

第17回 核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウム

核酸医薬のCMCに関する取り組み～産官学の立場から～

【日時】 2023年7月13日(木) 13時40分～15時40分

【場所】 名古屋大学 豊田講堂

【主催】 日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会

【共催】 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会

- ・ 日本核酸医薬学会第8回年会「シンポジウム4 (レギュラトリーサイエンス)」にて開催.
- ・ 本シンポジウムを聴講するには、日本核酸医薬学会第8回年会に御参加頂く必要があります。 <https://www.natsj.jp/2023/natsj8/registration>

【プログラム】

座長：伊藤 浩介（医薬品医療機器総合機構）

滝口 直美（日本製薬工業協会/住友ファーマ）

13:40～13:45 趣旨説明

伊藤 浩介（医薬品医療機器総合機構）

講演

13:45～14:00 「AMED核酸CMCプロジェクト」

川上 純司（甲南大学 FIRST生命化学科）

14:00～14:20 「核酸医薬品のCMCに関する公知情報の整理」

滝口 直美（日本製薬工業協会/住友ファーマ）

14:20～14:35 「ホスホロアミダイト体の品質管理に関する議論」

宮原 佑弥（日本製薬工業協会/田辺三菱製薬）

14:35～14:55 「核酸医薬品のCMCに関するPMDA審査員の関心事項等について」

伊藤 浩介（医薬品医療機器総合機構）

パネルディスカッション

14:55～15:40

モデレーター：井上 貴雄（国立医薬品食品衛生研究所）
小比賀 聡（大阪大学大学院薬学研究科）

パネリスト：各演者の先生方

佐藤 秀昭（ルクサナバイオテク）

岡本 到（神戸天然物化学）

AMED 核酸 CMC プロジェクト

川上 純司
甲南大学 FIRST

The Oligonucleotide CMC project supported by AMED
Junji Kawakami
FIRST, Konan University

The number of oligonucleotide therapeutics has been steadily increasing since 2016. However, since there is no specific specification of evaluation items, evaluation methods, or criteria for quality evaluation of oligonucleotide therapeutics, developers have been in a situation to date where they have been individually seeking the best way to evaluate the quality. Therefore, we have been developing and verifying technologies related to the quality evaluation of oligonucleotide therapeutics and discussing how quality evaluation should be achieved in the oligonucleotide CMC Project, in which more than 30 organizations from industry, government, and academia are participating under the support of AMED since 2021.

In this project, potential problems in the development stage are roughly classified into "problems in the production process" and "problems in the separation and analysis process," the project aims to solve these problems by brushing up on existing technologies and developing new technologies. The impurities generated in the manufacturing process of oligonucleotide therapeutics are more diverse than those of low-molecular-weight drugs, and we will accumulate data leading to regulations in cooperation with the JPMA Oligonucleotide Quality Task Force through toxicity and safety evaluation of these impurities.

核酸医薬品は 2016 年以降順調に増え続けている。日本核酸医薬学会にも 2023 年 5 月現在 48 社が賛助会員として参画しており、国内でも多くの企業が核酸医薬品開発に携わっている現状が窺える。核酸医薬品の品質評価については、評価項目、評価法、判断基準などが具体的に明示されているわけではないため、開発者は個別に手探りで検討を行っている状況がこれまでにあった。これを受け、我々は 2021 年度より日本医療研究開発機構（AMED）の支援の下で、産官学の 30 機関以上が参画する核酸 CMC プロジェクトにおいて、核酸医薬の品質評価に関連する技術開発・検証を行うとともに、品質評価の在り方について議論を行っている。

このプロジェクトでは、開発段階で問題となり得るポイントを「製造過程での問題」と「分離分析過程での問題」に大別して抽出し、既存技術のブラッシュアップと新規技術開発によってその解決を目指す。核酸医薬品の製造過程で生じる不純物は低分子医薬と比較して多様であるが、それらの毒性・安全性評価を経て、日本製薬工業協会核酸医薬品質評価タスクフォースと協働しながら規制に繋がる根拠データを蓄積していく。

核酸医薬品の CMC に関する公知情報の整理

滝口 直美^{1,2}、関口 光明^{1,3}、小林 祐子^{1,4}

¹ 日本製薬工業協会核酸医薬品質評価タスクフォース、² 住友ファーマ株式会社
³ 塩野義製薬株式会社、⁴ サノフィ株式会社

Overview of public information on CMC of oligonucleotide therapeutics

○Naomi Takiguchi^{1,2}, Mitsuaki Sekiguchi^{1,3}, Yuko Kobayashi^{1,4}

¹ JPMA Oligonucleotide Quality Task Force, ² Sumitomo Pharma Co., Ltd.,
³ Shionogi & Co., Ltd., ⁴ Sanofi K.K.

When proceeding with drug development, each institution considers its development policy by referring to public information such as regulatory-related guidance and papers. Due to their unique physicochemical properties and manufacturing methods, oligonucleotide therapeutics have different CMC considerations than that of small molecule drugs. Regarding these specific considerations, public information will be collected separately, but since the disclosure of information on CMC is limited, a lot of effort will be taken to collect information.

The activities of the JPMA Oligonucleotide Quality Task Force (OQTF) deal with already released CMC regulatory information for oligonucleotide therapeutics. While OQTF confirming the documents, we have been coordinating CMC recognition among industry, government and academia where we would like to deepen our understanding. In this presentation, we mainly organize public CMC information on oligonucleotide therapeutics collected in OQTF. Starting with domestic and foreign regulatory documents and white papers, academic papers that are considered to be helpful in planning a CMC control strategy are also outlined.

医薬品開発を進める際、規制関連情報や論文などの公開情報を参考に開発者は開発方針を検討する。核酸医薬品については、その特有の物理化学的性質や製造方法から、通常の低分子医薬品とは異なる CMC の考慮事項が存在する。それら特有の考慮事項について公開情報の収集を行うこととなるが、CMC に関する情報の開示内容は限られるため、情報収集に労力がかかることも想定される。また、公開情報を収集したとしても、核酸医薬品開発の経験が多くない場合には、その製造や分析の特殊性および品質管理の複雑性より、CMC 管理戦略を立案することは容易ではなく、手探りで検討を進めるケースが多くあると考えられる。

日本製薬工業協会核酸医薬品質評価タスクフォース（核酸品質 TF）の活動では、既に公開された核酸医薬品の CMC 規制関連情報を取り扱っている。それら文書を核酸品質 TF 内で読み合わせて内容を確認する一方、さらに理解を深めたい点に関しては、産官学で認識のすり合わせを行い、その内容を公開する活動を行ってきた。本演題では、核酸品質 TF の中で取り扱ってきた CMC に関する公開情報を中心に整理する。国内外の規制文書や White Paper を筆頭に、CMC 管理戦略を立案する上で参考になると考えられる学術論文も取り上げて概説する。

ホスホロアミダイト体の品質管理に関する議論

宮原 佑弥^{1,2}、井上 俊彦^{1,3}、関口 光明^{1,4}、滝口 直美^{1,5}

¹ 日本製薬工業協会核酸医薬品質評価タスクフォース、² 田辺三菱製薬株式会社

³ 日本新薬株式会社、⁴ 塩野義製薬株式会社、⁵ 住友ファーマ株式会社

Discussion on quality control of phosphoramidites

○Yuya Miyahara^{1,2}, Toshihiko Inoue^{1,3}, Mitsuaki Sekiguchi^{1,4}, Naomi Takiguchi^{1,5}

¹ JPMA Oligonucleotide Quality Task Force, ² Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation,

³ Nippon Shinyaku Co., Ltd., ⁴ Shionogi & Co., Ltd., ⁵ Sumitomo Pharma Co., Ltd.

In this presentation, we introduce the discussion and activities of the JPMA Oligonucleotide Quality Task Force (OQTF) on quality control of phosphoramidites as starting materials in the production of oligonucleotide drug substance.

The solid-phase synthesis with phosphoramidites widely used in the production of oligonucleotide is implemented using an automated synthesizer. The oligonucleotide chain is extended through iterative synthetic cycles where each cycle results in the incorporation of one additional phosphoroamidite. It is known that the quality of the phosphoramidite, which is a monomer unit, has a large impact on the quality of the oligonucleotide because reactive impurities could be incorporated into the oligonucleotide and accumulated in the solid phase support.

OQTF has been discussing the quality required for the phosphoroamidites as starting materials and their quality control based on regulatory-related information and the white paper on starting materials for oligonucleotide therapeutics "Perspectives on the Designation of Oligonucleotide Starting Materials" published by EPOC (The European Pharma Oligonucleotide Consortium) in 2021. Our discussion and activities are presented in this session.

本発表では、核酸医薬品製造における出発物質としてのホスホロアミダイト体（アミダイト体）の品質管理に関する日本製薬工業協会核酸医薬品質評価タスクフォース（核酸品質 TF）での議論および活動内容を紹介します。

核酸医薬品の製造では、一般的にホスホロアミダイト法が用いられる。ホスホロアミダイト法は、固相合成装置を用いて目的とする配列に沿ったアミダイト体を連続的に投入し、合成サイクルを回すことで、目的とするオリゴヌクレオチド原薬を製造する手法である。モノマーユニットであるアミダイト体に特に反応性が高い不純物が含まれていた場合、オリゴヌクレオチドに組み込まれて固相担体中に蓄積していくため、アミダイト体の品質はオリゴヌクレオチド原薬の品質に大きな影響を与えることが知られている。

核酸品質 TF では、規制関連情報と、EPOC（The European Pharma Oligonucleotide Consortium）が 2021 年に発表した核酸医薬品の出発物質に関するホワイトペーパー「Perspectives on the Designation of Oligonucleotide Starting Materials」をもとに出発物質としてのアミダイト体に求められる品質およびその品質管理について議論を進めてきたので、その内容について紹介する。

核酸医薬品の CMC に関する PMDA 審査員の関心事項等について

伊藤 浩介

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

Matters of Interest to PMDA Reviewers Regarding CMC of Oligonucleotide Therapeutics

Kosuke Ito

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Oligonucleotide therapeutics are drugs that contain oligonucleotides as active ingredients, a number of which have obtained approval in Japan in recent years. For the smooth approval review, it is important to obtain a common understanding on the issues of the product between the applicant and the reviewers. In addition, it is hoped that technical and scientific issues will be resolved through scientific discussion together with academia.

Oligonucleotide therapeutics have complex structures and impurity profiles compared to small-molecule drugs due to their structures, manufacturing processes, and chemical properties. For example, phosphorothioate oligonucleotides are mixtures of diastereomers, and related substances with similar physicochemical properties will be difficult to separate each other. Therefore, it is considered that there are challenges specific to CMC of oligonucleotide therapeutics.

In this presentation, matters of interest to PMDA reviewers regarding CMC of oligonucleotide therapeutics will be introduced as a basis for the panel discussion and common understanding among industry, government and academia on issues in CMC of oligonucleotide therapeutics.

核酸医薬品は、オリゴヌクレオチドを有効成分とする医薬品であり、近年、本邦においても製造販売承認を取得する品目が相次いでいる。医薬品の承認審査を円滑に進める上で、申請者側と審査側の間で、当該品目の課題について共通理解を得ることは重要である。また、技術的・科学的な課題については、アカデミアとともに、科学的な議論・検討を行い解決していくことが望まれる。

核酸医薬品は、その構造、製造方法及び化学的な特性に起因して、低分子の化学合成医薬品と比較して複雑な構造、不純物プロファイルを有している。例えば、ホスホロチオアート修飾が導入されたオリゴヌクレオチドはジアステレオマーの混合物となったり、類似した物理化学的性質を有する類縁物質が生じ、当該類縁物質を個々に分離することが困難な場合があったりするなど、CMC において特有の課題があると考えられている。

本講演では、産官学における核酸医薬品の CMC における課題の共通理解・パネルディスカッションのきっかけの一つとして、核酸医薬品の CMC に関連する PMDA 審査員の関心事項、問題意識を紹介したい。