

タイトル：ICH Q12 のビジョン：現在の経験と将来の展望

著者： Jessica Lo Surdo, PhD, Nina S. Cauchon, PhD, Connie Langer, Saroj Ramdas, and Eli Zavalov, PhD

(Pharmaceutical Engineering, 2021, Vol. 41, No. 5, 14–22)

翻訳： 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 嶋崎翔 (Sho SHIMASAKI)

## はじめに

化学、製造、及び品質管理 (chemistry, manufacturing, and controls; CMC) の国際承認後の変更管理は、業界にとって多くの課題を抱えている。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検討事項) は、国際的な規制の承認後申請を具体化している変革的な文書であり、これらのいくつかの問題を軽減するのに役立つ。

地域的な規制があるため、各国の要求を満たすために、同じ製品でも異なる品質情報を含む各国固有の規制文書を作成し、維持する必要がある。場合によっては、様々な世界市場の患者に継続的に提供するために、同一製品に対して異なる製造工程の同時運用や試験の重複が必要になることもある。在庫の分別管理の強化、製造及び規制遵守におけるエラーの可能性、さらには申請、審査、実施のタイムフレームが異なることも、国際的な商用製品サプライチェーンを監視する上での複雑さにつながっている。このように世界各地の異なる規制要件は、現在、プロセスの効率性と頑健性を高めるための革新的な変化や改善を行う上で、の阻害要因となっている。

ICH Q12 ガイダンスは、これまでの ICH 品質ガイドライン—ICH Q8 (R2)、Q9、Q10、Q11 で説明されている科学的かつリスクベースのアプローチを基に、より予測可能で効率的な方法で、CMC の変更管理を促進するための枠組みを提供している。各地域の GMP 要件に準拠した、十分に確立された効果的な企業の医薬品品質システム (pharmaceutical quality system; PQS) <sup>2)</sup> は、ICH Q12 コンセプトのポテンシャルを最大限に活かすために不可欠である。

承認後変更は、リスクベースの原則を用いて分類でき、標準化された用語 (事前承認、届出：中リスク、届出：低リスク) に基づいて規制当局に報告される場合と、報告不要の場合 (すなわち、企業の PQS 内で文書化される場合) がある。このように、製品及びプロセスに関する知識を深めることは、どのような承認後変更が規制当局への申請を必要とするかをより良く理解することにつながる。ICH Q12 に記載されているその他の重要な規制ツールには、以下のコンセプトがある。

- エスタブリッシュトコンディション (established conditions; ECs) : 製品の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。ECs の変更は、上記の標準化された用語に従って規制上の報告をする必要がある。参考情報は、これまでどおり ECs に添付することが要求される。
- 承認後変更管理実施計画書 (postapproval change management protocols; PACMPs) : これらの実施計画書は、事前の合意に基づいて、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。
- 製品ライフサイクルマネジメント (product life-cycle management; PLCM) 文書: ECs、承認された ECs への変更を行うための変更カテゴリー、PACMPs (提案時)、及び承認後 CMC に関するあらゆるコミットメントをまとめたものである。

本稿では、執筆時点での現行の規制環境と ICH Q12 の実施状況についての詳細を提供する。また、業界がどのように ICH Q12 を解釈し、PLCM を改善するために ICH Q12 のツールを適用したかの実践例として、業界の視点からケーススタディを紹介している。

### 国際規制当局における現在の採択状況

ICH Q12 の最終草案は、2019 年 11 月に ICH 総会で採択され (Step 4)、現在ガイドラインは Step 5 の段階にあり、表 1 で要約されているように、地域ごとで実施の取り組みが進められている<sup>3)</sup>。ICH 実施ワーキンググループ (Implementation Working Group; IWG) は、「ICH 加盟地域及び ICH 非加盟地域において整合性のとれた解釈と調和のとれた実施を促進する」ための、包括的な研修プログラムを開発するために設置された<sup>3)</sup>。ICH のウェブサイトによると、現在の ICH Q12 IWG 作業計画では、今年の後半に訓練プログラムの準備が完了し、その後、2021 年後半に研修活動を開始する予定となっている<sup>4)</sup>。

欧州医薬品庁 (European Medicines Agency; EMA) は、2020 年 1 月に ICH Q12 を採用し、2020 年 3 月にその実施ガイダンスを発行した最初の規制当局の一つである<sup>8)</sup>。ICH Q12 の開発と承認の過程で広範な議論と交渉が行われたが、ICH Q12 の特定のコンセプトと既存の EU の法的枠組み (例 : the Variations Regulation (EC) No 1234/2008) との間の不整合は、完全には解決されておらず、EU における ICH Q12 の完全な実施が妨げられた。

EMA の実施ガイダンスは「法的枠組みは常に技術及び科学的ガイドラインよりも優先される」と強調しており<sup>7)</sup>、現在の EU Variations Regulation と関連する EU Variations Guidelines で規定されている要件に常に従わなければならないことを意味している。従って、3.2.3 章に記載されている ECs 及び関連する変更カテゴリーを定義するための科学的なリスクベースのアプローチ、及び ICH Q12 の 5 章に記載されている PLCM 文書は、EU における法的枠組みが改訂されるまで、現在の EU において適用できない。しかしながら、PACMP を用いた品質リスクに基づく変更カテゴリーの承認後変更など、その他の ICH Q12 のツール及び実現手段は整合性があり、実施の準備が整っていると考えられている。近年、欧州委員会

が EU の薬事法改正のプロセスを開始し、「複合評価ロードマップ／開始影響評価」を発行したことが発表された<sup>7)</sup>。言及されたこの改正の目的の一つには、「規制手続きの非効率と規制負担」に対処するために、「手続きと内部プロセスの単純化、合理化を図り、タイムラインと規制上の負担を軽減する」ことが挙げられている<sup>7)</sup>。

米国 FDA は、2021 年 5 月に最終的な ICH Q12 ガイドラインと付属書をウェブサイトで公開した<sup>5)</sup>。このガイダンスは、2015 年に作成された ECs に関する FDA ガイダンスの草案に代わるものであるため、過去の草案は FDA のウェブサイトから削除された。さらに FDA は、ICH Q12 を補完し、「ICH Q12 のツールと実現手段を米国の規制システム内でどのようにして実施するか」を明確にした、ICH Q12 の実施にまつわる具体的な検討事項を盛り込んだガイダンス草案を発行した<sup>6)</sup>。このガイダンスは、ECs に関する 2019 年の FDA のパイロットプログラムから得られた主な教訓を反映しており<sup>12)</sup>、提案された ECs の定義、申請、維持するための詳細な推奨事項を提供している。また、ICH Q12 PACMPs と FDA 同等性プロトコルの関係を明確にし、ICH Q12 の承認後変更の変更カテゴリーを既存の FDA 補足カテゴリーに翻訳する方法を説明し、PLCM 文書の使用方法を具体的な例で示している。

日本では、PMDA が ICH Q12 の実施を促進するために内部にワーキンググループを設置した。興味深いとともに、取り組みが必要な側面の 1 つは、「承認事項」を含む日本のモジュール 1 申請書と、変更カテゴリーや PLCM 文書に関連のある ECs の ICH Q12 コンセプトとの関係や整合性を図る機会である。PACMP については、現在、日本には同様の概念がないため、実施するためには国内規制の変更が必要となる。日本では ICH Q12 がステップ 4 に到達する前の 2018 年 4 月に、厚生労働省／PMDA が PACMP のパイロットプログラムを開始するなど、PACMP の経験を積むことに積極的な姿勢を見せている<sup>10)</sup>。日本の申請書の内容を反映した PACMP のモックアップが作成された<sup>9)</sup>。試験運用を経て、PACMP は「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」として規制に導入され、2021 年に施行される予定である。

カナダ保健省は、「規制当局やステークホルダーの準備に十分な時間を確保する」ために、ICH Q12 の実施時期を 2021 年下半期とする目標を発表している<sup>11)</sup>。この目標に向けてカナダ保健省は、2021 年にステークホルダーによる協議を開始し、カナダにおける Q12 ガイダンスの実施に向けた最終的な要素について意見を収集することを計画した。同様に日本では、カナダの CPID を、ECs 及び PLCM 文書の ICH Q12 コンセプトと整合させ、PACMP をより広く受け入れる機会がある。

## 業界の展望

ICH Q12 の実施段階は、国際規制当局と業界の双方で異なる。ICH Q12 コンセプトの採用に関する業界の規制当局との関わりや、各企業独自の PQS の枠組み内で、ICH Q12 コンセプトをどの程度採用するかによって、業界の経験と展望が形成されてきた。いくつかの企業は、ECs を定義し、提案する際に、FDA と協力する機会として、FDA の ECs パイロット

プログラムに参加した。このパイロットプログラムでは、FDA がスポンサーと協力して、(a) 提案された ECs を評価し、(b) 審査中に ECs を改良するために申請者と協力し、(c) 利用者料金のスケジュールに影響を与えることなく評価の決定を保証し、(d) 承認時に合意された ECs を特定する、実践的な経験を積む機会となった<sup>12)</sup>。パイロットプログラムの経験は業界の参加者によって大きく異なるが、該当するスポンサーの展望については、以下に要約されている。

### アムジェン

アムジェンは、FDA の ECs パイロットプログラムの一環として、生体分子の医薬品容器施栓の変更に着目した。アムジェンは、ICH Q12 に記載されているより進んだ手法を用いて、PLCM 文書の中で ECs とそれに対応する変更カテゴリーを提案した。そのより進んだ手法は、プロセスインプットと分子の品質属性の相互作用の理解に基づいていた。提案された ECs の変更カテゴリーは、プロセス、及び製品に関する知識とともに、リスクベースのアプローチを用いて確立したアムジェンの PQS に基づいていた。

提案された ECs の変更カテゴリーは、(a) 製品品質に対する潜在的なリスク、(b) 提案された ECs を変更した経験、(c) 変更を管理するための PQS の能力、及びプロセスが制御された状態にあることを継続的に保証するための効果的な継続的工工程検証 (continued process verification; CPV) に基づいていた。アムジェンの PQS は、ICH Q12 の実施に必要な要素を含むいくつかの主要な品質プロセスの要素を扱うために、PLCM 文書内で定義された。アムジェンの PQS は、リスクを適切に特定して軽減し、変更を実施するための頑健な計画を策定し、製品の品質への影響を効果的に評価することが可能である (図 1)。

この変更の当初の範囲は、医薬品の一次容器施栓の変更であり、製剤には変更がなかった。そのため、製剤分野に関連する書類について、ECs とそれに対応する変更カテゴリーが評価された。クロス・ファンクショナルな対象分野の専門家 (subject matter experts; SME) チームが、ECs を評価し、それを 3.2.R (モジュール 3 の地域セクション) の PLCM 文書としてまとめた。製品品質への潜在的なリスクがある変更について、アムジェンはリスクの重大性に基づいた段階的なアプローチで、ECs と関連する変更カテゴリーを割り当てた。また、PQS でのみ管理される補助的な情報を定義するために、ECs ではない要素も PLCM 文書に記載された。アムジェンは、ICH Q12 の潜在的なメリットを最大限に発揮するために、FDA や他の医療機関との協力を積極的に進めている。

### ヤンセン

ICH Q12 の導入に関するヤンセンの初期のアプローチは、従来の低分子経口固形製剤の製造プロセスの記述に焦点を当てたものであった。製造プロセス説明書の工程パラメータ (重要、及び非重要) の詳細レベルに関する国際規制当局の期待は高まり続けている<sup>13)</sup>。そのような中、ヤンセンは、ECs などの主要な ICH Q12 の実現手段を活用して、国際規制当

局への提出資料における製造工程パラメータの詳細レベルの増加を緩和し、潜在的な承認後変更報告の負担を軽減しようとした。

この目標を達成するために、最初に、より詳細なリスクアセスメントとフィルタリングのツールを開発した。これにより、現在の二値的な重要工程パラメータ（critical process parameter; CPP）／非重要工程パラメータ（noncritical process parameter; nCPP）のパラダイムを超えて、より進んだ手法を使用するすべての工程パラメータについて、ECs と関連するリスクベースの変更カテゴリーを決定するための明確な枠組みを提供することができる。第三のカテゴリーである主要工程パラメータ（key process parameter; KPP）は社内限定で導入され、ヤンセンはこれを CQA との関連性はあるかもしれないが、CPP に比べて製品の安全性や有効性に影響を与えるリスクが低い製造工程パラメータと定義した。次に各機能領域は、この一般的な定義を、各々の領域での「リスクの低下」が実際にどのような意味を持つのかという観点から、さらに洗練、精緻化し、CQA や全体的な管理戦略に対する影響の度合いに基づいて、CPP や KPP のリスクフィルタリングやランク付けを提案することも可能である。

例えば原薬合成では、最終的な原薬には含まれないが中間段階で観測される不純物に影響を与える工程パラメータが KPP として考えられる。医薬品製造において、主要な CQA 管理戦略が単位操作のアウトプットに焦点を当てている場合（例えば、工程内管理（in-process control; IPC）やアウトプット CPP）、これらのアウトプットに直接影響する入力工程パラメータを KPP として定義することができる。最後に、リスクに基づく工程パラメータの各カテゴリーを、適切な承認後変更カテゴリーにマップした（図 2）。この割り当ては、品質に対する実際のリスクに依存し、変更の性質と方向性（例：制御範囲の拡大と縮小）、特定のパラメータをその動作範囲内で管理する能力、及び全体的な制御戦略（例：他の下流の制御要素の存在）に左右される可能性があるため、同じ重要度のカテゴリー（例：CPP）に属するすべての工程パラメータが必ずしも同じ変更カテゴリー（例：届出-高リスク）に割り当てられるとは限らないことに注意する必要がある。ヤンセンは現在、一部の市場でこのアプローチを試験的に実施しており、寄せられたフィードバックに基づいて改良、調整する予定である。

## GSK

GSK は ICH Q12 に関して、現行のクオリティ・バイ・デザイン（Quality by Design; QbD）の手法と頑健な PQS を活用し、ICH Q12 の原則とツールの採用、実施をサポートするグローバルなクロスモダリティ・チームを準備している。FDA の ECs パイロットプログラムへ参加したことで、製造プロセスに関連する ECs を特定するための GSK の戦略について、FDA からフィードバックを得ることができた。GSK 社は、mAb のクロマトグラフィー単位操作におけるカラムサイズ直径の変更をサポートするため、事前変更申請（prior approval supplement; PAS）を申請した。GSK で利用されている科学及びリスクベースのアプローチ

は、パラメータ及び制御の重要度を評価する故障モード影響解析（failure modes effects analysis; FMEA）の技術的リスクアセスメントに基づいていた。ECの識別は、CQAへの影響に関する重大性のスコアリングに基づいていた。この戦略では、連続的なアプローチを利用しており、(a)重大性のスコアが高い場合（すなわち、極めて重大、中程度の重大）はECとして識別され、(b)スコアが低い場合（すなわち、重大ではない）は、ECsではない要素として定義され、(c)中程度のスコア場合（すなわち、やや重大）は、ECであるか否かを判断するために追加の評価が必要とされている。やや重大の評価は、製品及びプロセスの知識（すなわち、プロセス特性データ）に基づいていた。プロセス特性データにより、あるパラメータまたは制御が合理的な範囲で、CQAに実用的な影響を及ぼさないことが示された場合、ECsではない要素とみなされた。しかし、その影響を評価するための知識やデータが得られない場合は、今後情報が得られるまでECとして分類された。連続的なアプローチに基づいてECを特定した結果、登録された21の基準は、ECsとして定義された7つの基準に絞られ、残りの14の基準はPQS下で管理すべきECsではない要素として定義された。

ICH Q12は、図3に示すように、規制当局に製品のプロセスを審査するために必要な透明性を提供する一方で、規制措置を必要とする登録済みの詳細を減らす機会を提供する。より進んだQ12の手法は、規制措置を必要とするECsを明確に定義する機会を提供し、その他については規制変更カテゴリーを引き下げる可能性がある。これは、ICH Q12のより進んだ手法が実施された場合、モジュール3のCTDセクションS.2.2及びP.3.3に、EC及びECsではない要素の関連情報が含まれることになる。GSKは、Q12の実施が世界的に展開される中で、市場での適用をサポートするために、ICH Q12のツールの採用を進めている。

## ファイザー

ファイザーは、ICH Q12<sup>1)</sup>に記載されているより進んだ手法を用いて、モジュール3の全範囲にわたるECsを含むPLCM文書の中で、ECsと対応する変更カテゴリーを提案した。このPAS申請は、米国FDA医薬品品質政策課のECsパイロットプログラムの一環として行われた<sup>12)</sup>。ファイザーの科学及びリスクベースのアプローチは、厳格なリスクアセスメント、全体的な制御戦略、プロセスの理解、製品知識、より進んだ分析手法の開発、及び頑健なPQSに基づいていた<sup>14)</sup>。

低分子有効成分の合成では、原薬の品質を確保するために、頑健な出発物質管理と複数の工程内管理を行った。全体的な管理戦略をサポートすべく、仕様書ECsの変更カテゴリーを決定するために、安全性に基づくアプローチが用いられた。その医薬品には、公定書収載の賦形剤、直接打錠、及び標準的な打錠プロセスが用いられた。原薬及び製剤を評価するための分析法には6つの異なる手順があり、それらのECsは手法の原理、手法固有の性能基準（すなわち、ICH Q2<sup>15)</sup>によるバリデーション基準）、及び上位の手法パラメータに基づいていた<sup>14)</sup>。

PLCMと現行のFDAガイダンス<sup>16)</sup>の変更カテゴリーを比較すると、PLCMとガイドライ

ンで一致している事例がいくつかある一方で、変更カテゴリーを減らした ECs が多数あることが明らかになった。後者については、表 2 に要約されている。

ICH Q8-Q11 は、科学及びリスクベースのアプローチの枠組みを提供した。しかし、技術的及び規制的なギャップにより、承認後の柔軟性を実現することが妨げられていた。ICH Q12 は必要な規制の枠組みを提供し、そこにある概念を活用することで<sup>13)</sup>、承認された PLCM の柔軟性を高め、製品の継続的な改善を可能にしている<sup>14)</sup>。ファイザーは現在、世界的な登録申請に ICH Q12 のツールを実施する機会を模索している。

### 実施の経過に関するフィードバック

個々の企業が ECs と ICH Q12 のコンセプトを実施し始めるにつれて、規制当局に伝えられたアプローチと関連する用語にいくつかの相違があることが明らかになった。最近行われた業界リーダーと規制当局との意見交換では、ICH Q12 の実施において当局とスポンサーが直面する主要な問題が浮き彫りされ、将来的に承認後の変更管理をより調和的に行うための潜在的な道筋が示された。

2021 年の ISPE Challenges and Success of ICH Q12 Related Submissions のウェビナー<sup>17)</sup>で強調された主要な課題の一つは、頑健な重要度の評価の重要性と、提案された ECs を支持する結果やデータを規制当局に効果的に伝えることに関連していた。調査対象となった企業のほとんどは、ICH Q12 で定義されているより進んだ手法に依存していた。多くの企業は、品質への影響が否定できない工程パラメータについて、適切な変更カテゴリーを正当化できるように、リスクアセスメントのプロセスを更新する必要があることも認識していた。KPP の中間重要度カテゴリーを追加導入することが有用であると考えた企業もある一方で、KPP のコンセプトを導入せずに「重要度の連続性」アプローチ（例：重要度の評価に基づく）を採用した企業もある。将来的に業界全体で用語を統一することで、一貫性を向上させるとともに、ライフサイクルの柔軟性を維持しつつ、十分なレベルの詳細情報を書類に記載するための適切なバランスを取ることができるだろう<sup>18)</sup>。

ISPE の ICH Q12 ウェビナーで取り上げられた FDA の見解は、ICH Q12 の実施に関連する業界が直面している問題と一致していた。規制当局は、効果的で明確なコミュニケーションの重要性を強調しており、「申請者の意図、範囲、専門語の理解を共有することが不可欠である」としている<sup>18)</sup>。FDA パイロットプログラムの経験から得られた重要な点は、申請者のアプローチが様々だということであり、スポンサーからの提案が複雑で、ICH Q12 に記載されている例を超えることが多い点が強調された。ICH Q8 以前に開発された既存製品に関連する課題は、工程パラメータの正式な重要度の評価が行われる以前のものであり、ICH Q12 はレガシー製品に関連するギャップに取り組む機会を提供するものである。これらの課題に総合的に取り組むために、ICH Q12 を実施する際に考慮すべき点について、FDA の採択と同時にガイダンスの草案が現在進行中である。

ISPE のウェビナーでは、業界の参加者が発表者に質問したり、生の声を伝えたりする機

会があった。7つの主要な分野が、関心のあるトピックとして挙げられた。

- デザインスペース
- ECs パイロットプログラムの経験
- ICH Q12 の実施
- PQS
- PLCM/PACMP
- リスクアセスメント
- 専門用語集

ISPE のウェビナー参加者は、FDA の ECs パイロットプログラムの経験について最も興味を持っていた (図 4)。共通のテーマについての FDA の見解、FDA が困難と感じたこと、パイロットプログラム全体の経験に関する業界の見解が主要なテーマであった。次に多かったテーマは、ICH Q12 の実施、特に規制当局の視点からの実施であった。FDA での実施状況、規制当局間での調和のとれたアプローチに関する考察、生物製剤プログラムを加速させるための ICH Q12 のコンセプトの実施方法についての理解などが関心を集めた。全体的に、これらのテーマは、ICH Q12 の実施が進むにつれ、将来的に改善が見込める分野を浮き彫りにしている。

## 結論

ケーススタディにあるように、多くの企業が社内チームを作り、ICH Q12 の正式な実施に向けて、システムに必要な調整を実施している。規制ツールを利用した初期の経験により、将来の申請に役立つ知識が蓄積された。これらのツールは、業界と規制当局間における透明性を高めることを可能にし、促進するだろう。

しかしながら、承認後の変更管理における柔軟性が十分に実現されていないため、課題が残っている。場合によっては、地域のガイダンスや規制が ICH Q12 のコンセプトにまだ整合していないため、実施されない、もしくは部分的に実施されることになる。実施方法に関する世界的な収束と整合性の欠如、及び法制上の制約により、規制当局間で実施戦略が異なることになる。承認のタイミングには、既存の申請経路の違いや多様性が存在する。必要な情報や申請書類の詳細レベルに関するデータの期待が一致していないことも課題であり、対処する必要がある。理想的には、PLCM 文書と PACMPs の内容が整合され、1つの ECs が世界的に承認されるべきである。これらの ICH Q12 のコンセプトの世界的な整合性を追求する努力は、より大きな調和をもたらす。ICH Q12 のツールを世界的に採用することで、PLCM に対する一貫したアプローチが可能になり、ICH 非加盟国でも適用できる可能性がある。これまで述べてきたように、ICH Q12 に記載されている承認後の変更管理に対する調和のとれたアプローチは、実際に「医薬品分野における革新と継続的な改善を促進し、品質保証を強化し、医薬品の供給を改善することによって、患者、業界、規制当局に利益をもた



らす」ものである」。

本文以上

<図表の説明>

表 1 現在の各地域における ICH Q12 実施状況の要約<sup>3)</sup>

表 2 PLCM で検討・承認され、縮小された変更カテゴリーの要約

図 1 アムジェンの医薬品品質システムの概要

図 2 製造工程パラメータの ECs を定義するためのヤンセンのアプローチの概要

図 3 ICH Q12 による製造プロセス記述への影響

図 4 ISPE ウェビナーでの業界のフィードバックの概要