

開発 QA 委員会 研究成果報告会 講演要旨

開催テーマ： CMC 開発の最前線：低分子医薬品開発における先進的取り組み

—最新の薬事規制動向を踏まえた CMC 開発マネジメントと開発 QA の役割—

【タイトル】 CMC 開発マネジメント－概論－ (CMC 開発を効率的且つ確実に進めるために)

【講演者】 米田 泰己 (塩野義製薬株式会社)

【要旨】

医薬品の商業生産に至るまでの過程では、品質・安全性・有効性を確保しつつ、限られた時間とリソースの中で開発を進めることが求められる。その鍵となるのが、科学的知見とリスク評価に基づき「品質」「製造」「CMC 薬事」の3要素を横断的に連携・調整する CMC 開発マネジメントである。

本発表では、低分子医薬品を対象に、前臨床から Phase 2a までの開発前期と Phase 2b 以降の後期における戦略・戦術の違いを示し、管理戦略の構築、必要な CMC データ、さらに開発 QA の役割などについて解説する。加えて、規制強化や新規モダリティの普及といった環境変化を踏まえ、今後の CMC 開発マネジメントに求められる方向性を考察し、実務に活かせる知見を共有したい。

【報告内容】

- CMC 開発マネジメントの意義：品質確保と開発効率化の観点からの位置づけ
- 開発段階別の CMC 戦略：低分子医薬品の開発前期／後期における戦略ならびに戦術
- 管理戦略の構築と開発 QA の関与：各開発段階における管理戦略と必要な CMC データ
- 今後の展望：新規モダリティや水平型開発における CMC 開発マネジメント上の課題

【タイトル】 不純物管理の最前線 –ICH ガイドラインや法規制への対応–

【講演者】 山本 憲鋭（小野薬品工業株式会社）

【要旨】

医薬品の開発において、治験における被験者の安全性確保、また将来の医薬品品質の一貫性や同等性/同質性の確保のために、治験薬及び医薬品の不純物管理は重要である。

本発表では、不純物管理にかかる薬事規制を踏まえた治験薬および医薬品に要求される不純物管理の実務対応を示す。管理対象の不純物には、有機不純物、残留溶媒、無機不純物（元素不純物を含む）、変異原性不純物（ニトロソアミンを含む）、抽出物・溶出物などがあり、開発のステージによってその対応は異なることから、関連する ICH ガイドライン及び各国法規制を取り上げ、各ガイドラインの適用範囲及び閾値設定、開発段階（開発化合物選択、前期、後期（承認申請））を踏まえた期待される管理レベルを解説する。

【報告内容】

- ICH ガイドラインの紹介
 - ✓ Q3A、Q3B、Q3C、Q3D、Q3E、M7、Q6A、Q6B
- 不純物管理に適用される法規制の紹介
- 開発の各ステージにおける具体的対応
 - ✓ 開発化合物選択時
 - ✓ 開発前期
 - ✓ 開発後期

【タイトル】 ニトロソアミン類のリスク対応 ー添加剤における亜硝酸塩の管理ー

【講演者】 松本 洋典（旭化成株式会社）

【要旨】

N-ニトロソアミンのリスク評価と管理は、医薬品開発および製品評価において不可欠な要素である。ニトロソアミン混入要因の一つとして、添加剤中の亜硝酸がニトロソ化剤の役割を果たし、原薬（API）、API不純物、またはその他の製造工程由来のアミンなど、反応性の高いアミンに作用する可能性が挙げられる。このような背景から、医薬品開発においては、亜硝酸含有量の低い添加剤を選択することが当たり前になりつつある一方で、亜硝酸含有量を管理している添加剤は多くない。

本発表では、添加剤中の亜硝酸濃度の規格化や定常的な検査、工程改善に取り組む上で直面するであろうハードルを紹介するとともに、添加剤中の亜硝酸濃度に関する情報の入手方法や IPEC Federation の取組みについて、紹介する。

【報告内容】

- 添加剤中の亜硝酸に対する規制当局の考え方
- 添加剤中の亜硝酸管理の参考となる文献
- 一添加剤メーカーの視点
- IPEC Federation からの発信

【タイトル】 安定性評価－保存及び使用時の安定性試験デザイン－
【講演者】 椎野 豪（塩野義製薬株式会社）

【要旨】

治験薬においては、治験期間中、被験者に投与される治験薬の品質を保証し、臨床試験における安全性を確保するために、安定性評価の実施が求められる。また、医薬品においては、製品品質を保証し、上市後の有効期間（使用期限）および適切な貯法を設定するために安定性評価の実施が求められる。

本発表では、開発の各ステージにおける保存時、使用時の安定性評価に係る規制要件やガイドライン等を紹介する。また、ICH Q1、Q3E、M4Q の制改訂も踏まえ、商品用の貯法及び有効期間設定のために実施される、承認申請における安定性評価として求められている内容についても紹介する。さらに、承認申請のための有効期間設定について、日本において、今後後発医薬品に求められる要件も含め、紹介する。

【報告内容】

- ・ 日・米・欧の保存時の開発段階、及び承認申請段階における安定性評価に係る規制要件、及びガイドラインの紹介
- ・ 日・米・欧の開発段階、及び承認申請段階における使用時安定性に係る規制要件、及びガイドラインの紹介
- ・ ICH ガイドライン（Q1、Q3E、M4Q）から見る安定性評価
- ・ 承認申請のための有効期間設定

【タイトル】 治験薬製造における CMO マネジメント

【講演者】 松岡 和明（大鵬薬品工業株式会社）

【要旨】

医薬品の開発においては、品質・安全性確保の観点から、受託製造機関（CMO）の適切な選定とマネジメントが一層重要となっている。特に治験薬 GMP に則った委託製造では、開発段階ごとに求められる管理や留意点が異なり、委託元と CMO 双方の合意形成や体系的な仕組み作りが不可欠である。

本発表では、低分子医薬品を例に、その治験薬製造を委託する場合の CMO 選定ポイントを、開発前期と開発後期／商用移行期に整理し、治験薬 GMP 遵守のための実務的な留意点を共有したい。

【報告内容】

低分子医薬品の治験薬製造を委託した場合の各開発段階における CMO マネジメント（特に CMO 選定について）

- CMO 選定における開発段階に応じた留意すべき事項

【タイトル】 治験薬の出荷－QP リリース－

【講演者】 桂 大輔（小野薬品工業株式会社）

【要旨】

医薬品の開発において、国内治験薬 GMP における品質保証部門の責務を開発 QA が担うと想定するとき、治験薬の出荷は開発 QA の大きな責務の一つとなる。本発表では、治験薬の出荷に至るまでの業務のプロセスを整理し、開発 QA の責任を明確にした上で役割の重要性を示す。また、欧州においては、QP (Qualified Person) による出荷判定 (QP リリース) が必要になるため、QP の責務と QP リリースに至るまでのプロセスと注意すべき点を整理し、どのように対処すべきかについての考え方を紹介する。

【報告内容】

- ・ 治験薬 GMP と GCP のインターフェイス（接点）
- ・ 治験薬の出荷に関わる開発 QA の責務と役割
- ・ QP の責務と役割
- ・ 出荷判定に関わる 3 極の規制要件
- ・ QP リリースに関わる欧州の規制要件

以上