

第1章 CMC申請における組織体制・スケジュール管理と 開発プロジェクトとの相関

エーザイ(株) 三輪 敏紳

はじめに：開発プロジェクトと申請関連プロジェクト

新薬開発力が製薬企業の再編を方向付けた20世紀末は、新薬ラッシュの時代でもあった。この時期、研究開発業務の生産性向上が最優先の経営課題となり、リソースを有効活用するにはプロジェクトマネジメントが重要であるとされ、PPM(Pharmaceutical Project Management)を担当する組織が編成された。実際のところは、乱立するプロジェクトの交通整理が各研究機能(ライン)で困難になったのがPPM導入のきっかけでもあったが、担当者がITツールを使って各プロジェクトの進捗管理表をいとも簡単に作成するのを見て、ラインの責任者はPPMの威力を痛感した。20世紀末は、ICHの成果に触発され、国際同時開発と外国承認申請が現実的かつ喫緊の目標になり、チームで新薬開発を行う体制が確立された時期でもあった。GCPT(Global Core Project Team)あるいはコアIPT(International Project Team)が化合物選択時に組織され、その後の意思決定を任せられるようになった。コアチームには、リーダー、PM(プロジェクトマネジャー)、サブチームリーダーが選任され、サブチームリーダーは、コアチームに参画するとともにCMC、非臨床、臨床、の各機能チームを統括する組織体制である。GCPTのリーダーは、ステージに応じて交代し、初期には基礎研究担当者から、後期のチームには臨床開発の担当からリーダーを選ぶ。薬事のグローバルチームも編成され、GCPTの活動をサポートする。

GCPT(IPT)の目標は、開発の各ステージで変化する。臨床試験を速やかに開始するために、非臨床安全性データと臨床プロトコル、治験薬の品質と供給に関する議論から始まって、POC(proof of concept)や有用性を証明するための業務協力体制の確立と進捗管理が行われる。GCPT(IPT)のゴールは承認取得するまでであり、申請方針が決まった頃に新発売チーム(GLT: Global Launch Team)が編成され、マーケティングや製造部門にプロジェクト(製品)をスムーズに移管させるために活動を開始する。

GCPTとは別に、申請の18箇月前程度を目途に、臨床開発と薬事が中心になって申請チームが組織されて、当局提出用資料(CTD)の作成業務管理が行われる。申請後は、審査対応チームが組織される。審査対応チームの業務は、照会事項への回答、適合性調査(GCP)、信頼性調査への対応などである(日本申請の場合。欧米申請ではレギュラトリーサブチームが申請後の

第4章 クオリティ・バイ・デザインアプローチと デザインスペースによる承認申請

ファイザー(株) 岡崎 公哉

はじめに

ICH Q8に基づく通知「製剤開発に関するガイドライン」(薬食審査発第0901001号)によれば、クオリティ・バイ・デザイン(以下、QbD: Quality by Design)の研究に基づいて設定したデザインスペースは、「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」(薬食審査発第0210001号)(以下、「承認申請書の記載事項に関する指針」)に基づいて、製造販売承認申請書(以下、承認申請書)の製造方法欄に記載することとされている。「承認申請書の記載事項に関する指針」は、新医薬品等の承認申請時に規制当局に提出する承認申請書の製造方法欄の記載要領を定めたもので、製造方法の変更時における承認事項一部変更承認申請の対象事項(以下、一変事項)と軽微変更届出の対象事項(以下、届出事項)とを申請者自らが区別し、設定しておくことや目標値/設定値等といった概念を含む。本稿では、QbD研究のアプローチとQbDに基づいて設定したデザインスペースをどのように承認申請書の製造方法欄に記載し、またどのような点に留意するかについて、弊社での申請事例を含めながら説明する。なお、本稿では、化学薬品の製剤のデザインスペースを日本で承認申請することを前提とする。

1. ICH Q8とQuality by Design

ICH Q8は製剤開発に関するガイドラインであり、日本においては、2006年9月1日に通知された。ICH Q8には、新医薬品の製造販売承認申請資料(CTD)のうち、品質に係る国際共通化資料(CTD-Q)の“3.2.P.2 製剤開発の経緯”において推奨される記載内容が定められ、加えてQbDという考え方が盛り込まれている。QbDの定義は「事前に目標を定め、サイエンスと品質リスクマネジメントに基づいて、その製品と製造工程への理解を促進する、開発に向けた、体系的な取り組み」を意味する。

さらにQ8は以下のような概念を含む：

- 開発段階で製剤開発に係る知識を十分かつ適切に蓄積している場合には、将来の製造方法の変更などに係る柔軟な規制を創出する“Regulatory Flexibility”という概念

第5章 海外からの導入品における資料作成の留意点と 日本独自の要求事項の反映

アストラゼネカ(株) 日比 加寿重

はじめに

ICHガイドラインの制定により、日米欧の3極での申請に際しては、ほぼ同レベルの内容の品質に関する文書(以下モジュール3とする)を用いることができる。ただし、日本での申請に際しては、独自の要求事項が存在するため、必要に応じて欧米での申請に用いるモジュール3にデータや情報を追加し、日本用のモジュール3を作成する必要がある。

欧米の規制当局はモジュール3を審査し、承認するのに対し、日本では品質に関する概括資料(Quality Overall Summary：以下QOSとする)を中心に審査され、製造販売承認申請書(以下、承認申請書とする)の記載内容が承認事項となる。したがって、日本での承認申請に際しては、モジュール3とほぼ同程度の情報を含む日本語のQOSを作成する必要がある。さらにそのQOSから必要な情報を抜粋し、承認申請書に記載することとなる。

日本独自の要求事項のベースになっているのが、薬事法であり、平成17年4月1日より新法下での承認申請書記載が施行されている。新法下での承認申請書には、原薬及び製剤の製造方法を詳述すると共に、プロセス・パラメータや操作条件等を「一部変更承認申請対象事項」と「軽微変更届出事項」とに分類し、承認取得後は製造方法の変更管理を適切に行い、必要に応じて「一部変更承認申請」あるいは「軽微変更届出」を行う必要がある。さらに原薬及び製剤の製造所に関する情報も承認申請書に記載しなければならない。

これにより承認申請書の【用法及び用量】と【効能又は効果】以外は全て品質に関する情報となった。このことから、QOS及びモジュール3の情報が非常に重要であることが伺える。

一方で、医薬品の開発はグローバル化が進み、海外との共同開発が盛んになり、海外で取得されたデータや既に承認取得した情報を用いて、日本で承認申請する機会が増えていると考える。

上記の環境及び状況を踏まえた上で、本項では海外からの導入品(化学合成医薬品)を日本で新薬申請する際の資料、特にQOS作成の留意点について述べる。