

第7章 CTD (モジュール3を中心に) 承認申請資料の作成

ノボ ノルディスク ファーマ (株) 郭 秀麗 加藤 亮

はじめに

新医薬品は、ICH ガイドラインに従って長い年月をかけて開発され、最後にCTD (Common Technical Document) に定められた様式に基づいたデータセットによって承認申請される。CTD 第3部には医薬品の品質に関する個別の試験、製造工程プロセスのデータなどが記載され、第2部にそのサマリー (QOS) が、そしてQOSの最も重要な部分が記述されて、承認申請書の記載事項となり、薬事法上の規制対象、すなわち承認事項となる。従って、CTD 第3部は申請資料全体の基礎データになっている。一方、ICH M4Qで規定されたCTD 第3部申請資料の各項目の中で、特に重要な部分とされている製造工程の開発を含む製剤開発の記述について、ICH Q トリオ特にICH Q8のコンセプトの浸透に従って、更に充実したデータ記載が要求されている。本章ではこのような新しい医薬品の品質システムが確立しつつある背景の下、CTD 第3部の作成の際にその要求事項など、特に承認・審査に当たって審査上のポイントになると思われる箇所を中心に取り上げたい。

1. 製剤開発の新しいコンセプトーICH Q8

新医薬品は、ICH ガイドラインに従い承認申請及び審査されるが、近年、医薬品の新しい品質保証システムの構築が検討され、医薬品のライフサイクル全般に適用できるICH Q8, Q9及びQ10が作成された。

ICH Q8では新薬申請時のCTD 第3部3.2.P.2の項「製剤開発の経緯」の記載内容に関する指針が示されている。同時に製剤開発の新しいあり方として、処方及び工程の設計にプロセス解析などの科学的理解とリスクマネジメントを導入することが推奨されている。これにより、企業側は医薬品の品質にとって重要なリスクを特定した上に如何にそのリスクを軽減するように工夫し、さらにこのような情報を承認申請時に当局に提示して審査を受ける、というような規制の弾力的な取組みを行うことが可能になる。

一方、ICH Q9とは、品質リスクマネジメントの原則を説明するもので、その用語の統一、「プロセス」の説明、解析方法、企業・行政の運用例などを提示している。

ICH Q10は医薬品の品質システムのうち、品質管理における製薬企業を指揮管理するマネジ

メントシステムの一つのモデルを示している。

ICH Q8では、製剤開発における事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいて確立された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発アプローチすなわち Quality by Design (QbD) が強調されている。具体的には、従来の製品の品質は最終的に製剤の規格試験によって判定する Quality by Testing の手法であったが、QbD の考え方では、開発段階の知識と経験から、品質をデザインすることにより製造プロセスで作り込まれる製品の品質管理が可能になる。さらに、管理規格に適合できなかった場合には製造過程の各工程内の管理試験結果を最大限に活用し、その原因を把握して是正を行い、連続的な品質改善につなげることができる。

このような新しい品質管理を実現するために、ICH Q8には次のような製剤開発時に実施すべき事項が記載されている。

製剤開発時に最低限含める要素として、

- 投与経路，剤形，生物学的利用能，用量，安定性などを考慮した品質，安全性，有効性に
関連する品質標的製品プロファイルの定義
- 当該製剤の重要品質特性の特定。この特定により製剤の品質に影響を及ぼす製剤特性の研究や管理が可能となる。
- 原薬，添加剤などの品質特性の特定及び望ましい品質を製剤に付与する添加剤の種類と量の選択
- 適切な製造工程の選択
- 管理戦略の明確化

が指摘されている。

これに加えて、QbD アプローチの追加事項として下記の要素を取り上げている。

- 製剤処方及び製造工程の体系的な評価，それを理解した上で改善をする。これには次の内容を含む。
 - ・ 従前の知識，実験，リスクアセスメントなどから，製剤の重要品質特性に影響を及ぼしうる原料特性及び工程パラメータを特定する。
 - ・ 原料特性及び工程パラメータと製剤の重要品質特性を関連づける機能的関係を特定する。
- 適切な管理戦略を確立するための，品質リスクマネジメントと組み合わせた深い工程理解の活用
- デザインスペース並びに(或いは)リアルタイムリリーステストについての提案

以上のようにICH Q8は、デザインによる品質管理の構想を提案している表現だが、これが具体的にどのようなメリットを持っているのだろうか？

第8章 元審査官からみた申請資料作成と照会事項を減らすための留意点

東北大学 浅田 隆太

はじめに

新医薬品の製造販売承認申請又は一部変更承認申請がなされると、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)は、基本的に承認申請書及びコモン・テクニカル・ドキュメント(以下、CTD)に基づいて、CMCの審査を行うことになることから、承認申請書及びCTDを適切に作成することが、効率的なCMC審査につながると考えられる。適切な承認申請書及びCTDを作成するために、既承認医薬品のCMC審査の情報(PMDAの照会事項、申請者の回答など)が有用であると考えられることから、本章では、過去の「審査報告書」のCMC審査関連の情報の中から、いくつかの照会事項例を取り上げ、解説する。

なお、本章の内容は、化学合成品の原薬、製剤に関するものであり、生物薬品に関するものは含まれていない。

1. 審査報告書

1.1 全体の構成

PMDAのホームページにおいて、「審議結果報告書」及び「審査報告書」が公開されており、「審査報告書」は、審査結果、審査報告(1)、審査報告(2)で構成されている。その中で、「品質に関する資料」は、審査報告(1)に記載され、一部、審査報告(2)に記載されることもある。

1.2 「品質に関する資料」の構成

「品質に関する資料」は、「提出された資料の概略」及び「機構における審査の概略」から構成され、前者には、原薬及び製剤に関して、表1の項目が記載されている。一方、後者には、PMDAによる照会、申請者の回答、PMDAの結論などが記載されている。

表1 審査報告書「提出された資料の概略」の構成

<提出された資料の概略>

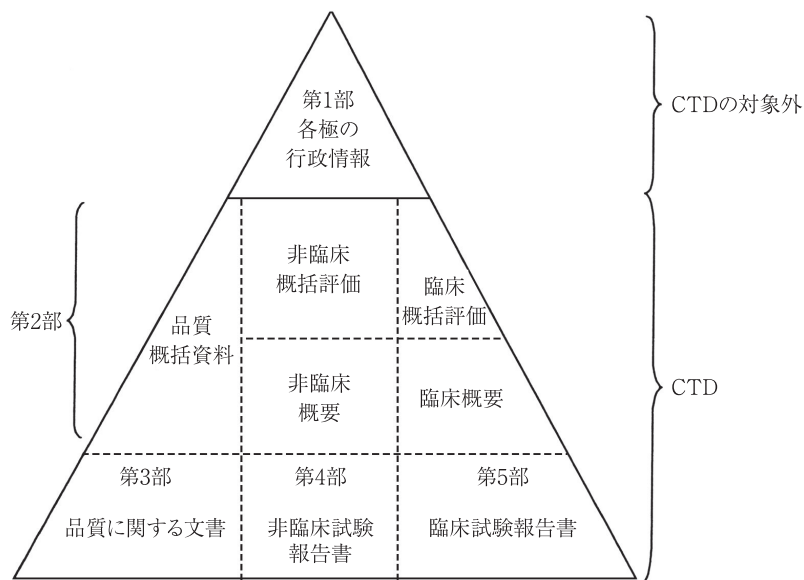
(1)原薬	(2)製剤
1)特性	1)製剤及び処方
2)製造方法	2)製造方法
3)原薬の管理	3)製剤の管理
4)原薬の安定性	4)製剤の安定性
5)標準品	

2. CTD

2.1 構成

表2にICHのCTDの概念図を示す。CMCに関する内容は、第2部の「品質に関する概括資料」(2.3品質に関する概括資料)、第3部の「品質に関する文書」に記載されることとなる。さらに、「2.3品質に関する概括資料」及び「品質に関する文書」の項目、記載すべき内容は、「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」(平成13年6月21日、医薬審発第899号)の「別紙3：CTD－品質に関する文書の作成要領に関するガイドライン」において、規定されている。

表2 ICH CTDの概念図



2.2 照会事項に対する対応

本項では、公開されている審査報告書における「品質に関する資料」の「機構における審査の概略」の中から、比較的多く照会されている項目、通知等で明確に基準が定められていない項目などを取り上げ、解説する。

2.2.1 残留溶媒

「医薬品の残留溶媒ガイドライン」(平成10年3月30日、医薬審発第307号)では、評価され