

「CMC Strategy Forum Japan 2018」が開催

2018年12月3、4日の2日間、東京マリオットホテル(東京都品川区)にてCASSS(California Separation Science Society)主催の「CMC Strategy Forum Japan 2018」が開催されました。日本だけでなくアジア、米国、欧州各国から合計115名が参加し、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2002年にWCBP (Well Characterized Biotechnology Pharmaceutical) シンポジウムから独立し、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、規制等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。

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。

会議のはじめにPMDA理事の矢守隆夫氏とCASSSの代表を務めるF. Hoffmann-La Roche (Roche) 社の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 : New Trends for Quality Control of Biopharmaceutical Products

Session 3 : New Trends in Manufacturing of Biologics : Technologies Involved in Continuous Manufacturing and Regulatory Perspectives

Session 4 : CMC Development of Regenerative Medicines : Regulations and Mandatory Quality Control of Products, Raw Materials and Cell Substrates

Session 1 : Recent Trends in the Regulation of Biopharmaceutical Products

Session 1では、PMDA再生医療製品等審査部の岸岡康博氏とGenentech社のIngrid Markovic氏の司会のもと、各国の規制当局担当者から、バイオ医薬品を中心とした最近の薬事規制動向について幅広い内容が紹介されました。

PMDA再生医療製品等審査部審査役である榎田綾子氏から、先駆け審査指定制度、医薬品条件付き早期承認制度、新たな医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る最近の取り組み、新たに承認されたバイオ医薬品およびバイオシミラーについて紹介されました。韓国食品医薬品安全処(MFDS)のGi Hyun Kim氏から近年の組織変更、バイオシミラー、安全性・薬事規制の改革について、中国国家薬品监督管理局(NMPA)の医薬品審査評価センター(Center for Drug Evaluation, CDE)のMeng Yang氏から、バイオ医薬品・再生医療製品を含む包括的な薬事規制改革について具体的な進展状況が紹介されました。

米国食品医薬品局(FDA) 医薬品評価研究センター(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)のWilliam Hallett氏から、Office of Pharmaceutical Quality(OPQ)、バイオシミラー、迅速審査およびその課題について、CBER(Center for Biologics Evaluation and Research)のRobin Levis氏から、CBERの組織・活動、迅速審査および細胞・遺伝子治療について具体的な数字とともにその状況が紹介されました。ドイツ規制当局(Paul-Ehrlich-Institut)のSteffen Gross氏からは、製造方法の薬事上の柔軟性をテーマに、変更に関する規制、Quality by Design(QbD)、バイオ医薬品原薬のプロセスバリデーションガイドラインおよびICH Q12について紹介されました。

パネルディスカッションにおいては、各規制当局担当者への質問のほか、各国/地域に導入されている迅速審査制度におけるCMCに関する課題、承認後変更管理実施計画書(PACMP)制度等について、活発な議論が展開されました。

Session 2 : New Trends for Quality Control of Biopharmaceutical Products

Session 2ではFDA CBERのRobin Levis氏、協和発酵キリンの内田和久氏の司会のもと、バイオ医薬品の分析法やプロセス分析の新技術や、新しい分析法の標準化への試みに関する発表および議論が行われました。

冒頭、座長よりセッション内容の紹介があった後、国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部の柴田寛子氏より、日本における官民共同での、タンパク質の凝集体および不溶性微粒子測定の前標準化の試みが紹介されました。薬局方にも記載されている従来の光遮蔽粒子計測法と、新技術であるフローイメージングを、共通のタンパク凝集体標準と微粒子標準検体を用いて比較検討した結果が示されました。双方の方法は同等の結果を示しますが、タンパクの凝集体のように透過度の高い粒子に関してはフローイメージングのほうが計数、サイズとも正確に把握できる傾向が示され、今後の一般試験法への組み入れ等の可能性についても説明がありました。

続いて、Genentech社のQi Chen氏より、バイオ医薬品の潜在的混入不純物であるウイルス管理に関する、新知識および新技術に関して紹介がありました。製造の宿主細胞として用いられるCHO細胞におけるウイルスリスクや各工程でのウイルス除去能の理解も進み、より最適なクリアランス検証やプラットフォームでのPrior Knowledge利用等の可能性が示されました。また、次世代シーケンサーによる高感度で幅広いウイルスを検出する技術を品質管理に組み込むための官民共同での試みの紹介もありました。20年前に作られたICH Q5Aでは新技術や新知識にそぐわない部分の改定の必要性等も説明がありました。

最後に、Amgen社のJette Wypych氏から、質量分析法を用いたMulti Attribute Method(MAM:多くの品質特性を同時に分析する試験法)とその連続生産等、新しい製造スキームへの取り込みの紹介がありました。液体クロマトグラフィー質量分析法(LC/MS)により、タンパク質医薬品で重要な品質特性である、翻訳後修飾(糖鎖等)や変化(脱アミド化、酸化等)等を、従来の一つひとつの別試験で分析するのではなく、1度に短時間の試験で実施することが可能になってきていること、製造プロセスにプロセス解析技術(PAT)として組み込むことで、規格試験を置き換えるReal-time release testing(RTRT)として使用できることが説明されました。

発表の後、演者にPMDAの岸岡康博氏、FDA CDERのWilliam Hallett氏、NMPA NIFDC(National Institute for Food and Drug Control)のChunming Rao氏、フィンランド規制当局(FIMEA)のNiklas Ekman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、既存の試験を変更することへの各規制当局の反応や、ガイドライン変更の必要性への働きかけ、新しい技術を既存の医薬品に導入する難しさ等が議論されました。

Session 3 : New Trends in Manufacturing of Biologics : Technologies Involved in Continuous Manufacturing and Regulatory Perspectives

Session 3では国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部部長の石井明子氏、Roche社のWassim Nashabeh氏の司会のもと、バイオ医薬品の連続生産に関する話題を中心に、2018年にQ13として医薬品規制調和国際会議(ICH)のトピックスに採用されたことも織り交ぜながら、最新技術やそれに対応する薬制面の議論が行われました。

冒頭、座長の石井氏よりセッション内容の紹介があった後、PMDA再生医療製品等審査部の櫻井京子氏から、「連続生産とは？」の命題に始まり、連続生産にまつわる薬制面の動向が説明されました。ICH Q13は、2018年11月にコンセプトペーパーとビジネスプランが最終化され議論が開始されています。国内の取り組みとして国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)を中心に産官学の連携体制が構築され、化成品ではすでに成果物が発表され、バイオ医薬品では2018年から議論が開始されたことが述べられました。PMDAでは、新しい技術を用いた医薬品開発に対応するため、2016年に革新的製造技術ワーキンググループを発足させ、相談や審査に対応しているとの説明がありました。

続いて、ICH Q13のExpert Working Group (EWG)メンバーの一人であるBioMarin社のErik Fouts氏から、バイオ医薬品の連続生産に関する技術の紹介がありました。上流工程では灌流培養を例にとり、連続生産の管理戦略上のキーワードである定常状態に関して、そもそも定常状態は存在せず、継続的なモニタリングと調整が必要で、小さな変化を蓄積させないことが重要であると解説がありました。また、下流工程ではマルチカラムシステムを例に、連続生産のメリットを中心に説明されました。ICH Q13に関しては、従来の考え方と矛盾することなく、連続生産の課題をガイダンスの中でどのように調和させ、定義するかが鍵となると説明していました。

さらに、Amgen社のMichael Abernathy氏から、同社の個別化医療への取り組み、環境に配慮して建設されたシンガポールの次世代工場、および連続生産の技術開発についての説明が行われました。個別化医療は、約20年、多くの製薬メーカーが取り組んできた課題で、パラダイムシフトの時代を迎え、連続生産がそれに貢献する可能性があるとして述べていました。連続生産ではPATが重要な要素の一つであり、Amgen社ではMicro Sequential Injection Technologyを開発し、MAMとの組み合わせで、連続生産中に評価でき、品質管理戦略に貢献できると説明していました。

最後に、中外製薬の上田康史氏から、同社が取り組む次世代型工場(NGF)をキーワードに、個別化医療実現のための少量多品目生産への対応として、連続生産を用いたバイオ医薬品製造の説明がありました。NGFのコンセプトは、コストを下げ、開発スピードと柔軟性を上げることにあり、連続生産の技術開発により、下流工程で約22倍の生産性向上を達成したと説明がありました。一方、開発途上にある連続生産には課題も多く、精製工程を中心に、バイオバーデン管理、ウイルス安全性の確保、State of Controlをどのように定義し管理するか等、今後の薬制面の課題がわかりやすく解説されました。

発表の後、4演者にPaul-Ehrlich-InstitutのSteffen Gross氏、Genentech社のIngrid Markovic氏の2人が加わり、パネルディスカッションが行われました。その中で、連続生産のような新しい技術について、既存薬制との整合性とリスク、技術開発のキーポイントと品質管理戦略、また今後のICH Q13における議論への期待とチャレンジについて、ホットな議論が行われました。

Session 4 : CMC Development of Regenerative Medicines : Regulations and Mandatory Quality Control of Products, Raw Materials and Cell Substrates

Session 4では国立医薬品食品衛生研究所再生・細胞医療製品部部長の佐藤陽治氏、FIMEAのNiklas Ekman氏の司会のもと、再生医療等製品の品質管理や原材料等の規制要件やCMC開発への取り組みに関する発表および議論が行われました。

冒頭、座長よりセッション内容の紹介があった後、Biogen社のAndrew Weiskopf氏より2018年7月に米国・メリーランド州ベセスダで開催されたCell & Gene Therapy Products (CGTP) 2018の報告がありました。CGTPはCASSS主催の細胞医療製品および遺伝子治療製品に特化した学会であり、2018年大会ではFirst-in-Humanに向けた初期CMC開発戦略、自家製品のサプライチェーンといった先端医療製品分野におけるCMCの課題や、Droplet Digital PCR等の新しい分析技術の品質管理への活用等のほか、豊富なトピックについて活発な議論が行われ、開発者と当局の良い対話の場であると説明がありました。

続いて、NMPA CDEのWei Wei氏より、中国における細胞医薬品についての規制やCMC開発の留意点が説明されました。NMPAとNational Health Commission (NHC)が協同で規制を行う枠組みのほか、原材料管理、工程の開発と管理、プロセス評価・プロセスバリデーション、品質特性解析、規格および試験法、安定性や輸送法等についての要件や留意点がわかりやすく解説されました。

その後、PMDA再生医療製品等審査部の尾山和信氏より、再生医療等製品のCMC開発において考慮すべき要点が紹介されました。細胞医薬品の特徴を考慮した品質管理戦略上の留意点から始まり、再生医療等製品の条件及び期限付承認制度、品質設計における留意点、先駆け審査指定制度の説明とその審査タイムラインに対応するうえで考慮すべき安定性データ等のCMC課題、条件及び期限付承認から本承認に向けたCMC戦略の考え方等が説明されました。品質設計においてはICH Q10の考え方が重要であり、品質特性と工程の理解、リスクマネジメントといったQbDアプローチは再生医療等製品においても有用と述べられました。また、安定的な生産を考えるうえでは規格だけではなく、規格以外の品質特性解析や工程、原料の管理をしっかり行うことが重要であると説明がありました。

さらに、英国規制当局 (MHRA) のChristiane Neiderlaender氏より、欧州における先端医療製品 (ATMP) に関するEU規則やCommittee for Advanced Therapies (CAT) の役割、各種ガイドライン等の規制の枠組みについて、出発原料および原材料管理における規制と留意点、品質管理戦略における留意点が紹介されました。そのほか、ATMPの治験のための品質、非臨床、臨床の領域をカバーするガイドラインの準備状況について紹介がありました。

最後に、JCRファーマ社の今川究氏より、同社の細胞医薬品開発の取り組み、品質管理戦略や原材料管理のアプローチ等が紹介されました。品質管理戦略については、First-in-Humanの前に幅広く特性解析を行い、製造実績・ロット分析結果に応じて規格や管理項目を設定することが重要であると述べました。また、原材料については米国薬局方<1043>を参考にリスク分析や分類を行うアプローチが紹介されました。

発表の後、演者にNovartis社の北川重美氏、Genentech社のIngrid Markovic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、変更管理戦略における一貫性・同等性、リスク分析の考え方、生物由来原料基準やGMP/GCTP (Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice) 等の各極で要件が異なる規制や基準のハーモナイゼーションへの期待等の議論が行われました。

まとめ

今回の「CMC Strategy Forum Japan 2018」の開催期間中、各セッションで壇上のパネリストだけでなく会場の聴講者を交えた活発な議論が行われた後、Roche社のWassim Nashabeh氏からclosing remarksがありました(当日の発表スライドは、「CMC Strategy Forum Japan 2018」のウェブサイトに掲載)。

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ますので、みなさんの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、2019年12月11、12日に開催予定ですので、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 西村 啓、大澤 寛、吉野 武、中村 奈央、松本 法幸)