

混合末 XX mg を精密に量り、内標準溶液 XX mL を正確に加えて XX 分間よく振り混ぜる。この液を遠心分離して得た上澄液 XX mL をとり、移動相を加えて XX mL とし、試料溶液とする。別にアモキノール標準品 約 X.XXX g を精密に量り、移動相を加えて溶かし、正確に XX mL とする。この液 XX mL を正確にとり、移動相を加えて XX mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、試料溶液及び標準溶液のアモキノールのピーク面積 Q_T 及び Q_S を自動積分法により測定する。

(式 8)

内標準溶液：ベンゾフェノンのアセトニトリル/水混液 (1:1) 溶液 (1 \rightarrow 2000)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：210 nm)

カラム：内径 4.6 mm、長さ 15 cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：アセトニトリル/水混液 (1:1)

流量：アモキノールの保持時間が約 X 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、アモキノール、内標準物質の順に溶出し、その分離度は XX 以上である。

システムの再現性：標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、アモキノールのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

【規格及び試験方法】

【試験名】：定量法

【規格及び試験方法】

本試験は、リアルタイムリリース試験である定量法 (RTRT) により代替可能であり、出荷時には実施しない。

製造方法を変更した際は、各工程管理手法の検証が終了するまで、次の定量法により、アモキノールの量を求める。

また、RTR が適用できない場合で、リスク評価結果において本品の品質に影響を及ぼさないことが確認できたとき、次の定量法により、アモキノールの量を求める。

本品 20 個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。表示量に従いアモキノール X.XXX g に対応する量を精密に量り、内標準溶液 XX mL を正確に加えて XX 分間よく振り混ぜる。この液を遠心分離して得た上澄液 XX mL をとり、移動相を加えて XX mL とし、試料溶液とする。別にアモキノール標準品 約 X.XXX g を精密に量り、移動相を加えて溶かし、正確に XX mL とする。この液 XX mL を正確にとり、移動相を加えて XX mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、試料溶液及び標準溶液のアモキノールのピーク面積 Q_T 及び Q_S を自動積分法により測定する。

(式 9)

内標準溶液：ベンゾフェノンのアセトニトリル/水混液 (1:1) 溶液 (1 \rightarrow 2000)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：210 nm)

Application Form for Sakura tablet_V2_01_0900310

カラム：内径 4.6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：アセトニトリル/水混液 (1:1)

流量：アモキノールの保持時間が約 X 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 20 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, アモキノール, 内標準物質の順に溶出し, その分離度は XX 以上である。

システムの再現性：標準溶液 20 μ L につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, アモキノールのピーク面積の相対標準偏差は 1.0%以下である。

医薬品製造販売承認申請書 別添

(販売名：サクラ錠 30 mg)

式 1 (純度試験)

各縁物質の量 (mg) = $W_S \times A_T/A_S \times X.XXX$ W_S : アモキノール標準品の量 (mg)

式 2 (製剤均一性: RTRT)

相対標準偏差 (%) = $X/s \times 100$

$$s = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2 / (n-1)}$$

 X : x_1, x_2, \dots, x_n の平均値 x_1, x_2, \dots, x_n : 試験した個々の試料に含まれる主薬含量 n : 試験した試料の全個数 s : 試料の標準偏差

式 3 (製剤均一性)

アモキノールの量 (mg) = $W_S \times A_T/A_S \times X.XXX$ W_S : アモキノール標準品の量 (mg)

式 4 (溶出性: RTRT)

アモキノール ($C_{XX}H_{XX}N_XO_X$) の表示量に対する溶出率 (%)
$$= 108.9 - 11.96 \times \text{アモキノールの粒子径}[\log_{10}(d(0.9))] - 7.556 \times 10^{-5} \times \text{ステアリン酸マグネシウム比表面積 (cm}^2/\text{g)} - 0.1849 \times \text{滑沢剤混合時間 (分)} - 3.783 \times 10^{-2} \times \text{平均打錠圧 (N)}$$

式 5 (溶出性)

アモキノール ($C_{XX}H_{XX}N_XO_X$) の表示量に対する溶出率 (%)= $W_S \times A_T/A_S \times V'/V \times 1/C \times X.XXX$ W_S : アモキノール標準品の量 (mg) C : 1錠中のアモキノール ($C_{XX}H_{XX}N_XO_X$) の表示量 (mg)

式 6 (水分)

アモキノールの水分量 (%)

= (試料の水分量 (μg) - 空試験液の水分量 (μg)) / 本品 10錠の質量 (mg)

式 7 (定量法: RTRT)

アモキノール ($C_{XX}H_{XX}N_XO_X$) の表示量に対する含量 (%)= <第一工程>混合工程における混合末中のアモキノール含量 (%) × <第三工程>打錠後の錠剤質量 (mg) / C C : 1錠中のアモキノール ($C_{XX}H_{XX}N_XO_X$) の表示量 (mg)

式 8 (定量法 : RT/RT)

$$\text{アミノキノール (C}_{xx}\text{H}_{xx}\text{N}_x\text{O}_x) \text{ の量 (mg)} = W_s \times Q_T/Q_S \times X.XXX$$

W_s : アミノキノール標準品の量 (mg)

式 9 (定量法)

$$\text{アミノキノール (C}_{xx}\text{H}_{xx}\text{N}_x\text{O}_x) \text{ の量 (mg)} = W_s \times Q_T/Q_S \times X.XXX$$

W_s : アミノキノール標準品の量 (mg)

添付資料

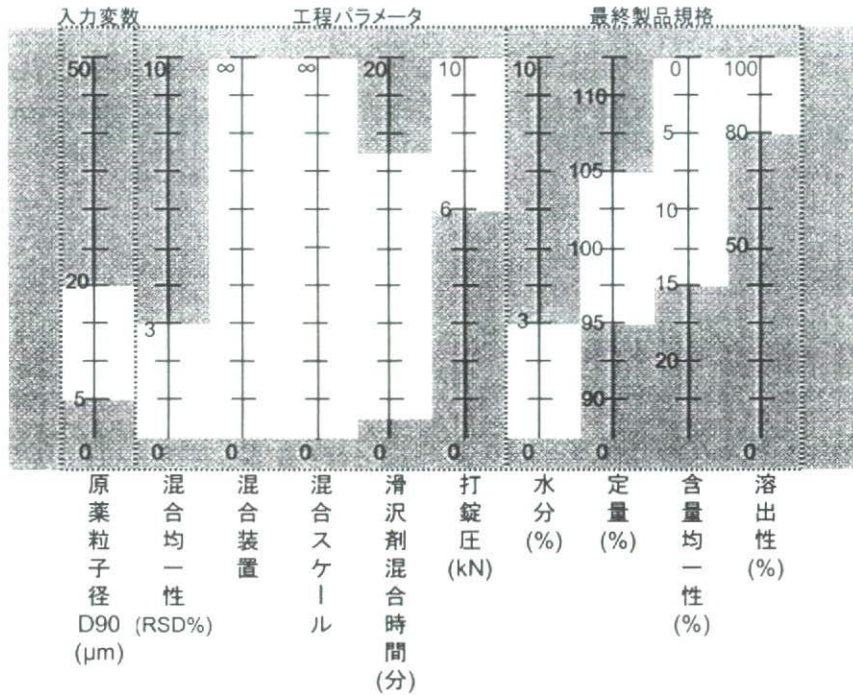


図 1 (サクラ錠 30 mg のデザインスペース及び規格)

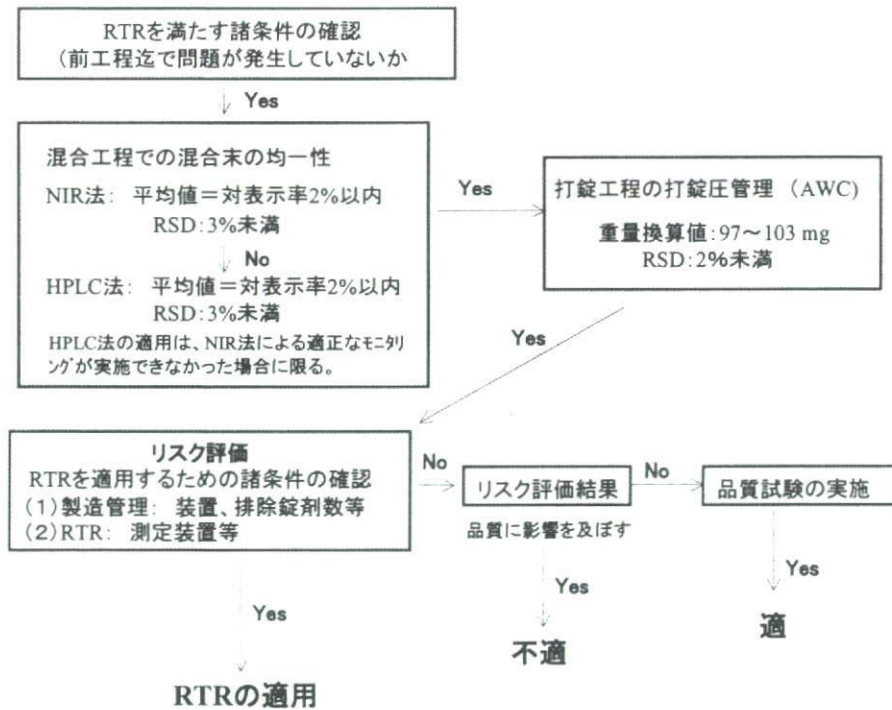


図 2 (含量均一性の RTR 適用に至る手順)

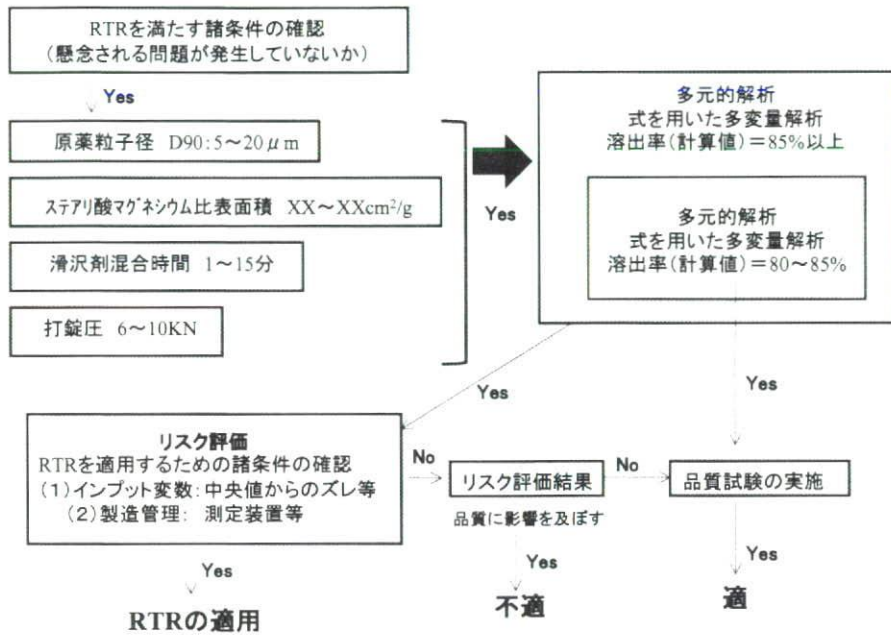


図3 (溶出性のRTR適用に至る手順)

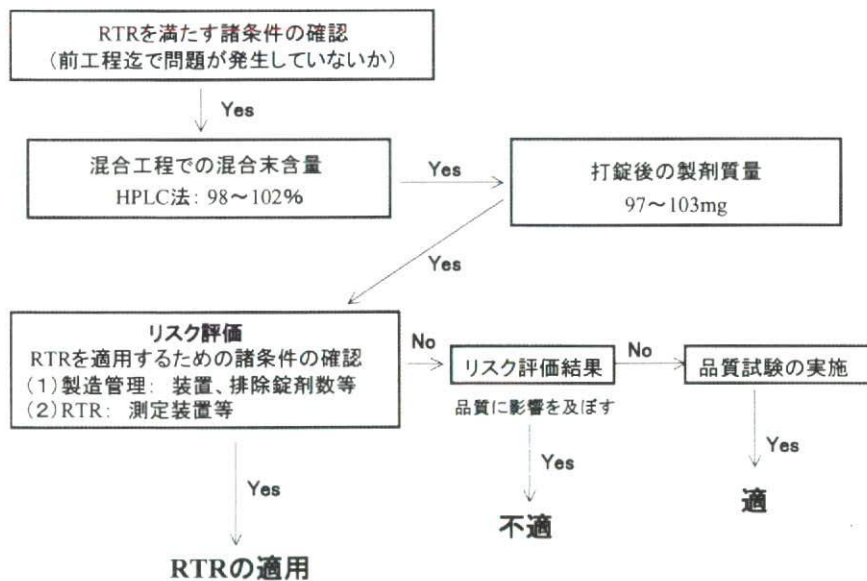


図4 (含量のRTR適用に至る手順)

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
奥田晴宏	CTD-Qの解説（第6章第1節）	奥田晴宏 清原孝雄 小嶋茂雄	医薬品の品質確保	(株) エル・アイ・シー	東京	2006	345-355
奥田晴宏	CTD調和後の動き（第6章第4節）	奥田晴宏 清原孝雄 小嶋茂雄	医薬品の品質確保	(株) エル・アイ・シー	東京	2006	374-383

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
奥田晴宏	品質に関するトピックの動向-Q8-	医薬品研究	37	468-476	2006
R. Shimazawa, N. Nagai, S. Toyoshima, H. Okuda,	Present sate of new chiral drug development and review in Japan	J. Health Sciences	54	23-29	2008
奥田晴宏	品質に関するトピックの動向 Q8 (R1)：製剤開発（補遺）	医薬品研究	39	187-197	2008
橋井則貴，川崎ナナ，高倉大輔，伊藤さつき，川原信夫，正田卓司，杉本直樹，齋島由二，品川麻衣，榛葉信久，宮田一義，塚本秀樹，千秋和久，長谷川泰介，河合健蔵，余田 光，木下充弘，掛樋一晃，合田幸広，奥田晴宏，棚元憲一，山口照英	ヘパリン純度試験に関する研究（第1報）1H-NMRによるヘパリンナトリウム純度試験に関する研究.	医薬品研究	39	651-659	2008
橋井則貴，川崎ナナ，高倉大輔，伊藤さつき，福原 潔，品川麻衣，榛葉信久，有村雅敏，辰巳昌史，奥田晴宏，山口照英	ヘパリン純度試験に関する研究（第2報）1H-NMRによるヘパリンカルシウム純度試験に関する研究	医薬品研究	39	660-664	2008
K. Izutsu, Y. Fijimaki, A. Kuwabara, Y. Hiyama, C. Yomota, N. Aoyagi	Near-infrared analysis of protein secondary structure in aqueous solutions and freeze-dried solids.	J. Pharmaceut. Sci.	95	781-789	2006
四方田千佳子	後発医薬品の品質評価法の現状	PHARM TEC JAPAN	22	49-52	2006

K. Izutsu, C. Yomota, N. Aoyagi	Inhibition of Mannitol Crystallization in Frozen Solutions by Sodium Phosphates and Citrates	Chem. Pharm. Bull.	55	565-570	2007
C. Yomota, Y. Onishi	Determination of biotin following derivatization with 2nitrophenylhydrazine by highperformance liquid chromatography with on-line UV detection and electrospray-ionization mass spectrometry.	J. Chromatogr. A	1142	231-235	2007
藤原尚登、谷野忠嗣、谷正樹、長門琢也、中本敬三、藤巻康人、山根賢治、橋本葭人、 <u>檜山行雄</u>	製剤開発段階でのPATの応用	PHARMA TECH JAPAN	22	1661-1665	2006
松永浩和、三浦剛、坂本知昭、畑田幸栄、鈴木康志、駒井彰、橋本葭人、 <u>檜山行雄</u>	PATのための分析法の可能性	PHARMA TECH JAPAN	22	1667-1669	2006
橋本尚美、村田明広、神谷明良、浮田辰三、櫻木明、夏山晋、細谷武士、橋本葭人、 <u>檜山行雄</u>	製造プロセスにおけるPAT	PHARMA TECH JAPAN	22	1671-1673	2006
<u>檜山行雄</u>	医薬品の品質のためのガイドラインICHQ8及びQ9について、	ファルマシア	43 (4)	337-342	2007

第1節 CTD-Qの解説

はじめに

ICHのM4ガイドライン「医薬品の承認申請のための国際共通化資料 コモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)の構成」(以下CTDガイドライン、特に品質分野に限定する場合にはCTD-Qガイドライン)は、主に新有効成分含有医薬品の承認申請において規制当局に提出される資料の構成を示したものである。ICHの目的である「よりよい医薬品を速やかに患者に供給する」を実現するための、最後の関門である規制当局への提出資料の統一を意図している。CTD-Qガイドラインは個々の試験を規定するものではないが、承認申請時に要求される化学合成医薬品、生物薬品の品質関連項目すべてに関連するガイドラインであり、その影響は極めて大きい。そのため、その完全施行(わが国では平成15年7月)に向けてICH合意後も国内外で様々な取り組みが実施された。国際的な対応については本章第2節を、国内での対応については本章第3節を参照していただきたい。

本節ではCTD-Qガイドラインの作成の経緯、全体的解説を行うことを目的とする。わが国では薬事法が改正され、国際的に整合性のある承認許可制度の構築に向けて規制当局および産業界挙げての取り組みが進行しつつあり、CTD-Qガイドラインの位置付けも変わりつつあるが、改正薬事法が関わる問題については本章第4節で取り扱う。

1. CTD活動の流れ

1998年2月にCTDの専門家会議(CTD-EWG)によるCTDガイドラインの検討が開始され、2000年11月のICH-5(サンディエゴ、米国)でstep4の合意に達した。このガイドラインは、わが国では、平成13年6月21日付医薬審発第899号「新医薬品の製造又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」として通知され、2003年7月から全面的に施行されている。CTDガイドラインは、品質(Quality; Q)、有効性(Efficacy; E)、安全性(Safety; S)の全分野を包含している大きなガイドラインであり、品質に関するガイドライン(CTD-Qガイドライン)は上記通知の別紙3に記載されている。

CTDガイドラインがstep4に達した後、このガイドラインを円滑に運用していくことが大きな課題となり、実際に運用する際に生じる諸問題を解決するためのimplementation working group(CTD-IWG)が品質、有効性、安全性の各部門で組織された。これらのIWGは、CTDの運用面での諸問題を三極間で共有・調整するために、各極から施行の際の疑問点を収集して、Q&Aの作成作業を実施した。また、並行してCTDの電子ファイル(eCTD)化が別のEWG(M2-EWG)で検討されていたので、CTD-IWGはM2-EWGとの調整作業なども実施した。

これらの作業を通じて、CTDガイドラインが2002年11月に改訂された(国内では平成15年に薬食審発0701004号として通知)。CTD-Qの改定内容は、見出しに品名、製造業者名、剤型を追加

表 1 CTD 専門家会議の経緯

第 1 回 EWG (1998. 2, ワシントン)	Q, S, E の 3 グループで討議開始
第 2 回 EWG (1998. 8, 東京)	バイオグループ討議開始
第 3 回 EWG (1999. 3, ブリュッセル)	Step 2 までの作業方法
第 4 回 EWG (1999. 7, ロンドン)	ad hoc 会議
第 5 回 EWG (1999.10, ワシントン)	Table of Contents が合意
第 6 回 EWG (2000. 2, 東京)	Attachments 及び Summary の討議
第 7 回 EWG (2000. 7, ブリュッセル)	Step 2 達成
第 8 回 EWG (2000.11, サンディエゴ)	Step 4 達成
第 9 回 EWG/IWG (2001. 5, 舞浜)	実施上の問題点等を討議 国内へ通知(CTDの取扱い: 2001. 6) Step 5 達成 CTD 様式による受付開始(2001. 7)
第 10 回 EWG/IWG (2002. 2, ブリュッセル)	New topics 候補の検討
第 11 回 EWG/IWG (2002. 9, ワシントン)	Q/A Location issue 文書 Step 2
第 12 回 EWG/IWG (2003. 2, 舞浜)	Pharmaceutical development (PD) の new topic 化への基本合意 CTD 様式による正式受付(2003. 7)
第 13 回 EWG/IWG (2003. 7, ブリュッセル)	Q/A Location issue 文書 Step 4

することと、3.2.A その他の欄の「新規添加剤」を「添加剤」に変更することの 2 点であった。見出しの変更は eCTD との整合を取るためである。何れも本質的な点での変更ではない。また eCTD の観点からグラデュラリティー・ドキュメント(階層構造に関する文書)が CTD 文書に追加され、平成 16 年 5 月に通知された。

表 1 に CTD 専門家会議の経緯を IWG の活動も含めて示す。

ICH の品質分野では、そもそも製造や製剤開発などに関して ICH ガイドラインが存在しないこと、各極の承認審査制度に密接に関わる事項が多いこと、様々な原薬や製剤に関して実施された多くの試験データの記載位置を特定する必要が生じたことから、精力的に IWG 活動が実施された。その成果として、2003 年 7 月に合意文書「コモン・テクニカル・ドキュメント CTD-品質に関する文書、Q & A/記載箇所に関する事項について」(CTD-Q の ICH-Q & A)が完成し、わが国においても同年 11 月に審査管理課から事務連絡として発出された。

一方、ICH での IWG 活動と並行して、日本の IWG メンバーは CTD-Q の国内での円滑な施行のための活動を行ってきた。CTD-Q ガイドラインには製造方法や容器施栓系に関する記載など、わが国では未経験の分野や該当するガイドラインの整備が不十分な事項が含まれているため、早急の対応が必要となったためである。その成果の 1 つは「新医薬品の製造又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関する Q & A について」であり、平成 13 年 10 月 22 日に審査管理課より事務連絡として発出された。また、具体的な CTD-Q 文書のイメージを掴みやすくするため、CTD-Q の書式に従った第 2 部(従来の申請資料の概要に相当)のモックアップが作成された。

2. CTD ガイドラインの目的と構成

CTD ガイドラインの目的は、申請資料の様式を統一して、承認申請のための文書編集に関わるリソースを軽減することにある。ICH 活動により

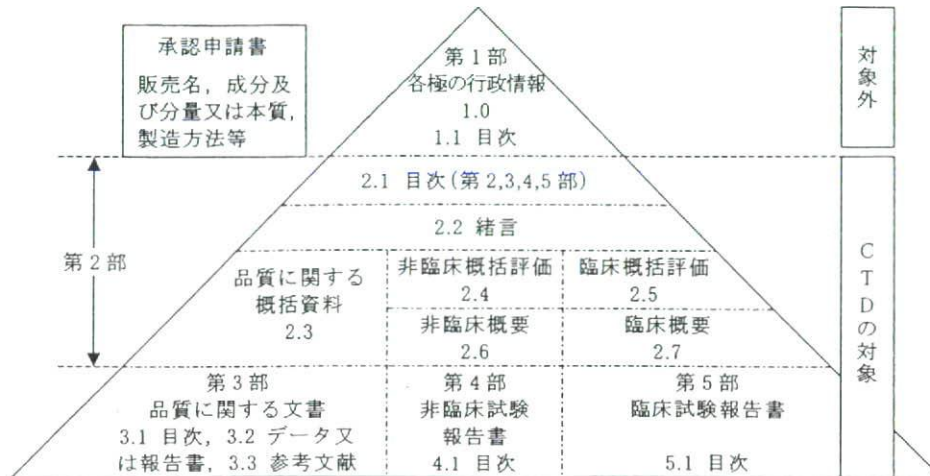


図1 承認申請書及び添付すべき資料の構成

医薬品の承認申請のための技術要件に関しては相当程度調和が進展してきたにもかかわらず、承認申請文書の構成が各極で異なっており、申請者は地域ごとに申請資料を作成・編集する必要があったからである。さらに、承認申請文書の様式が統一されることにより、審査当局と申請者のコミュニケーションが促進されるとともに、各極の審査当局間の情報交換も容易になることが期待されたためである。一方、このガイドラインは要求される試験について個々の要件を規定しているものではなく、単に得られたデータを記載する様式を示しているものにすぎないとされている。

CTD様式による承認申請資料の構成を図1に示す。第1部(モジュール1)は承認申請書の写し等行政文書や添付文書に関する情報が記載される。ここに編纂される文書は各地域に特異的な文書であり、その様式は各極の規制当局に委ねられている。第2部(モジュール2)はCTDのサマリーであり、従来の「資料概要」に相当する。CTD全体の目次、緒言に引き続き、品質に関する概括資料(2.3)、非臨床概括評価(2.4)、臨床概括評価(2.5)が記載される。非臨床分野ではさらに概要文及び概要表(2.6)が、臨床分野では臨床概要(2.7)が記載される。第3部～第5部が品質に関

する文書、非臨床試験報告書及び臨床試験報告書が添付される箇所である。なお、申請資料を作成するのにあたって使用したチャートなどの生データについては、このガイドラインの対象外である。

3. CTD-Q ガイドラインの背景

CTD-Qガイドラインは、当初三極共通の承認申請資料(global dossier)作成のためのガイドラインを目標とした。各極ごとに内容の異なる申請資料を作成する必要がなくなり、申請者の負担が大幅に軽減できる期待があったが、この試みは各極の規制のフレームワークそのものに触れる部分もあり、その目標達成は短時間では極めて困難と考えられた。日米EUの各極は、医薬品の製造に関する規制に関して、歴史的にあるいは薬事行政上の固有の制度を有している。例えば、CTDが検討されていた当時のわが国の承認許可制度は製造承認と製造業許可に分かれており(2005年4月から製造販売承認に統一された(本章第4節参照))、要求されるデータのスケール等も欧米と異なっていた。加えて、品質分野には製造方法の記載等、ICHガイドラインが作成されていない分野も多く

存在していた。

そのため、CTD-QのEWGは達成目標を転換し、各極の制度の違いを容認し、その上で「様式」の統一を図ることとした。CTD-Qガイドラインを単に各資料の「配列順序」を示したものと位置付けたのである。これを受けて、第3部(モジュール3)の「適用範囲」の項には、「各項目の表題に続く文章は、その項目の内容を説明したり、明確にしたものにすぎない。各項目の内容は、既存のICHガイドラインの記述に沿ったものとなっているが、既存のICHガイドラインがすべての内容を網羅しているわけではない。本ガイドラインの“データ又は報告書”中に記載された項目は、単に各資料の配列順序を示したものにすぎない。本ガイドラインには特定の必要なデータの種類の程度については規定されておらず、各極の方針に依存するものである。」と記載されている。

CTD-Qに記載される情報は、承認後に実施される事項に関する記載を含むという点で、第4部あるいは第5部に記載される情報とは大きく性格を異にする。第4部あるいは第5部に記載された情報は、承認申請までに実施された試験の結果であり、当該医薬品の有効性、安全性を裏付ける資料である。一方、第3部の製造方法や工程管理に関する情報は、承認申請のために取得し、規制当局に示される情報であるとともに、この情報はそのままあるいはその一部が規制当局へのコミットメント事項となり、実際の生産活動を規制するものとなる。

4. 第2部(モジュール2)：品質に関する概括資料

品質に関する概括資料(以下QOS)は、第3部の資料をその範囲及び構成に即して要約した文書と位置付けられ、第3部や他のCTD文書に記載されていない事項や考察等を加えることはできな

い。図表を除き、通常、本文40頁以内、生物薬品等では80頁以内とされている。

QOSの機能は、審査官に第3部の全体像を容易に把握することを可能にすることである。そのため、特に第3部と第4部あるいは第5部の関連資料を総括した重要事項の考察を含むことが要求されている。

QOSは、わが国では、従来の資料概要中の品質に関わる記載に置き換わるものとして取り扱われ、欧米の規制当局とはその取り扱いが異なる。すなわち、わが国では、通常、審査官は、QOSを主要な審査の対象とし、QOSで全体像を把握し、その後適宜第3部の資料を検討するという方式を採用している。薬事・食品衛生審議会医薬品第一(又は第二)部会では、品質に関する評価対象資料は原則としてQOSのみである。したがって、単なる第3部の試験結果のサマリーのみでなく、重要なデータや図表を適宜整理挿入して、審査官に当該医薬品の品質に関して申請者がどのように理解しているかを提示することが重要である。

5. 第3部(モジュール3)：品質に関する文書

第3部について項目順に解説する。なお、CTD-QのEWGにおいてCTD-Qに関するQ&Aが作成され、各項目に記載すべき事項に関して相当程度説明がなされているので併せて参照していただきたい(本章第2節参照)。

5.1 適用範囲について

CTD-Qガイドラインには、その冒頭に「本ガイドラインは、ICHガイドラインQ6A(以下「新規化学薬品」という)及びQ6B(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品、以下、「生物薬品」という)の適用範囲において定義され

表2 CTD-Qの適用範囲

ICH/通知	通知名	対象	除外
Q6A/ 平成13年5月1日 医薬審発第568号	新医薬品の規格及び 試験方法について	化学合成により製造される新 有効成分含有医薬品	高分子量のペプチド、ポリ ペプチド
Q6B/ 平成13年5月1日 医薬審発第571号	生物薬品(バイオテ クノロジー応用医薬 品/生物起源由来 医薬品)の規格及び 試験方法について	タンパク質発現系から培養によ り産生され高度に精製され、特 性解析可能なタンパク質、ポリ ペプチド、それらの誘導体 組織及び体液から分離される タンパク質、ポリペプチドに も適用可能な場合あり	抗生物質、合成ペプチド、 ヘパリン、ビタミン、細 胞の代謝物、DNAを成分 とする医薬品、アレル ゲン抽出物、従来型ワク チン、細胞、並びに全血 および細胞性血液成分

表3 第3部各項目の記載内容について

3.1	目次
3.2	データ又は報告書
3.2.S	原薬〔原薬名、製造業者名〕
3.2.S.1	一般情報
3.2.S.2	製造
3.2.S.3	特性
3.2.S.4	原薬の管理
3.2.S.5	標準品又は標準物質
3.2.S.6	容器及び施栓系
3.2.S.7	安定性
3.2.P	製剤〔製剤名〕
3.2.P.1	製剤及び処方
3.2.P.2	製剤開発の経緯
3.2.P.3	製造
3.2.P.4	添加剤の管理
3.2.P.5	製剤の管理
3.2.P.6	標準品又は標準物質
3.2.P.7	容器及び施栓系
3.2.P.8	安定性
3.2.A	その他
3.2.A.1	製造施設及び設備
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価
3.2.A.3	新規添加剤
3.2.R	各極の要求資料(記載する必要はない)
3.3	参考文献

る原薬およびその製剤に係わる申請資料の様式(項目と配列順序)に関する指針を示すことを目的とするものである。」と記載されている。表2に示すように、新規化学薬品(Q6A)にあつてはポリペプチド類、生物薬品(Q6B)にあつては従来型のワクチン等は、本来対象とされない。しかし、引

き続く文章で「上記以外にも適用可能な場合もあるので、(途中省略)規制当局に相談の上、その適用の可否を判断すること。」とあり、適用範囲は事実上各極の規制当局に委ねられた。こうしたことから、わが国では、原則としてすべての新医薬品を対象とすることとされた。従つて、例えば、Q6Aでは対象とされていない半合成医薬品もわが国ではCTD-Qの対象となる。

第3部の大項目の目次を表3に示す。3.2.S原薬(品名、製造業者)、3.2.P製剤(品名、剤型)から構成される。このうち下線を付してある項目は、従来、わが国では資料の提出を要しなかった事項である。各項目には記載すべき内容が例示として示されている。原薬及び製剤の(品名、製造業者)および(品名、剤型)はCTDガイドラインの改定時に追加された事項である。これは、原薬については、配合剤など複数の原薬を用いる場合、あるいは同一原薬を複数の原薬製造業者が製造する場合を、また製剤については、錠剤と顆粒剤など複数の剤型が同時に申請される場合を想定したためである。これらのケースでは、それぞれ品名、製造業者、あるいは剤型ごとに資料を編纂する。

5.2 3.2.S 原薬(品名、製造業者)について

(1) 3.2.S.1 一般情報(品名、製造業者)

ここに記載される情報は、従来から資料概要に

記載されていた情報である。原薬の名称に関する事項を記述する。記述する事項は、以下の通りである。

- 国際一般名 (r-INN)、公定書収載名 (もしあれば)、化学名、企業コード又は研究所コード、その他の一般名 (BAN, USAN, JAN 等の国ごとの名称等)、ケミカル・アブストラクト・サービス (CAS) 登録番号
- 構造式 (相対的及び絶対的立体化学を含む)、分子式及び分子量
- 原薬の物理的・化学的性質その他の適切な特性の一覧表

(2) 3.2.S.2 製造 (品名、製造業者)

1) 3.2.S.2.1 製造業者 (品名、製造業者)

本項には、受託者を含むすべての製造業者の名称、住所及び分担の範囲、並びに承認を得ようとする医薬品の製造及び試験に関わるすべての事業所又は施設について記載する。本項で取り扱われている製造業者には、原材料および出発物質の製造業者は含まれない。

2) 3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール (品名、製造業者)

申請者は、原薬の製造に対して責任を持つものであり、原薬の製造方法に関して説明する必要があることが指摘されている。すなわち、製造工程のどの段階の化合物から記載をするかは申請者の責任において決定し、規制当局に説明して、承認を求めべき事項である。CTD-Q の EWG においては、記載の範囲をどのように決定すべきかについて、Q7A-EWG のメンバーも交えて議論したが、明確な結論には至らなかった。Q7A ガイドで規定されている原薬出発物質は、あくまでも GMP の規制がかかる最初の工程で反応に供される化合物であり、承認審査資料として規制当局に提示する工程としては適切ではない場合もありうる。承認審査の資料としては、原薬の品質に影響

を与える工程から説明を開始すべきである。

具体的には、流れ図を用いて一連の製造過程を図示するとともに、文章で操作手順を記述することが求められている。

記載すべき事項の例示として、下記が挙げられている。

- 製造工程 (合成工程) の流れ図 (出発物質・中間体の分子式、仕込量、収率、化学構造、試薬の分子式、仕込量、化学構造、及び原薬の分子式、収率、化学構造並びに原薬の立体化学に反映させるような事項を含む)、操作条件及び溶媒
- 製造工程中の一連の操作手順を記述する。実生産を反映する代表的なロット・スケールにおける原材料、溶媒、触媒及び試薬の量、重要工程、プロセス・コントロール、装置、操作条件 (温度、圧力、pH、時間等) などである。
- 代替工程、再加工 (妥当性を含む) を示す。

3) 3.2.S.2.3 原材料の管理 (品名、製造業者)

本項には、原薬の製造に使用される原材料 (原料、出発物質、溶媒、試薬、触媒等) について、当該原材料の使用される工程とともに一覧表を作成する。これらの原材料の品質及び管理について記述する。

4) 3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理 (品名、製造業者)

本項では、製造工程のうち、3.2.S.2.2 で示された重要工程において工程が管理されていることを保証するために実施される試験方法及び規格値/判定基準 (その設定根拠となる試験データを含む) を記述する。また、重要中間体 (製造工程中で単離される中間体) についても品質及び管理方法を記述する。

何を重要工程・重要中間体とするかは製造管理上大きな問題である。Q7A ガイドでは、「重要な」を「原薬が規格に適合することを保証するために、あらかじめ基準内で管理する必要がある工

程段階、工程条件、試験要件又はその他の関連パラメータ又は項目であることを意味する。」と定義している。一方、本ガイドラインでは、重要工程について明確な定義を与えていない。品質確保の観点から十分な管理が必要な工程、条件、パラメータが相当し、ケースバイケースで申請者が判断すべき事項である。

5) 3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／

プロセス評価(品名、製造業者)

記載すべき例示として、無菌工程及び滅菌工程のプロセス・バリデーションやプロセス評価が挙げられている。EUガイドラインあるいはFDAガイドライン(案)においても、無菌・滅菌工程に関するプロセス・バリデーションの記載を求めている。また、再加工程等や重要工程に関してプロセス・バリデーションが実施されたものに関して記載することが必要と考えられる。

6) 3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

(品名、製造業者)

原薬の製造工程及び製造場所に重大な変更があったときは、変更内容の説明及び考察を記述する。ただし、非臨床試験や臨床試験用のロット、パイロット・スケール及び実生産規模(もしあれば)などに関する情報を記載することが重要であり、初期の(安全性試験実施以前の)ロットの製造方法に関する情報を求めているのではない。

(3) 3.2.S.3 特性(品名、製造業者)

本項は、3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明、3.2.S.3.2 不純物(品名、製造業者)より構成される。ICHガイドライン(Q3A、Q3C及びQ6A)に従って記載する事項である。EUガイドラインでは構造証明に関する情報として、以下を例示しており、参考になろう。

- ・ 理論値を付した元素分析
- ・ 赤外吸収スペクトルとその帰属

- ・ 核磁気共鳴スペクトルとその帰属
- ・ UV特性(pH依存的なシフトを含む)
- ・ 質量分析とその解釈及び結果の考察
- ・ 構造証明のための合成経路に関する考察
- ・ 合成の重要中間体の構造証明(IR、NMRの使用)
- ・ 分子構造を究明する上での特徴的な化学反応
- ・ X線結晶解析とその解釈及び結果の考察(S.2.3を引用)
- ・ 旋光度(旋光度が観測されない場合でも、観測されないことが不斉化合物のラセミ体としての性質を示しているならば、報告すべきである)
- ・ 提示された分子量の証拠

(4) 3.2.S.4 原薬の管理(品名、製造業者)

本項では、3.2.S.4.1において規格及び試験方法の一覧を示し、3.2.S.4.2および3.2.S.4.3において試験方法(分析方法)の詳細とバリデーション結果を記載する。その上で、3.2.S.4.4でロット分析の結果を示し、それらの事項を踏まえつつ、3.2.S.4.5において規格及び試験方法の妥当性(品名、製造業者)について記述する。ロット分析は、有効性及び安全性評価に使用したロット並びに規格及び試験方法の設定及び安定性評価に使用したロットでよく、開発ごく初期の製造方法検討のためのみに使用したロットを対象とする必要はない。ICHガイドライン(Q2A、Q2B、Q3A、Q3C、及びQ6A)に従って記載する事項である。

(5) 3.2.S.5 標準品又は標準物質(品名、製造業者)

原薬の試験に用いられる標準品(公定書に記載された化合物)または標準物質(社内的に管理されている化合物)を記載する。原薬の標準品に限らない。

(6) 3.2.S.6 容器及び施栓系(品名、製造業者)

一次包装を構成する素材、および規格及び試験方法について記載する。さらに容器施栓系の適格

性について、素材の選択、防湿性、遮光性、素材と原薬との適合性等の観点から記述し、容器への吸着や溶出、素材の安全性を本項で示すこととされた。従来、わが国においては容器及び施栓系に関して、特に化学合成原薬においては、特殊な場合を除き、承認審査でほとんど取り扱われてきておらず、新たな対応が必要となった項目である。

一方、機能を有しない二次包装については簡潔な記載でよいとされた。

(7) 3.2.S.7 安定性(品名、製造業者)

3.2.S.7.1 で実施した安定性試験に関して試験計画(条件、サンプリングポイント等)、結果を一覧で示し、本品の安定性、保存条件および有効期間(リテスト期間)に関する結論を記載する。実生産ロットでのデータに基づいて安定性が評価されていない場合は、Q1A(R)に従い承認後の安定性試験(コミットメント)の計画を3.2.S.7.2 で明示する。個々の試験データは3.2.S.7.3に記載する。

5.3 3.2.P 製剤(品名、剤型)

(1) 3.2.P.1 製剤及び処方(品名、剤型)

本項には、単位あたり(例えば、錠剤であれば1錠あたり)の成分及び分量を一覧表の形で記載する。

(2) 3.2.P.2 製剤開発の経緯(品名、剤型)

申請医薬品の使用目的に適合させるため、開発時には、剤型、製剤設計・処方、製造工程、容器施栓系、微生物学的観点から見た特徴及び使用方法等が検討される。本項には、十分な検討が実施され、その結果として適正な品質の医薬品が恒常的に生産され得ることを承認申請時に規制当局に示すために、開発時に実施された試験について記載する。

従来わが国の承認申請では、開発中の製法変更に関して、主に生物学的同等性の維持の観点からの情報が規制当局に伝達されることがあったが、

製剤開発の経緯が系統的に承認申請時に提出され、審査されることはなかった。一方、EUでは製剤開発に関するガイドラインNOTE FOR GUIDANCE ON DEVELOPMENT PHARMACEUTICALSが存在し、製剤開発の経緯を規制当局に明らかにすることが求められている。現在、ICHで製剤開発のガイドライン(Q8)として、本項に記載する製剤開発の内容が検討されているが、製剤開発の文書は、初回承認申請時に提出されるだけでなく、製品のライフサイクルにわたって管理すべき文書であるとされ、文書の位置付けが変更されている。第8章第2節でその経緯が詳細に論じられているので参照していただきたい。

(3) 3.2.P.3 製造(品名、剤型)

旧薬事法の下では、わが国では日本薬局方の製剤総則収載の剤型に関しては、原則として製剤総則の記載に従って製造する旨を宣言すれば十分であり、製剤の製造方法は実質的に承認要件となっていなかった。製造方法の詳細を規制当局に開示する必要はなく、製造に関する特段のデータの提出を要しなかった。実際の製造に関しては承認後の製造許可の段階で適格性等が確認されていた。

一方、CTDの施行後は、承認申請時に製造に関する情報を本項において提示することになった。わが国では、承認申請が実生産を反映したパイロットスケールで製造されたロットの実測値に基づいて行われていたことから、製造に関するデータについても、パイロットスケールのデータを記載して申請する。

1) 3.2.P.3.1 製造者(品名、剤型)

本項の記載事項は、原薬のそれと基本的に同一である。

2) 3.2.P.3.2 製造処方(品名、剤型)

3.2.P.1 製剤及び処方(品名、剤型)には製剤単位あたりの、すなわち、錠剤であれば1錠あたり

の成分分量が記載されるが、本項にはロットあたりの分量(仕込量)を記載する。また、工程で使用し、最終製剤には残らない精製水やエタノールなども本項には記載する。たとえ、最終製剤では過量仕込みになっていなかったとしても、過量仕込みを実施する時は、仕込量としては過量仕込量を記載する。なお、過量仕込みに関しては、3.2.P.2.2 製剤開発の経緯でその妥当性を示されなければならない。

3) 3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール (品名, 剤型)

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理 (品名, 剤型)

原薬(3.2.S.2.2)と同様に、流れ図と文章で製造工程を記述する。

製造設備について、少なくとも、関連する機器の種類(タンブル・ブレンダー、インライン・ホモゲナイザー等)及び製造能力を示すことが例示されている。

各工程について、時間や温度などのプロセスパラメータを適宜示すが、パラメータの数値は目標としたい範囲を記入することもできることを想定している。原薬の場合と同様に、重要工程のパラメータに関しては、3.2.P.3.4 で設定したパラメータが妥当であることを記載する必要がある。

4) 3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/ プロセス評価(品名, 剤型)

本項には、重要工程・重要試験に関して実施したプロセスバリデーション/プロセス評価に関して記載する。原薬のケースと同様の滅菌工程、無菌工程以外に、充てん工程のバリデーションが例示されている。

(4) 3.2.P.4 添加剤の管理(品名, 剤型)

本項には、添加剤の規格及び試験方法を記載する。3.2.P.4.1「規格及び試験方法」で用いた添加

物の規格及び試験方法の一覧を示し、3.2.P.4.2 および 3.2.P.4.3 で試験方法の詳細を示すとともに、試験方法のバリデーション結果を示す。ただし、日本薬局方等の公定書に記載されている添加剤に関しては、従来通り公定書等の収載名、公定書の名称、製造業者及び容器施栓系を記載すればよい。また、公定書収載の規格及び試験方法に関しては試験方法のバリデーションを要さない。ただし、製剤に応じて粒子径や含水率など、規格及び試験方法の追加や判定基準の変更をする場合は、その部分を記載する。

3.2.P.4.5には、ヒトおよび動物起源の添加剤の外來性因子に関する情報を、3.2.P.4.6には新規添加物等に関する情報を示すが、該当する事項があった場合には、3.2.A.2および3.2.A.3で詳細を示す。

(5) 3.2.P.5 製剤の管理(品名, 剤型)

本項には、原薬と同様に、規格及び試験方法の一覧、詳細な試験方法、分析バリデーション、ロット分析、規格及び試験方法の妥当性に関して記載する。製剤中で生じる不純物に関しては、3.2.P.5.5で不純物の特性に関して記載する。原薬の項で既に論じられた不純物を改めて記載する必要はない。

(6) 3.2.P.6 標準品又は標準物質(品名, 剤型)

製剤の試験にのみ用いる標準品・標準物質があれば、本項に記載する。

(7) 3.2.P.7 容器及び施栓系(品名, 剤型)

記述する項目は、原薬の容器及び施栓系と同一である。すなわち、一次包装を構成する各素材、容器施栓系の規格及び試験方法等を記述する。原薬では、相当する3.2.S.6には容器施栓系の適格性に関する検討結果も記載したが、製剤の場合には製剤開発の経緯3.2.P.2.4で記載する。

(8) 3.2.P.8 安定性(品名, 剤型)

記載する項目は、原薬の安定性の欄の記載と同一である。添付溶解液との適格性は当該医薬品の安定性が関与するが、この事項に関しては3.2.P.2.6に記載し、この適格性に関わる試験が安定性試験の一部として実施された場合には、そのデータを本項に記載する。

5.4 3.2.A その他

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価の項には、非ウイルス性およびウイルス性のケースに分けて詳細に記述する。なお、非ウイルス性外来性感染性物質に関しては、CTD-QのICH-Q & Aで記載箇所が変更された。プリオン等の特殊な管理を要するものを本項に記載することとし、非ウイルス性外来性感染性物質の中で細菌等日常的な管理を要するものについては、3.2.Aではなく、製剤あるいは原薬の対応する箇所に記載することが追記された。

3.2.A.3は添加剤に関する詳細情報を記載する項である。当初は新規添加剤に関する情報を記載する項であったが、IWG内での議論の過程で、本項には、新規添加剤に限らず、既知でかつ公定書未収載の添加物に関する詳細情報も記載できるようにすることが望ましいと判断され、改定された。

おわりに

薬事法が平成15年に大幅に改正された。改正の範囲は広範囲にわたっており、段階的な施行を経て、平成17年4月から化学薬品品質に関わる改正を含めて全面施行されている。EWGにおけるCTD-Qの議論やその後のIWGでの運用の検討に際しては、わが国は旧薬事法下での承認許可制度を念頭においていた。したがって、CTD-Qの作成段階で前提とされたことの中にも、平成17年

4月以降の新しい承認許可制度の下では違ってきてしまったところがある。

CTDガイドラインがstep 4に達した当時の日本では、医薬品の承認審査においては当該医薬品が保健衛生上適当かどうかを審査することとされていた。その医薬品を適切に製造できるかどうかは、承認後の許可の段階で判断することであった。そのために、規制当局に提出される製造に関する添付資料の位置付けも(もし提出されたとして)、製法を説明するためというよりも、製品の理解を深めるためであり、通常、詳細なデータを規制当局に提出する必要はなかった。

保健衛生上適切な品質かどうかを審査の対象であったので、承認申請時には実生産のデータを必要とせず、実生産を反映したパイロットレベルのデータで申請可能であり、実生産プラントでの製造のデータを承認申請時に取得している必要はなかった。実生産プラントにおけるデータは承認後GMP査察で確認されるべき事項とされていた(図2)。

これらのことから、わが国ではCTD様式での承認申請においても、実生産を反映するパイロットスケール以上の規模で製造された製品のデータ(工程管理を含む)で申請できるものとされた。当然、製造場所に関しても、申請時は製造予定地を記載してもよいこととされた。また、実生産プラントでの製造実績がない場合には、プロセスバリデーションの代わりにパイロットプラントレベ

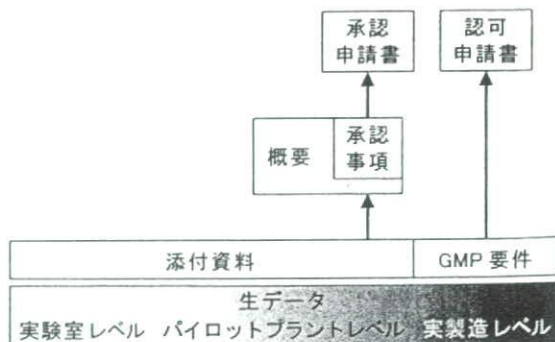


図2 製造スケールと品質に関するデータ

ルで実施されたプロセス評価の結果を提出することでよいとされた。承認許可時まで取得されるデータを含めれば、欧米においてCTD様式で申請されるデータと匹敵するという立場であった。

平成17年4月の改正薬事法の施行以降は、この基本的なスキームが一部変更された。すなわち、承認申請時にはパイロットプラントレベルのデータに基づいて申請可能ではあるものの、承認時までには実生産のデータを規制当局に提示することが必要となった。CTD申請のデータセットが欧米のそれと基本的に同一となったわけである(詳細については本章第4節参照)。

ただし、欧米では、第3部記載事項は、その内容によって程度の違いはあるが、その多くが何らかの規制要件となる。これに対して、わが国では、第3部はあくまで承認申請書に添付する資料であり、承認書に記載された事項が法的な規制要件となる。薬事法が改正されても、この基本的な枠組

みは不変である。第3部で提出されたデータと承認事項との関係については、本章第4節で改めて論じることにはしたい。

謝 辞

本節の記載の一部は、厚生労働科学研究費補助金、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業の成果に基づくものである。

参考文献

- 1) EMEA, 17th December 2003 CPMP/QWP/130/96 Rev 1, Guidance on the chemistry of new active substances.
- 2) FDA draft guidance January 2003, Guidance for Industry, Drug Product, Chemistry, Manufacturing, and Controls Information.

(奥田晴宏)

第4節 CTD調和後の動き

はじめに

平成14年に薬事法が抜本的に改正された。この改正は、1)医療機器に係わる安全対策の抜本的見直し、2)生物由来製品の安全確保対策の充実、3)市販後安全対策の充実と承認許可制度の見直しの3つの観点から行われ、平成17年4月より完全施行された。本節では、化学合成医薬品の品質保証システムに大きな影響を与えた3)市販後安全対策の充実と承認許可制度の見直しの中で、特に今回の薬事法改正で行われた製造管理および品質管理の承認要件への組み入れ、承認事項の軽微な変更に関する届出制度の導入およびマスターファイル制度の導入について紹介し、CTD-Qガイドラインとの関係について考察したい。

1. 製造承認から製造販売承認へ

従来の承認許可制度は、医薬品の開発を行った者が自ら医薬品製造を行うことを前提にした制度であった。医薬品の製造業者が最も大きな責任を有する制度であったが、この制度は以下のような点で改革する必要があった。

- 市販後のフォローが必ずしも十分でない面があり、市販後安全対策が十分に行える組織体制に変革する必要がある。
- 医薬品開発の国際化が進行する中で、欧米の販売行為に着目した制度との間に乖離がある。
- 分社化や委受託などの多様なビジネスモデルの障害となる。

- 海外に製造所がある場合に、問題点の把握、迅速な対応が困難である。

改正薬事法においては、市販後の安全対策の観点から、販売行為に着目し、最終的に市場に医薬品を供給する業者が当該医薬品についての最終的な責任を負う制度(製造販売承認制度)へと移行することとなった。新しい制度では、医薬品の承認取得に際しては当該医薬品の製造を前提とせず、製造販売業許可を取得していることが条件となった。その結果、医薬品の承認取得者(製造販売業者)は、必ずしも製造施設を保有する必要がなくなり、全面委受託等多様な生産形態が可能になった。医薬品の品質保証は、従来の個別医薬品の製造承認と許可を中心とした制度から、製造販売業許可、製造業許可、個別医薬品の製造販売承認からなる制度へと移行したことになる(図1)。

すなわち、販売行為については、製造販売業としての責務が明確化され、医薬品・医薬部外品・化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令(GVP省令)および医薬品・医薬部外品・化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令(GQP省令)が制定されて、製造販売業者はこれらの基準に基づいて市販後安全対策および品質管理を実施することとなった。

製造行為に関しては、従来通り構造設備基準に適合していることが製造業許可の要件とされた。ただし、個別医薬品の品目許可は製造販売承認に組み込まれることとなった。

一方、従来の新医薬品等の製造承認は製造販売承認へと移行し、製造管理および品質管理の要素が追加された。