

## 「CMC Strategy Forum Japan 2017」が開催

2017年12月4、5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 2017」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118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、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。

会議の初めにPMDA理事の矢守隆夫氏とCASSSの代表を務めるF. Hoffmann-La Roche(Roche)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 : ICH Q12 Update

Session 3 : Challenges in Global Development of Drug Device Combination Products

Session 4 : Use of Prior Knowledge to Support CMC Development in Conventional and Expedited Settings

### Session 1 : Recent Trends in the Regulation of Biopharmaceutical Products

Session 1では、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。神戸大学科学技術イノベーション研究科特命教授の李仁義氏とカナダ保健省(Health Canada)のAnthony Ridgway氏の司会のもと、各国・地域の薬事規制の情報更新を中心に、幅広い内容を紹介しました。

PMDA再生医療製品等審査部次長の本田二葉氏から承認申請時の電子データ提出、医療情報データベースを活用した医薬品安全対策、医薬品条件付早期承認制度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Heajeong Doh氏からは各国におけるバイオ医薬品の承認状況、安全性・薬事規制の改革、バイオシミラーについて発表がありました。中国規制当局 (Center for Drug Evaluation, CDE) からは、Kaikun Wei氏より、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の紹介がありました。

フィンランド規制当局 (Finnish Medicines Agency, FIMEA) のNiklas Ekman氏は、欧州医薬品庁 (EMA) の国際協力戦略、Adaptive PathwayとPRIME (Priority Medicine) を代表とするイノベーションの推進施策およびバイオシミラーについて紹介しました。米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) のCecilia Tami氏はインターネット回線による音声のみの参加となりましたが、品質に関する最近の組織変更、バイオシミラー、BsUFA II, PDUFA VI、迅速審査および Established Conditions (ECs) について紹介しました。

パネルディスカッションにおいては、CMC開発促進策、早期承認制度および再生医療・遺伝子治療およびバイオシミラーについて、各局の情報更新も含め、活発な議論が展開されました。

## Session 2 : ICH Q12 Update

Session 2ではFIMEAのNiklas Ekman氏、協和発酵キリンの須澤敏行氏の司会のもと、ICH Q12の現状に関する発表および議論が行われました。

冒頭、須澤氏は、本セッションの目的と、2018年3月に大阪 (15日) と東京 (29日) でICH Q12「医薬品のライフサイクルマネジメント」説明会が開催されることを説明し、今回はショートセッションで2名の演者による発表がありました。

最初に、AstraZenecaのFrank Montgomery氏から「Does Japan Need ICH Q12?」という刺激的なタイトルで、日本でのQ12の必要性と直近の進捗報告がありました。日本では品質以外の患者さんの安全性に影響しない変更についても申請が必要なこと、変更申請の大部分が一部変更承認申請であること、Post-Approval Change Management Protocol (PACMP) の手順が日本にはまだないことを掲げ、日本の承認申請書以上の仕組みが必要であることを示しました。Q12の概説では、変更の分類はリスクベースで行い、品質に係る部分のみ一部変更承認申請に設定したいが、統一は難しく各国移行で差が生じる可能性があることが指摘されました。ECsは製品の品質を担保するものであるため、製品ごとにECsは異なり、また各国の規制に従うものであると述べました。

続いて、PMDA再生医療製品等審査部の岸岡康博氏から日本におけるQ12の取り組みについて、現在の日本の承認申請書で生じている課題を取り上げながら紹介がありました。現在の承認申請書は実態との相違が出てきており、変更管理やその頑健性を含めるべきとの私見も述べ、ECsについて十分に理解していないと、Q12においても日本で起きている状況が将来起きる可能性を示唆しました。PACMPの取り組みについては、PACMP相談を設定する案の紹介もありました。最後に、Q12はあくまでガイドラインであって、各地域でなができるかが重要であると締めくくりました。

発表の後、2名の演者に加え、スウェーデン当局 (Medical Products Agency, MPA) のMats Welin氏、RocheのWassim Nashabeh氏、Health CanadaのAnthony Ridgway氏、CDEのYamin Wang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、新たに定義されたKey process parameter (KPP)、Q12はどんなメリットがあるか、ECsの共通化は可能なのか、PACMPはQ12に含まれるのか、また各国で対応可能なのか等の議論が行われました。中国における対応については、CDEのYamin Wang氏から幅広い地域の対応の紹介がありました。

## Session 3 : Challenges in Global Development of Drug Device Combination Products

Session 3では第一三共の古賀淳一氏、CMC Biotech-MAS ConsultingのMark Schenerman氏の司会のもと、Combination Productに関係する各極の薬制、CMC開発における留意点、開発事例について発表および議論が行われました。

最初に、JCombinations ABのJanine Jamieson氏から、Combination Productに関係する欧州の薬制、学会を中心にデバイス開発の現状と関連情報の発表がありました。2017年5月に新たに発効された欧州医療機器規則 (MDR) のほか、Combination Productに関係する薬制・ガイドライン、最近の関連学会情報 (CASSS EU、TOPRAシンポジウム、DIA医療機器開発シンポジウム)、民間組織のNotified Body、Human Factor、ライフサイクルマネジメント、FDAのCombination Product関係の動向等を網羅的に紹介しました。デバイスを開発する際には、同氏の資料を基になにをどのように参照した

ら良いかがわかる総論的な内容として発表がありました。

次に、RocheのFlorian Wildenhahn氏は、デバイス開発における留意点について、デザインコントロール、リスクマネージメント、デバイスサプライヤーの管理戦略と順を追って解説しました。デバイス開発の重要な要素であるHuman Factor Engineering、ISO14971 (医療機器の安全性)の適用、デバイス使用におけるユーザートレーニングの重要性、デバイスの原材料の変更管理等について実例を挙げながらわかりやすく紹介しました。また、開発加速化につなげるための開発プロセスの標準化についても提言しました。

最後に、中外製薬の上野誠二氏から、アクテムラAutoinjector (AI) の開発事例を中心に、デバイス開発のプロセスとCombination Productに関係する日本の薬制について発表がありました。まず、世界のCombination Product開発の環境分析が紹介された後、アクテムラ製剤の上市後のバイアルからAIに至るまでの変遷、Target Product Profile、デバイス開発のKey pointと開発過程で遭遇する課題について図を交えてわかりやすく解説しました。最後にAI開発を踏まえたデバイス開発の留意点と今後の展望、日本の薬制について説明しました。

発表の後、前述の3名の発表者にPMDA再生医療製品等審査部の榎田綾子氏が加わり、パネルディスカッションが行われました。その中では、医療現場や患者さんが使用する際の利便性を考慮したデバイス開発の必要性の議論、企業はデバイスを提供するだけでなく、その使用に関する教育も必要であること、日本／米国／欧州での関係するガイドラインの現状、開発加速化につながるヒント、Session 4での議論を念頭においたデバイス開発におけるPrior Knowledgeの使用の可能性等の議論が行われました。また、現状欧米ではガラス容器が主流であるが、日本ではプラスチック容器が主流であり、材質面での違いや開発における課題についても興味深く議論しました。

## Session 4 : Use of Prior Knowledge to Support CMC Development in Conventional and Expedited Settings

Session 4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のWassim Nashabeh氏の司会のもと、CMC開発の過程およびCMC情報の当局への申請時におけるPrior Knowledgeの使用に関する発表および議論が行われました。

冒頭、石井氏より本セッションの目的と次第の説明があった後、各演者の発表に入りました。最初に旭化成ファーマの大澤寛氏より、このトピックの背景や論点に関して紹介があり、従来のCMC開発におけるPrior Knowledgeの利用やICHガイドラインでの位置づけの紹介の後、CMC開発の加速化のため、Prior Knowledgeをより積極的に活用するニーズの国際的な高まりを説明しました。

続いて、MPAのMats Welin氏とRocheのMarkus Goese氏から、直近のEMAで実施されたPrior Knowledgeに関するWorkshopにおける発表や議論の紹介がありました。当該Workshopでは、製品開発、プロセス開発、管理戦略、迅速審査の4つのカテゴリーで計12のケーススタディを当局側、企業側の参加者より紹介したうえで議論し、最後にPrior Knowledgeの利用全般に関する活発な議論が行われました。Workshopにおいて参加者間で共有された認識は“The door has already open (すでにPrior Knowledgeは申請文書等に使って良いのだ)”ということであり、簡易的な図表で情報をまとめることができず、利用の科学的正当性、妥当性が重要であること等が議論されたこと等を紹介しました。

CMC Biotech-MAS ConsultingのMark Schenerman氏から、MedImmuneのpalivizumab開発において、bindingアッセイに基づく品質試験をPotency規格として設定するために蓄積したデータの紹介や、Johns Hopkins大学を中心に企業コンソーシアムによるタンパク質医薬品中に含まれる2量体量が製品の抗原性に相関がないことの立証を目的とした研究の紹介がありました。

最後に、AmgenのMichael Abernathy氏とJette Wypych氏から、Amgenにおける製造や品質評価のプラットフォーム化、それに基づく効率的なPrior Knowledgeの工程開発や管理戦略への取り込みに関する考え方や事例の紹介がありました。Prior Knowledgeを有効的に活用し、製造工程のパラメータや評価項目を効率的に決定し、リスク評価のうえ、管理すべき重要な品質特性を科学的に決定していく事例が詳細に提示され、今後の製造のパラダイムや当局側、企業側のあるべき姿に関して提案がありました。

発表の後、演者を中心に、パネルディスカッションが行われました。その中では、Prior Knowledgeの定義や、その共有のための企業コンソーシアムによるPublicationの可能性、どのような知識が既存の製品ごとに評価される情報を置き換える形で利用できるか等の議論が行われました。今後のガイドライン等への展開については、Mats Welin氏やMarkus Goese氏

から、本件固有のガイドラインを作成するのではなく、議論やその報告を共有化するために発表し、逆に製品ごとの情報取得を求めている既存の古いガイドラインを見直していく必要性等について説明がありました。

## まとめ

今回の「CMC Strategy Forum Japan 2017」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 2017」のHP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、2018年12月3、4日開催予定ですので、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、山田 正敏、吉野 武、大澤 寛、松本 法幸)