

第7章 原薬のCMCパート，CTD M3およびM2 QoSの作成における留意点

NPO 法人 けいはんな文化学術協会 村川 武雄

はじめに

第5回日米EU医薬品規制調和国際会議(平成12年11月開催)において承認申請資料の様式を共通化することによって、三極の申請資料編集に要する作業を軽減し、迅速な新規医薬品の提供に役立てることを目的とした共通化承認申請資料の様式がCommon Technical Document (CTD)として合意された。この合意に基づいて、日本においては合意されたCTDに関して医薬局審査管理課長通知¹⁾として「新医薬品の製造または輸入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」が出された。そして、平成13年7月より、CTD作成要領により作成された申請資料の受入が開始され、平成15年7月より承認審査資料にCTD作成要領が適用されることになった。

この結果、特に品質に係わるCTD作成要領は、今までの日本の申請資料とはかなり内容的に異なることとなった。即ち、従前の品質に関する申請資料では記載が非常に簡単であった原薬や製剤の製造に関する記述が、詳細に製造管理や品質管理の条件も記載しなければならなくなった。CTD作成要領に規定された目次により、記載すべき事項と順位が明確にされ、記載すべき事項の概略が示されたが、実際の作成者にとって問題となるのはどの範囲まで、かつどの程度詳細に記載するかが明確にされていないことであろう。

1. 申請資料の備えるべき条件

CTD作成要領に規定された目次により記載すべき事項と順位が明確にされ、記載すべき事項の概略が示されたが、実際の作成者にとってどの範囲まで、かつどの程度詳細に記載するかという課題が生じた。申請資料は審査資料であり審査の目的に耐える内容でなければならない。では審査の目的に必要な内容とは何であろうか？この事を理解するためには審査の目的とそれに必要十分な内容の資料について十分考察する必要がある。申請資料の内容は医薬品の品目と種類によりその記載は具体的には大きく異なるので具体的な作成要領の作成は困難といえよう。これらの問題点をレギュラトリー・サイエンスの視点から以下に考えたい。それらを理解することによって、品質関係の専門家であればCTD作成要領に規定された項目につ

き適切な内容の資料を作成できると考えている。

1.1 医薬品開発や流通における課題と対応

医薬品開発や流通における最重点課題は、医薬品の品質、有効性及び安全性の確保である。これらに加えて流通過程においては安定的供給と適正使用の確保が加えられる。

医薬品等に関する日本の法律は薬事法である。薬事法においてはその目的として、医薬品に関して「医薬品の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行う」と述べられている。そのために、品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うとしているが、具体的には次の2点が主要な規制の骨子となっている。

I. 医薬品は品目毎に厚生労働大臣の承認を受けなければ製造販売は不可。

医薬品は承認を受けなければ製造販売できないという規制は、承認申請の審査において、その医薬品の品質、有効性及び安全性が確保できているかどうかを申請書の審査により検証することであり、もし確保できていないと判定されたら承認されない。したがって、申請書において品質、有効性及び安全性が確保されていることを示す評価成績資料が求められる。

II. 厚生労働大臣の許可を受けた者でなければ、業として医薬品の製造や製造販売は不可また、都道府県知事の許可を受けた者でなければ販売は不可。

医薬品製造販売承認申請書を審査してその評価資料からその医薬品の品質、有効性及び安全性が確保できているので、承認してもその医薬品を取り扱う業者は医薬品を取り扱う上で十分な知識と経験を備えていなければ、医薬品の品質、有効性及び安全性の確保が問題となる。従って、医薬品を取り扱う業種に応じて取り扱いに関する基準を定めその基準に従って医薬品を扱うことが可能な業者に業許可を与え、業許可を受けた業者が医薬品を業として取り扱うことができる。

以上の2点が医薬品の品質、有効性及び安全性を確保するための規制の仕組みとなっている。

1.2 原薬の品質確保のために求められる申請資料

上記I.の承認審査において医薬品の品質の確保ができているか申請資料から検証されることになる。従って、申請資料において品質に係わる評価成績や情報が必要とされるかを明示することが求められることになる。

品質を確保するためには、現在の知見において次のような評価成績や情報が必要と考えられており、これがICHで合意されたCTDのモジュール3・品質に反映されていると考えられる。

原薬に関しては審査の命題は次の5点が重要となる。

(1) 原薬の化学構造は決定されているか。

原薬の化学構造の決定が品質評価の原点である。

- (2) 原薬の特性が十分に評価されているか。

適切な品質規格を設定するために、また製造法や原薬の安定性試験を適切に設定するための基本情報として特性評価は重要である。

- (3) 原薬として適切な品質規格が設定されているか。

原薬の品質は、品質規格によって定められる。従って、医薬品の原薬として適切な品質規格を設定することが求められる。

- (4) 規定の品質規格の原薬を恒常的に製造できる製造方法が確立されているか。

規定の品質規格に適合した原薬を恒常的に製造可能な製造方法が確立されていることが必要である。現在においては、GMP基準に従って製造することが求められている。

基本的な事項は次の通りである。

- i . 製造に使用する原材料は定められた品質規格の原材料を使用する。
- ii . 設定された製造法は品質を確保するための適切な製造管理及び品質管理が実施されている。
- iii . 製造工程が適切に確立され、設定された製造条件で品質規格に適合する原薬が製造されることが検証されている。

- (5) 原薬の適切な保管条件・方法が設定され、その条件で規定の品質規格を保持できる期間が適切に設定されているか

安定性試験が適切に実施され、原薬の適切な保管条件・方法が設定され、その保管条件での使用期限が適切に設定されている。

1.3 原薬のCTD M3に記載すべき情報と上記1.2の関係

上記の主要命題と、CTD M3の原薬に記載すべき情報の関係を表1に示した。