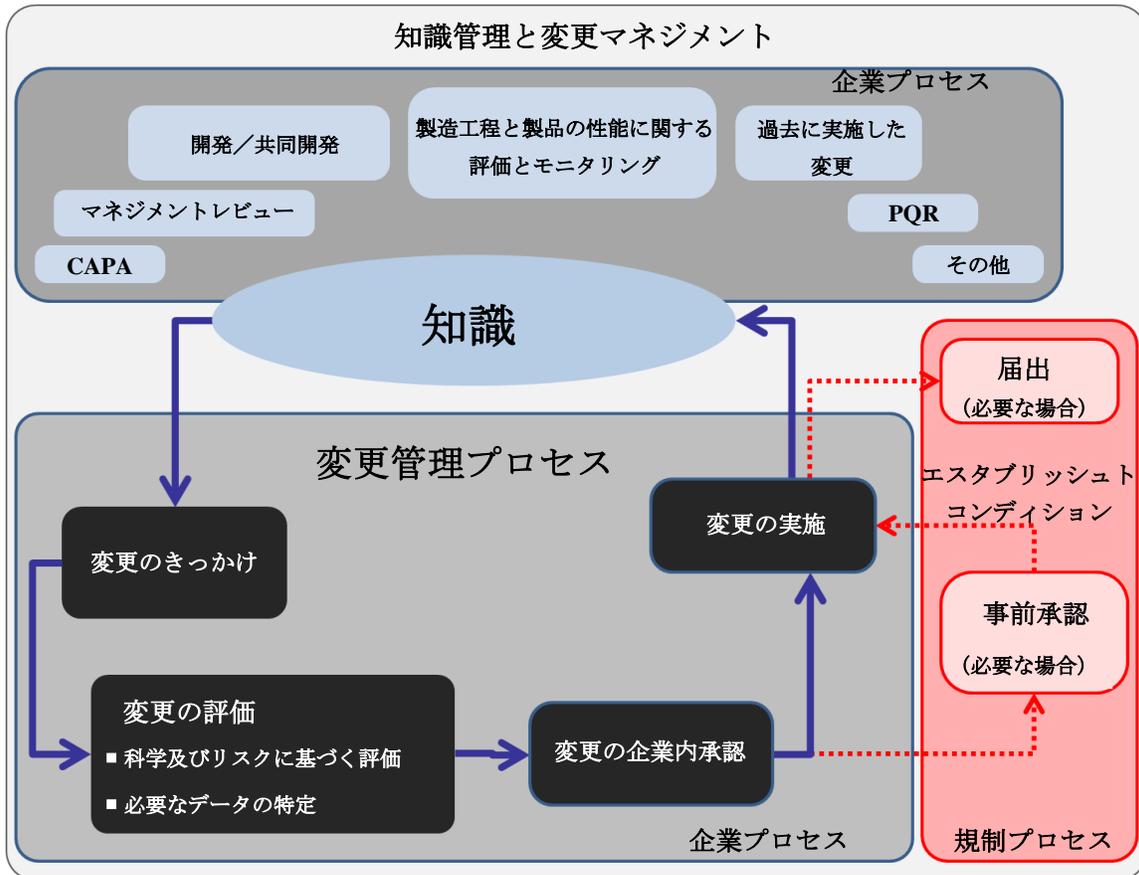
875 ICH Q10 及び図 A1 に示されるように、情報源には、開発段階での検討、製造工
876 程を理解するための文書、製品又は製造工程のトレンド解析及び製品固有の
877 CAPA の結果があるが、これらに限定されない。情報源は、関連するすべての利
878 害関係者（研究開発部門、製造部門、CMO、供給業者等）を含め、製品のライ
879 フサイクルに渡り包括的なものでなければならない。企業と供給業者間及び企業
880 と CMO 間での知識の共有については、製品及び製造工程の頑健性に関わる知識
881 を共有する、そうでなければ、変更を連絡することを、品質に関する取決め及び
882 ／又は契約の中に含める必要がある。

883 PQR に含まれ、かつ図 A1 に示されているように、個々の情報源に加えて、特定
884 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必要
885 である。この仕組みには、ライフサイクルを通じて製品品質に影響する可能性が
886 ある原材料及び製造工程による変動を特定及び管理するためのステップを含める。
887 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
888 変更の必要性を特定するために有用である。

889 知識の利用は企業の責任であり、PQS に含める必要がある（ICH Q8、Q9、Q10、
890 Q11 及び Q/IWG Q&A に参考となる情報が記載されている）。ICH Q10 に記述さ
891 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。

892

893 図 A1 知識管理と変更マネジメントプロセスの関係



894

ICH Q12
医薬品のライフサイクルマネジメント
付属書

(案)

| | | |
|----|---------------------------------------|----|
| 1 | 目次 | |
| 2 | | |
| 3 | 付属書 I : EC－具体例 | 2 |
| 4 | 付属書 I A : 化学薬品製品 | 3 |
| 5 | 付属書 I B : 生物起源由来医薬品 | 6 |
| 6 | 付属書 II : PACMP－具体例 | 10 |
| 7 | 付属書 II A : PACMP の例 1 | 10 |
| 8 | 付属書 II B : PACMP の例 2..... | 13 |
| 9 | 付属書 III : 製品ライフサイクルマネジメントの文書－具体例..... | 16 |
| 10 | | |

11 付属書 I : EC一具体例

12 製造工程のエスタブリッシュトコンディションの特定

13

14 以下に示す例は、ICH Q12 ガイドラインの 3.2.3.1 項に記述した開発手法を用い
15 て EC の概念がどのように適用されるかを示したものである。

16 これらの例は、表に示した製造工程パラメータの範囲、管理又は装置の変更に対
17 応する変更カテゴリーを含む。

18 また、これらの例は、知識や理解の蓄積（より進んだ開発手法等）が不確実性を
19 減らし、リスクのマネジメントを改善させることを示している。その結果、EC
20 はより限定的なものとなり、変更カテゴリーはより柔軟なものになる。

21 例えば、

22

- 23 - 知識が増えると不確実性が減り、最初に CPP とされた工程パラメータが
24 CQA に直接的な影響を及ぼさない場合がある。このような場合は KPP
25 （工程の恒常性に対する影響）又は工程パラメータ（PP）に分類するこ
26 とができる。
- 27 - リスクマネジメント活動が、より低い変更カテゴリーをもたらすことがあ
28 る。例えば、CPP の変更カテゴリーを、「事前承認」から「届出」に変更
29 できることがある。
- 30 - 性能に基づく手法を利用する場合、品質はオンラインモニタリングにより
31 確保されるため、一部の工程パラメータは EC に分類されないことがある。
32 この場合、代表的な工程パラメータの操作条件は参考情報となる。期待さ
33 れる結果を得るために、製造中に工程パラメータを調整することがある。
34 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
35 は、ライフサイクルを通じて適切に管理されなければならない。インライ
36 ン PAT 試験は EC とみなされる。

37

38 製造工程の理解が限られているパラメータに基づく手法では、MAH が EC を特
39 定して提案しなかったときは、承認後変更のマネジメントは各地域の規制に従う。
40 これについては、例を用いて比較し説明する。

41 一つの単位操作のアウトプットは次の操作のインプットであるため、EC を検討
42 する際には、製造工程と管理戦略全体の包括的な理解が必要である。

43

44 変更カテゴリー

45

46 事前承認 (Prior Approval; PA) –PAS、Type II、承認事項一部変更承認申請等

47

48 届出・中リスクの変更 (Notification Moderate; NM) –CBE 30、Type IB、承認

49 事項軽微変更届出等

50

51 届出・低リスクの変更 (Notification Low; NL) –AR、Type IA、承認事項軽微

52 変更届出等

53

54 報告不要 (Not Reported; NR)

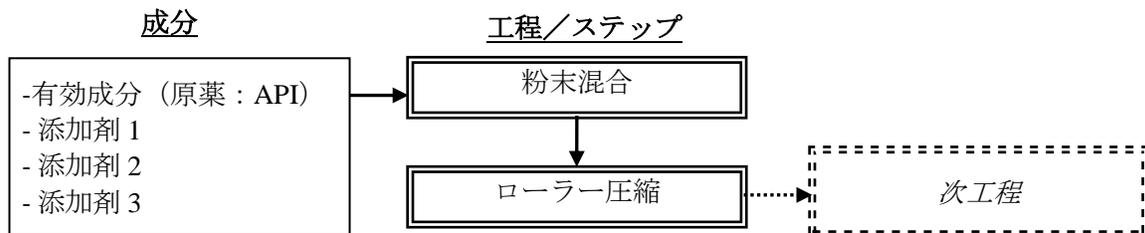
55

56 付属書 IA：化学薬品製品

57

58 工程フロー

59



60

粉末混合の単位操作

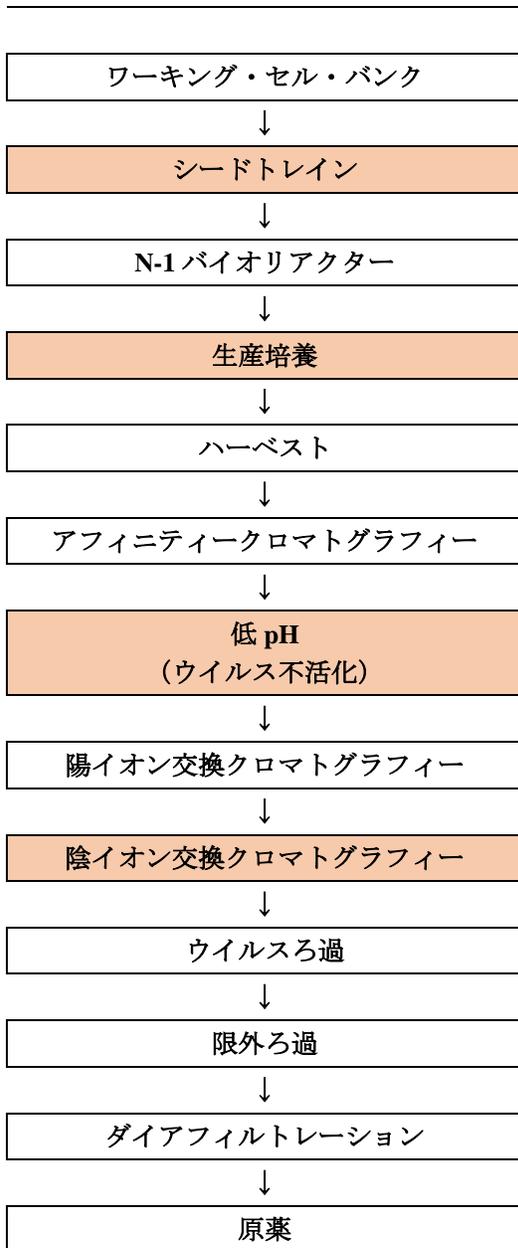
| | パラメータ | 許容範囲及び変更カテゴリー (白色の欄は EC、灰色の欄は EC ではない) | | | 備考/妥当性 妥当性及び実験データの詳細については、CTD 3.2.P.2 項を参照。 |
|------------|-------------------|---|--------------------------|--------------------------|--|
| | | パラメータに基づく手法 | より進んだ手法 | 性能に基づく手法 | |
| インプット原料 | API の粒度分布 | 20~50 µm (PA) | 5~200 µm (NM) | 5~200 µm (NM) | API の水分、並びに添加剤 1~3 の薬局方記載の規格及び試験方法は、いずれの場合も EC である。添加剤の規格及び試験方法は、薬局方に従って管理する。いずれの場合も装置のタイプは EC である。 より進んだ手法 検討範囲内で示される品質に対する API の水分の影響は限定的である。API の粒度分布 (PSD) の溶出及び吸収に対する影響は示されなかった。DoE 実験において、API の PSD が 5~200 µm の場合に、混合均一性に対する重大な影響は示されなかった。そのため、API の水分又は PSD の変更については、より低い変更カテゴリーの利用が可能である。混合の変動が製品の性能に及ぼす影響を理解することで、より低い変更カテゴリーの利用が可能となる。スケールの混合への影響に関して知識を得ることで、より低い変更カテゴリーの利用が可能となる (CTD 3.2.P.2 参照)。次の製造工程における品質を確保するためには、均一性 (混合均一性が RSD 5% 未満) が必要である。実験的検討から、混合均一性に重大な影響を与えない混合速度範囲及び混合時間の範囲が特定され、商用生産の検証でも確認された。混合パラメータが EC に特定されるということは、均一性が定期的には測定されず、最終製品の試験で確認されることを意味する。 |
| | API の水分 | <1.0% (NM) | <1.0% (NL) | <1.0% (NL) | |
| | 添加剤 1~3 の規格及び試験方法 | 薬局方 | 薬局方 | 薬局方 | |
| 装置及びパラメータ | 装置のタイプ | 拡散混合機 (V 型混合機) (PA) | 拡散混合機 (V 型混合機) (NM) | 拡散混合機 (V 型混合機) (NM) | |
| | スケール >10× | 200 kg (NM) | 200 kg (NL) | 200~600 kg (NL) | |
| | 混合速度 | 20 rpm CPP (NM) | 10~20 rpm KPP (NL) | 15 rpm (NR) | |
| | 混合時間 | 20 分 CPP (NM) | 15~25 分 KPP (NL) | 20 分 (NR) | |
| アウトプット性能測定 | 均一性測定法 | 試験なし | 試験なし | オンライン NIR 分析計 (PA) | 性能に基づく手法 管理戦略で性能に基づく手法 (オンライン NIR 分析計) を利用すると、リアルタイムで均一性の確認が可能になる。混合操作パラメータへのフィードバックに NIR 分析計を使用することで、混合の速度と時間による工程管理の確保を行う必要性は小さくなる。したがって、これらのパラメータは EC ではない。NIR 法及び混合均一性は EC である。混合及びアウトプットの測定に関する理解がより進めば、より広い範囲のスケールでの製造が可能になる。代表的な混合速度及び混合時間の操作条件を CTD モジュール 3.2 に参考情報として記載し、性能を確保するためにモニタリングを行う。 |
| | 均一性 | 試験なし | 試験なし | RSD <5% 工程内管理 (NM) | |

ローラー圧縮の単位操作

| | パラメータ | 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) | | | 備考/妥当性 妥当性及び実験データの詳細については、CTD3.2.P.2 項を参照。 |
|--|-----------------|--|---|---|---|
| | | パラメータに基づく手法 | より進んだ手法 | 性能に基づく手法 | |
| イン プ ット 原 料 | 粉末混合 | 混合操作から | 混合操作から | 混合操作から | <p>より進んだ手法 ロール圧力/ロール間隔とロール速度の相互関係を理解することにより、目標リボン密度を達成するための一貫した工程操作を行うことができる。このことにより、以降の粉砕工程のための最適なインプットが得られる。粉砕後、期待される粒度分布、流動性及び圧縮性を有する顆粒が製造される。粉砕操作の後にこれらの品質特性を確認することで、ローラー圧縮操作においてアウトプットの性能を測定する必要性が小さくなる。実験的検討から得た広範な知識により、操作範囲を決定し、より低い変更カテゴリーを提案することができる。</p> <p>性能に基づく手法 管理戦略において性能に基づく手法（オンライン NIR 分析計）を利用する場合、リアルタイムでリボン密度の確認が可能になる。このことにより、ローラーコンパクタのタイプ及び操作条件をより柔軟に変更できる。これらのアウトプットの測定により、工程の性能及び許容可能なリボンの品質特性が確保される。指定したリボン密度をオンラインで測定し、ローラーコンパクタの操作パラメータにフィードバックすることにより、変動が抑えられ、圧縮される顆粒のロット間の均一性が確保される。CTD モジュール 3.2 に代表的な操作条件を参考情報として記載し、性能を確保するためにモニタリングを行う。</p> |
| 装 置 及 び パ ラ メ ー タ | 装置のタイプ | ローラーコンパクタ (10 cm ロール) (PA) | ローラーコンパクタ (10 cm ロール) (NM) | ローラーコンパクタ (10 cm ロール) (NL) | |
| | ロール間隔 | 3 mm CPP (NM) | 2~4 mm KPP (NL) | 3 mm (NR) | |
| | ロール圧力 | 8 kNcm ⁻¹ CPP (NM) | 5~10 kNcm ⁻¹ KPP (NL) | 7.5 kNcm⁻¹ (NR) | |
| | ロール速度 | 8 rpm CPP (NM) | 4~10 rpm KPP (NL) | 7 rpm (NR) | |
| ア ウ ト プ ット 性 能 測 定 | リボン密度測定法 | 試験なし | 試験なし | オンライン NIR 分析計 (PA) | |
| | リボン密度 (固体分率) | 試験なし | 試験なし | 0.7~0.9 gcm ⁻³ 工程内管理 (PA) | |

付属書 IB：生物起源由来医薬品
生物起源由来医薬品の例

フローチャート



以下のモノクローナル抗体の例では、EC となる工程パラメータとその許容範囲及び変更カテゴリーが、関連するリスク及び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、シードトレイン、生産培養、低 pH 及び陰イオン交換クロマトグラフィーの 4 つのステップに着目する。

| 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) | | | 備考 |
|----------|--------------|-------------------|---|---|---|---|
| | | | パラメータに基づく手法 | より進んだ手法 | 性能に基づく手法 | |
| シードトレイン | インプット | 解凍後の生細胞密度 | ≥1.0×10 ⁶ cells/mL KPP (NL) | ≥1.0×10 ⁶ cells/mL KPP (NL) | ≥1.0×10 ⁶ cells/mL PP | パラメータに基づく手法 アウトプットに対するインプットの影響は検討されていない。次ステップのバイオリアクターに適切な播種ができるように、最低値が必要となる。生細胞密度、pH、培養期間及びインプット X は、製品品質に関連し、工程の恒常性を確保する上で重要であることから、KPP であると考えられる。生細胞密度はアウトプットとして試験されるため、より低い変更カテゴリーが提案される (NL)。 |
| | | pH | 6.5~7.5 KPP (NM) | 6.5~7.5 KPP (NM) | 6.5~7.5 PP | |
| | | 培養期間 | 20~28 時間 KPP (NM) | 12~48 時間 PP (モニタリング) | 12~48 時間 PP | |
| | | インプット X | ### KPP (NM) | ### KPP (NM) | ### PP | |
| | アウトプット | 細胞生存率 | ≥70% 工程内管理 (NM) | ≥70% (モニタリング) | ≥70% インライン自動計測による工程内管理 (NM) | より進んだ手法 多変量解析により、インプットとアウトプットの相互作用が検討された。このステップでは製品は生産されないため、CQA に対する工程パラメータ (PP) の直接的影響は検討することができない (CPP は特定されない)。相互作用試験において、適切なアウトプットを確保するため、解凍後の生細胞密度、pH 及びインプット X は厳密な範囲で管理しなければならないことが示されている (KPP に分類される)。培養期間については、厳密な管理は必要ない。 製造工程の理解に基づき、このステップのアウトプットは EC とはみなされないが、企業内でのモニタリングは行う。 |
| | | 細胞密度 | ≥5×10 ⁶ cells/mL 工程内管理 (NM) | ≥5×10 ⁶ cells/mL (モニタリング) | ≥5×10 ⁶ cells/mL アットライン NIR による工程内管理 (NM) | |
| アウトプット Y | | ### 工程内管理 (NM) | ### (モニタリング) | ### 工程内管理 (NM) | | |

| 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) | | | 備考 |
|-----------------|--------------|---------------|--|--|---|--|
| | | | パラメータに基づく手法 | より進んだ手法 | 性能に基づく手法 | |
| 生産培養 (T-XXX) | インプット | 播種細胞密度 | 4.0~6.0×10 ⁵ cells/mL KPP (NM) | 2.0~8.0×10 ⁵ cells/mL PP | MSPCによる管理 | <p>より進んだ手法 シードトレインのステップと同様の DoE 試験が実施され、以下が示された。 -温度及びインプット Z は、CQA に影響を及ぼし得る (CPP に分類される) -播種細胞密度 (従来のパラメータに基づく手法よりも広い範囲で試験された) は、CQA 及び工程の恒常性に影響を及ぼさない</p> <p>温度について、統計モデルから、許容範囲を超えた操作でも、CQA は許容範囲内にあることが予測されるため、より低い変更カテゴリーが提案される (NM)。</p> <p>性能に基づく手法 パラメータに基づく手法に加え、以下に留意する。 - このステップのアウトプットは、次ステップと関連すること - アウトプットをリアルタイムで管理するため、インライン試験を用いること - 関連するインプットは、工程の特徴 (これは EC とはみなされない) を把握する多変量統計的プロセス管理 (MSPC) によりモニタリングされること - インラインでのアウトプットの測定値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ること</p> |
| | | 温度 | 37.0~38.0°C CPP (PA) | 36.0~39.0°C CPP (NM) | MSPCによる管理 | |
| | | インプット Z | ### CPP (PA) | ### CPP (PA) | MSPCによる管理 | |
| | 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) | ≥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 | ≥4.0 g/L インライン HPLC による工程内管理 (NM) | |
| | | G0-F 糖鎖 (CQA) | 出荷試験に含まれる | 出荷試験に含まれる | 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) (PA) | |
| | | 微生物学的試験 | ### 工程内管理 (PA) | ### 工程内管理 (PA) | ### 工程内管理 (PA) | |

| 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) | | | 備考 |
|-----------------|--------------|--------------|--|----------------------------|---|--|
| | | | パラメータに基づく手法 | より進んだ手法 | 性能に基づく手法 | |
| 低pH | インプット | 操作温度 | 18°C~23°C CPP (PA) | 15°C~25°C CPP (PA) | 15°C~25°C CPP (PA) | ウイルス安全性に関わる固有のリスクがあるため（つまり、実質的なアウトプットを評価できない）、性能に基づく手法は適用できない。そのため、パラメータに基づく手法又はより進んだ手法となる。 |
| | | pH | 2.0~4.0 CPP (PA) | 2.0~4.0 CPP (PA) | 2.0~4.0 CPP (PA) | |
| | | 処理時間 | 120~240分 CPP (PA) | 120~360分 CPP (PA) | 120~360分 CPP (PA) | |
| 陰イオン交換クロマトグラフィー | 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 PP | より進んだ手法 - スケールダウン試験により、フィードストックの導電率、pH、樹脂の耐久寿命及びインプット XX が CQA に影響を及ぼし、CPP と考えられることが示された - 樹脂の耐久寿命について、継続的バリデーションの実施計画書には、樹脂の耐久寿命における 3 年間 100 サイクルを超える時点が記載される。バリデーション実施計画書に従った最大サイクル数/最長寿命の延長は、より低い変更カテゴリー (NL) が提案される |
| | | フィードストックの pH | 4.8~5.2 CPP (PA) | 4.5~5.5 CPP (PA) | 4.0~6.0 PP | |
| | | 樹脂の耐久寿命 | ≦20 サイクル、≦3 年 CPP (PA) | ≦100 サイクル、≦3 年 CPP (NL) | ≦100 サイクル、≦3 年 PP | |
| | | インプット XX | ### CPP (PA) | ### CPP (PA) | XX PP | |
| | アウトプット | バイオーバーデン | ≦10 CFU/10mL 工程内管理 (PA) | ≦10 CFU/10mL 工程内管理 (PA) | ≦10 CFU/10mL 工程内管理 (PA) | 性能に基づく手法 パラメータに基づく手法に加え、以下に留意する。 - このステップのアウトプットは次ステップと関連すること - アウトプットをリアルタイムで管理するため、インライン試験を用いること - インラインでのアウトプットの測定値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ること |
| | | エンドトキシン | ≦5EU/mL 工程内管理 (NM) | ≦5EU/mL モニタリング | ≦5EU/mL モニタリング | |
| | | 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 XXX | 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) | |

61 付属書 II : PACMP—具体例

62

63 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
64 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
65 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
66 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
67 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
68 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
69 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
70 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
71 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。

72

73 付属書 II A : PACMP の例 1

74 低分子医薬品原薬の製造所変更

75 ステップ 1 の概要

76

77 1. 序論及び適用範囲

78 この PACMP は、低分子経口固形製剤の原薬についての製造、試験及び出荷に関
79 する代替の製造所追加に使用することを意図したものである。

80 以下に示すリスクマネジメント活動に基づき、ステップ 2 での変更実施時には、
81 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
82 ーと比較して、より低いカテゴリで提出すること、又は、審査期間がより短い
83 カテゴリで提出することが提案される。

84

85 2. 品質リスクマネジメント (QRM) 活動

86 提案する代替の製造所について、品質リスクマネジメントを実施する。品質リス
87 クマネジメントには、以下の内容が含まれる：

- 88 ○ 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
89 し、評価する。
- 90 ○ 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
91 関する既知の要素を検討する。
- 92 ○ 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。

93

94 3. 判定基準

95 リスクアセスメントに基づき、以下の判定基準を満たさなければならない：

- 96 ● 現在承認されている製造所で製造されたバッチと、代替製造所で製造され
97 るバッチ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、代
98 替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
99 方法に適合しなければならない。

100

101 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：

- 102
- 103
- 104
- 105
- 106
- 107
- 108
- 109
- 110
- 111
- 112
- 113
- 114
- 115
- 116
- 117
- 118
- 119
- 代替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。
 - 代替製造所における、低分子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。
 - 代替製造所において、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。
 - 代替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。

120 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 |
| 品質リスクマネジメント | 品質リスクマネジメント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 |

121

122 付属書 II B : PACMP の例 2

123 バイオテクノロジー応用医薬品原薬の製造所変更

124 ステップ1の概要

125

126 1. 序論及び適用範囲

127 この複数の製品に適用可能な PACMP の主な目的は、生物由来原薬の製造所変更
128 を支援することである。すなわち、複数の製品を 1 施設から CMO を含む他の複
129 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）に移管する際、
130 同様の内容の薬事手続きを減らし、一貫性を保つことである。複数の製品に適用
131 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
132 活用する。変更前後の製造所間のスケールや装置に関する一般的な製造工程の調
133 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
134 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
135 る。

136

137 2. 品質リスクマネジメント (QRM)

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

- 140 • 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
141 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。
- 142 • 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
143 関する既知の要素を検討する。

144

145 3. 同等性／同質性及び判定基準

146 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
147 る。

- 148 • 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
149 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
150 区間等）を満たすこと。
- 151 • 特定の特性解析での比較試験において、変更前後の試料の分析結果が一致
152 すること。
- 153 • 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、
154 変更前後の製造所間で同等であること。
- 155 • 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。
- 156 • 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致すること。

157

158 4. 製造所での留意事項

159 a) 製造所のリスク

160 MAH は変更実施時に、変更後の製造所のリスクアセスメントを実施する。リス
161 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
162 程の知識、Qualified Person declaration 等の各地域での追加の評価も含まれる。リ

163 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
164 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
165 否を判断する際の参考になる。

166

167 b) プロセスバリデーション

168 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
169 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る（ステップ 1）。
170 変更前の製造所で既に実施されていた検討及び変更後の製造所で新たに実施した
171 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
172 要約を、ステップ 2 で提出する。

173 バリデーションのバッチ数は、製造工程の変動、製造工程／製品の複雑さ、開発
174 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
175 ータ及び MAH の全般的経験に基づく。

176

177 c) 安定性

178 従来、安定性試験は製造所の変更スケジュールの律速になっている。加速及び／
179 又は苛酷試験を含め（ICH Q12 ガイドラインの 8.2 項参照）、品質の特性解析に
180 よる同等性／同質性の結果は、リスクに基づいた変更カテゴリー及びコミットメ
181 ントを活用して提出することができる。

182

183 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 | PACMP ステップ 1 の内容 (実施計画書の登録) | PACMP 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 | 移管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 |
| 品質リスクマネジメント | 品質リスクマネジメント及び製造所変更に関するリスクアセスメント手法の記載 | リスクの管理方法に関する文書、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（製品毎の）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／装置及び分析法移管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 |

184

185 付属書 III：製品ライフサイクルマネジメントの文書—具体例

186 固形製剤 X 錠（低分子）の例

187

188 以下に示す例は、MAH が ICH Q12 ガイドラインの 5 章に記載されている PLCM
189 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
190 アプローチ及び様式も使用することができる。

191 図 1 は、X 錠の製剤の製造工程に関するフローチャートを示す。説明の都合上、
192 フローチャートはより進んだ手法を用いた、製造工程内の乾式混合及びローラー
193 圧縮操作のみを示している。表には、これらの操作に関するエスタブリッシュト
194 コンディションの詳細、変更カテゴリー、並びに関連する PACMP 及びコミット
195 メントを示す。

196 注釈：この例は、EC の特定方法を示すものではない。

197

198 **製品の管理戦略の要約**

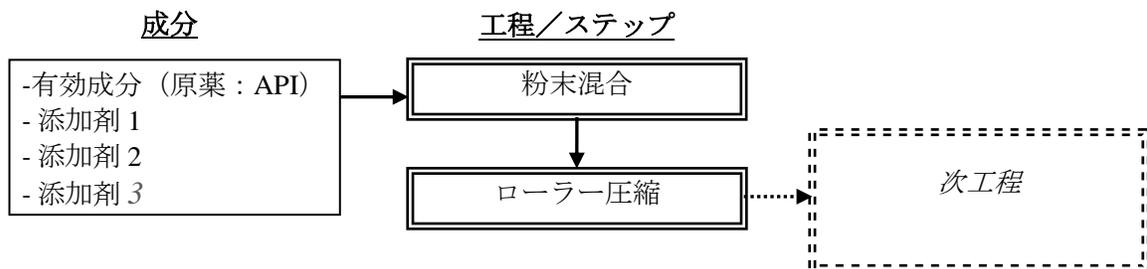
199 X 錠は、医薬品有効成分（API）Y 100 mg を含有する即放性フィルムコーティン
200 グ錠で、標準的なバッチ生産方式で製造される。製造方法及び工程管理の詳細は、
201 一般的に CTD モジュール 3 の P.3.3 に記載される。

202 X 錠は、ICH Q8（R2）、Q9 及び Q10 に記載されている科学及びリスクに基づく
203 原則に従って、より進んだ手法を用いて開発されている。

204

205 図 1 X 錠の製造工程に関するフローチャートの一部

206



207

| CTD の項 | 項目名 | EC EC の特定及びその根拠については、 CTD の該当する項に記載 | EC の変更カテ ゴリー更カテ ゴリー | 該当する場合、PACMP 又は承認後の CMC に関する コミットメント |
|-----------|-------------------|---|---------------------------------|---|
| 3.2.P | | | | |
| 3.2.P.3.3 | 製造工程及びプロセス・コントロール | | | |
| | 粉末混合工程 | インプット原料- API の粒度分布 5~200 µm | 届出・中リスク | |
| | | インプット原料- API の水分 <1.0% | 届出・低リスク | |
| | | 添加剤の規格及び試験方法 薬局方 | 各地域の要件 に従う | |
| | | 装置のタイプ 拡散混合機 (V 型混合機) | 届出・中リスク | |
| | | スケール 200 kg | 届出・低リスク | 製造販売承認申請時の PACMP により、届出・低リ スクでスケール幅の変更が認められている。 |
| | | 混合速度 10~20 rpm | 届出・低リスク | |
| | | 混合時間 15~25 分 | 届出・低リスク | CMC に関するコミットメント 提案する実生産スケール (200 kg) では、潜在的に 滑沢剤の過混合が起きる可能性があるため、混合時 間範囲の上限値で製造した 10 ロットについて溶出性 能をモニタリングする。 |
| | | ローラー圧縮の工程 | 装置のタイプ ローラーコンパクタ (10 cm ロール) | 届出・中リスク |

| | | | | |
|--|--|----------------------------------|---------|--|
| | | ロール間隔 2~4 mm | 届出・低リスク | |
| | | ロール圧力 5~10 kNcm ⁻¹ | 届出・低リスク | |
| | | ロール速度 4~10 rpm | 届出・低リスク | |