

「CMC Strategy Forum Japan 2016」が開催

2016年12月5、6日の2日間、東京マリオットホテルにてCASSS主催の「CMC Strategy Forum Japan 2016」が開催され、日本だけでなくアジア・米国・欧州各国からも多くの方々に参加し、活発な議論が行われました。



会場風景

CMC Strategy Forum Japan開催の経緯

CMC Strategy Forumは非営利団体のCASSS (California Separation Science Society) が主催する、バイオ医薬品／生物製剤の製品ライフサイクル全体にわたるCMCの課題に焦点を当てた討論の場です。

CMC Strategy Forum はWCBP (Well Characterized Biotechnology Pharmaceutical) シンポジウムから独立し、2002年に米国で第1回が開催された後、2007年から欧州、2012年から日本、そして2014年からはラテンアメリカでも開催されています。CMC Strategy Forumでは、企業、アカデミアおよび規制当局の専門家がバイオ医薬品のCMC (Chemistry Manufacturing and Control) についての研究開発、製造、規制などに関する課題に関して、十分に時間をかけて議論を行い、相互理解と課題解決を促進しています。欧米で開催されているCMC Strategy Forumには、日本からも多くの専門家が参加しています。

日本でのCMC Strategy Forumは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と製薬協で準備委員会を組織し、議論のテーマの選定や議論の方向性について、約1年をかけて準備をしています。

2016年のCMC Strategy Forum は12月5、6日に東京マリオットホテルにて開催され、アジア・米国・欧州各国から合計128名が参加しました。

会議の初めにPMDA理事の矢守隆夫氏からとCASSSの代表を務めるF. Hoffmann-La Roche (Roche) のWassim Nashabeh氏からのwelcome commentがあった後、以下のテーマで活発な議論が行われました。

Session 1: Recent Trends in the Regulation of Biopharmaceutical Products

Session 2: Specifications / Potency: Test Procedures and Acceptance Criteria for Cell-based Products

Session 3-1: ICH Q12 Update: Established Conditions in the Manufacturing Process

Session 3-2: ICH Q12 Update: Established Conditions for Specifications: Relationship with Analytical QbD

Session 1: Recent Trends in the Regulation of Biopharmaceutical Products

Session 1は、バイオ医薬品の最近の薬事規制動向について、各国規制当局担当者から報告がありました。カナダ保健省 (Health Canada) のAnthony Ridgway氏とPMDA再生医療製品等審査部の榎田綾子氏の司会のもと、各国の薬事規制の情

報更新から当局における研修に関連する話題まで、幅広い内容が取り上げられました。

PMDA再生医療製品等審査部長である近澤和彦氏からアジアトレーニングセンター、先駆けパッケージシステムやバイオシミラーについて、韓国規制当局 (Ministry of Food and Drug Safety, MFDS) のIl Ung Oh氏より安全性・薬事規制の改革、APECの調和活動 (Regulatory Harmonization Steering Committee) について発表されました。今回初めての参加となる中国規制当局 (China Food and Drug Administration, CFDA) からは、He Bai氏より、バイオ製品に関する薬事規制改革が紹介されました。

フィンランド規制当局 (Finnish Medicines Agency, FIMEA) のNiklas Ekman氏からは欧州におけるAdaptive PathwayおよびPRIME (Priority Medicine)、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) のSarah Kennett氏からは最近のライフサイクル期間にわたる管理戦略の変更に関する議論やコンパラビリティ・プロトコルの課題が紹介されました。

パネルディスカッションにおいては、開発促進制度からトレーニングに関する話題まで議論が展開されました。

Session 2: Specifications / Potency: Test Procedures and Acceptance Criteria for Cell-based Products

Session 2では、2年ぶりに再生医療等製品が議題として取り上げられ、前回と同じく近畿大学薬学総合研究所長の早川堯夫氏と製薬協バイオ医薬品委員会 技術実務委員長の内田和久氏の司会のもと、細胞製品に関する発表・議論が行われました。

細胞製品は生きた細胞からなり、その臨床的な効果は細胞が有する多様な特性によってもたらされると考えられるため、細胞製品の開発において、有効性および安全性と相関する重要品質特性を特定することは容易ではありません。冒頭ではまず、司会の早川氏より、ICH Q6Bの規格および試験方法、細胞製品の特徴および論点等の背景説明がありました。

次いで、PMDA再生医療製品等審査部の尾山和信氏から、製品および工程に関して理解・知識を蓄積することの重要性、最終製品の特性解析・品質試験管理だけではなく、全体的な製造管理の中で品質管理戦略を立てることの必要性等について説明があり、力価試験の確立においては作用機序の解明および品質管理のしやすさがポイントであるとの見解が示されました。そして、細胞製品の開発においては薬事戦略相談等の機構相談を利用し審査側との十分なコミュニケーションを取りながら進めてほしいとの見解が示されました。

また、JCRファーマの今川究氏からは日本初の他家由来再生医療等製品であるテムセルで行った規格・試験方法の設定の実例が、Janssen PharmaceuticalのCarl Burke氏からは加齢黄斑変性を対象として開発中のヒト臍帯由来細胞製品で行った規格・試験方法の設定の実例が、それぞれ示されました。いずれも細胞の分泌する因子と作用機序の評価が行われており、当該因子を評価する複数の試験が力価試験として設定されていました。

さらに、オーストリア規制当局 (Austrian Agency for Health and Food Safety, AGES) のIlona Reischl氏からは、力価試験は製法の変更に伴う製品の同一性や安定性の評価に必要であり、できるだけ早い段階で開発すべきであるなど、細胞製品に関する知見が示されました。

パネルディスカッションでは、4名の演者に加え、Health CanadaのAnthony Ridgway氏が参加し、作用機序と力価試験についての議論が継続して行われました。作用機序の解明および力価試験の設定前に、ヒトでのPOCの取得を優先することが許容されるかという質問に対しては、臨床試験前に力価試験を設定することは必要であり、作用機序が不明であっても、後で評価が可能なように因子の網羅的な定量測定が必要であろうとのパネリスト共通の見解が示されました。有効性の有無を判断するような定性的な試験が力価試験として許容されるかという質問に対しては、力価試験としては定量的なものが必要であろうとのパネリスト共通の見解が示されました。

Session 3-1: ICH Q12 Update: Established Conditions in the Manufacturing Process

Session 3-1では国立医薬品食品衛生研究所の奥田晴宏氏、RocheのWassim Nashabeh氏の司会のもと、製造工程に関するEstablished Conditions (ECs) の設定に関して議論がなされました。

冒頭、ICH Q12 committeeのメンバーであるAstraZenecaのFrank Montgomery氏から大阪会議での進捗報告があり、変更区分、ECsのCTDのアウトライン、Life Cycle Management (LCM) Strategyや既存製品へのICHQ12の適用について議論されたことが報告されました。

PMDAの再生医療製品等審査部の岸岡康博氏から日本の承認申請書の変遷(Quality by Testing (QbT)からQuality by Design (QbD))が紹介され、申請書モックアップの影響や申請書の文書管理といった現状の課題についての説明に引き続いて、同審査部の櫻井京子氏より、ECsの背景と定義、日本の承認申請書における承認事項がECsに相当すること、製造工程におけるECsは品質担保に必要なパラメータであり、リスク管理に利用できるものであることが説明されました。

続いて協和発酵キリンの須澤敏行氏からは、“A-Mab”のモデルケースを参考に、製薬協バイオ医薬品委員会で検討した製造工程のモデルケースの例が示されました。Critical Quality Attributes (CQA)をプロセス開発研究と過去の製造データに基づくリスクで評価し、培養工程からは生産培養を、精製工程からはイオン交換クロマトグラフィーを例にとり、ECsを具体的に承認申請書に記載した例が説明されました。

最後にBiogenのPatrick Swann氏からLCMを見込んでECsを設定する2つのシナリオが提示されました。1つは原薬の品質試験項目を生産培養およびろ過工程の工程管理と重複する内容で管理してECsを減らすアプローチ、もう1つは工程のインプットパラメータの場合分けをECsとし、LCM管理を容易にする例(Feed Forward control strategy)が紹介されました。

講演後は演者に加えてFIMEAのNiklas Ekman氏、CFDAのJinzhong Xiang氏が参加し、パネルディスカッションが行われました。今回初参加のCFDAのJinzhong Xiang氏からもICHおよびECsに対する中国当局の考え方やLCM、バイオシミラーについての発言等もあり、活発な意見交換が行われました。

Session 3-2: ICH Q12 Update: Established Conditions for Specifications: Relationship with Analytical QbD

Session 3-2では国立医薬品食品衛生研究所の石井明子氏、PMDAの再生医療製品等審査部の岸岡康博氏の司会のもと、規格および試験方法に関するECsの設定に関して議論がなされました。

冒頭ではPMDAの再生医療製品等審査部の藤田理恵氏より、規格および試験方法に関して現状の承認書での(日本薬局方の記載ルールに従った)記載の例が提示され、オフロキサシンを例にとり、試験法のPerformanceを元にした記載案と、手順を最適化した記載案の2つの修正された記載案が示されました。現在のICH Q12のドラフトに基づき、ECsは試験法のPerformanceに影響しうるものが含まれ、記載の程度は当該試験法に関する頑健性などの知識の量により変化しうるということが説明されました。

続いて、RocheのChristof Finkler氏から、Analytical QbDの基本的な考え方や試験法のPerformanceに影響しうる因子や頑健性の検討の方法が提示され、それらに基づき試験法に関する知識の程度に応じた3つのEC記載のシナリオが提示されました。QbDの知識が十分に蓄積されている先進的な記載では、試験法に必要なとされるPerformance範囲内であれフレキシブルに試験法が変更できる記載などが提案されました。

参天製薬の野々山輝氏から、G-CSF製剤のバイオアッセイ、力価試験法を例にとり、現状の承認書相当の記載例が紹介され、記載の詳細さから変更管理が困難であることなどが説明されました。この困難を解決するため、製薬協バイオ医薬品委員会で検討した、より最適化した記載案、Performanceベースの記載案という2つの記載案が紹介されました。

演者以外に、FDAのSarah Kennett氏、RocheのWassim Nashabeh氏、BiogenのPatrick Swann氏が加わり、パネルディスカッションが行われました。その中では、薬局方と承認書やECsとの関係や、試験法の測定原理をECsとすべきかなどが議論され、FDAなど当局側からも試験法の詳細な情報を要求している現状から、ECsのもとで審査や管理が変わることへの期待が伝えられました。

まとめ

今回の「CMC Strategy Forum Japan 2016」の開催期間中、各Sessionで活発な議論が壇上のパネリストだけでなく会場の聴講者を交えて行われた後、Global Biotech ExpertsのNadine Ritter氏から2日間のForum期間中の発表と議論のまとめが報告されました(当日の発表スライドは、後日CMC Strategy Forum Japan 2016のHPに掲載される予定です)。

このグローバル会議が、今後も日本で継続的に開催され、バイオ医薬品の研究開発の促進とCMC領域の活性化の一助になるように、製薬協として支援を続けていきたいと思っておりますので、みなさんご支援をよろしくお願いいたします。

なお、次回の「CMC Strategy Forum Japan」は、2017年12月4、5日開催予定ですので、ご興味のある方はぜひご参加ください。

(バイオ医薬品委員会 大澤 寛、西村 啓、宮武 佑樹、山田 正敏、松本 法幸)