

タイトル：医薬品の開発、登録、製品化、およびライフサイクルの迅速化

CMC 講座 第 1 部

著者: Christopher J. Potter, PhD, Huimin Yuan, Nina S. Cauchon, PhD, RAC, Liuquan Lucy Chang, Derek Blaettler, Daniel W. Kim, PharmD, Peter G. Millili, PhD, Gregory Mazzola, Terrance Ocheltree, PhD, RPh, Stephen M. Tyler, Geraldine Taber, PhD, and Timothy J. Watson

(Pharmaceutical Engineering, 2019, Vol 39, No 4, 28-36)

翻訳: 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 向當 るり子 (Ruriko KOTO)

本稿は、迅速プログラムを用いて承認されている医薬品の例から学べることを探る 2 部構成シリーズの第 1 部である。このシリーズでは、あるプロジェクトが迅速開発の状況を与えられる場合に、化学・製造・管理(Chemistry, manufacturing, and control; CMC)の開発チームが直面する可能性のある課題に焦点を当てる。第 1 部では、一般的な観点から重要な検討事項とテーマを紹介し、医薬品開発の迅速化における将来の機会に焦点を当てる。*Pharmaceutical Engineering* の次号で発表される第 2 部では、検討事項とテーマについてより詳細な議論を行い、いくつかのケーススタディを紹介する。

このシリーズは、低分子化学物質（合成化学物質）、バイオテクノロジー分子および生体分子のプロジェクトからの教訓に焦点を当てる。ただし、重要な検討事項やテーマの多くは、より新しい、より先進的な治療法の開発に関わる人々にも適用できるであろう。（注：本稿では略語としてそれぞれ、低分子化学物質[合成化学物質]を「低分子」、バイオテクノロジー分子および生体分子を「高分子」という用語を用いている。）

過去 10 年間、科学のおよび臨床的に著しい進歩があり、その結果、患者の満たされていない医療ニーズ（アンメット・メディカルニーズ）に対処するためにより多くの薬剤が開発されている。これらの進歩は、これらの新薬が急速に広く利用可能になるという患者の期待につながっている。これに対応して、規制当局はグローバルに改善された承認経路を開発し、ガイダンスを発行してきた。しかし、ケーススタディで示されたように、企業は承認後の変更をグローバルに管理する際に重大な課題に直面する。こうした課題は、サプライチェーンや企業の医薬品品質システム(pharmaceutical quality system; PQS)に大きな影響を及ぼす可能性がある。

規制動向と開発への影響

低分子および高分子製剤により、アンメット・メディカルニーズの治療を促進させること

を意図した新しい規制ガイドラインは、大きく 2 つのカテゴリーに分類される傾向がある。

- 承認経路の改善
- 新しいタイプの先端治療（例えば、遺伝子治療）のための技術ガイドライン

2012 年、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration; FDA)安全およびイノベーション法[1]に画期的治療薬の指定が盛り込まれ、承認経路の大幅な変更が始まった。この開発に続いて、2014 年に関連する FDA ガイダンス[2]、2016 年に欧州連合(European Union; EU)で開始された PRIME スキーム[3]が続いた。これらの経路およびガイドラインは、規制プロセスを合理化することができるが、その経路に対する臨床登録要件の解釈に差が生じる可能性があり、このことは適切な規制プログラムへの受け入れの基準および受け入れのタイミングの不一致につながる可能性がある。

他の国や地域でも迅速登録経路が導入されている[4]。迅速経路をもつ国の例としては、次のようなものがある。

- 日本[5]
- オーストラリア[6,7]
- カナダ[8]
- 中国[9]

世界保健機関(World Health Organization; WHO)は、重要な規制当局によって承認された医薬品およびワクチンの評価および国内登録の迅速化における共同手順を発行している[10]。他の規制当局（ブラジルおよびサウジアラビア）からの出版物は、参考文献[11,12]に記載されている。FDA は、医薬品の登録を迅速化するためのこれらの選択肢に加え、2018 年に画期的デバイスプログラム[13]に関する最終ガイダンスを発行した。この最終ガイダンスは、プログラムの方針と特徴を概説し、画期的指定を追求する製造業者のプロセスを記述する。

規制当局は、過去 20 年間における医学の著しい進歩に対応することを求められており、その結果、臨床治療薬としての新しい治療法の開発が進行中である。細胞療法には、T 細胞、リンパ球、抗原提示細胞、および樹状細胞に基づく自己および同種アプローチの両方が含まれる。その他の治療法には、腫瘍溶解性ウイルス、新規改変抗体、抗体-薬物複合体、遺伝子編集のためのタンパク質複合体、新抗原、高度に修飾されたペプチド、およびヌクレオチドベースの治療(mRNA、低分子干渉 RNA[siRNA]、アンチセンスオリゴヌクレオチド、およびアプタマーを含む)が含まれる。

2017 年、FDA は先端治療に適用可能な追加の迅速承認経路、再生医療先端治療(Regenerative Medicine Advanced Therapy; RMAT)の指定を導入した[14]。重篤または生命を脅かす疾患の治療を目的とした適格な再生医療製品（すなわち、細胞療法、治療用組織工学製品、ヒト細胞および組織製品、あるいはそのような治療法または製品を使用する

あらゆる併用製品) のスポンサーに対し、RMAT は、優先審査や FDA との早期および頻繁なやり取りへのアクセスなど、画期的治療薬の指定に類似した利点を提供することができる。

より技術的なガイダンスを提供するために、2018 年に欧州医薬品庁 (European Medicines Agency; EMA) は、遺伝子治療医薬品の品質、前臨床、および臨床的側面に関するガイドラインの改訂版を発行した[15]。品質のセクションでは、主に遺伝子治療医薬品 (gene therapy medical product; GTMP) の開発と製造に関する特定の要件を取り扱う。本改訂では、ガイドラインを完全に改訂し、より広範な送達ベクター (新規ウイルスベクター、非ウイルスベクター、細菌ベクター) の設計、製造、特性評価、および試験に関する指針を示した。

規制当局間の交流も起こっている。例えば、2018 年 11 月、FDA の代表が EMA 主催の 1 日のワークショップに参加し、産業界の専門家が CMC の課題および開発を迅速化するためのアプローチのケーススタディを発表した。このワークショップの報告は 2019 年後半に予定されており、発表スライドは現在利用可能である[16]。

規制プロセスを合理化するための最近の取り組みは、医学的に必要な治療 (進歩) の承認を迅速化することにより、スポンサー組織および患者に利益をもたらす。ケーススタディでは、規制の流動性と進展性のために、スポンサーはケースバイケースで各規制当局と個別に交渉しなければならないことが示されている。これは、交渉からのアウトプットが CMC プロジェクト開発計画の進展を形づくるためのフィードバックとして利用できるように、迅速に行われなければならない。臨床医は、規制当局に直接連絡を取ることで、最新の要件を決定する傾向がある。ICH と規制当局の両方あるいはいずれかのウェブサイトは有益な情報源となり得るが、これらのサイトにはスポンサーのプロジェクトに関連する最新の情報が含まれていない可能性がある。

ケーススタディは、CMC や品質関連の問題が、全ての治療法、特に細胞および遺伝子治療について律速であることを示している。臨床で起こる安全性関連の問題とは別に、細胞治療の承認に対する最大のハードルは、多くの場合臨床的有効性ではなく、これらの治療の多くの性質、それらの固有の高い生物学的変動性、および開発プログラムの速度に起因する CMC および製造である。同一性、効力、規格試験、安定性および同等性など、あらゆる治療法に対する CMC 問題のリスクに基づく解決策が、一度に 1 症例ずつ検討されているようである。

しかしながら、ICH ガイドライン Q6A や Q6B[17, 18] の適用範囲によって定義される低分子化学物質とバイオテクノロジーおよび生体分子の申請の CMC 部分に関連する規制上の期待および規制は変更されていない。

Dye らの 2015 年の論文[19] は、迅速 (加速) 開発プログラムにおける医薬品の承認申請は、従来のプログラムよりも 18~24 ヶ月短縮できることを示唆しており、通常期待される CMC 情報の提供に責任を持つ当事者にとっては重大な課題となるだろう。当時、画期的治

療薬の開発プログラムを開発の早期段階（すなわち、前臨床または早期臨床の肯定的な情報を受け取った後）で承認した規制当局の例はほとんどなかった。それゆえ、Dye らによる論文は、低分子と高分子の両方の開発が迅速化された例（いくつかは現実のもの、いくつかは予測）に基づいていた。その間に、企業と規制当局は、迅速開発プログラムから患者に刺激的な新薬を提供するという、実際の事例から経験を積み重ねてきた。

規制当局は前向きなアプローチをとり、迅速開発の承認経路を支持している。例えば、FDA 医薬品評価研究センター(Center for Drug Evaluation and Research; CDER)は、2018年12月31日時点で、オリジナルの新薬承認申請(new drug applications; NDA)および生物学的製剤承認申請(biologics license applications; BLA)のための71件の画期的治療薬指定を承認した。FDA 生物学的製剤評価研究センター(Center for Biologics Evaluation and Research; CBER)は、2018年9月30日までに6件のBLA画期的治療薬指定を承認した[20, 21]。EMAは、2018年12月19日時点でPRIMEスキームに48種類の医薬品を受け入れている[22]。

このシリーズの第2部は、医薬品（臨床）の迅速プログラムがCMCプログラムおよびその関連研究にどのように影響するかを示す、実際の低分子のケーススタディを紹介する。この場合、ヒトへの初回投与からNDA申請までの期間は約4年であったが、過去の経験から、「典型的な」開発スケジュールには10年を要することが示されている（図1参照）。

CMCの課題、重要な検討事項およびテーマ

製薬業界の他の利害関係者と同様にISPEは、患者、規制当局、および製造業者にとって、開発を迅速化することの重要性を認識している。特に、迅速開発プログラムの成功により、CMCプログラムが、承認と患者への供給に至るクリティカルパス上にある事例が増えている。そのため、ISPEチームは、CMC開発チームが直面する実際の課題に関する企業間の経験の照会と共有に1年以上にわたって取り組んでいる。CMC開発チームは、最初の承認を取得すると同時に、進行中の臨床試験や新しい臨床試験のため、さらに最も重要なことは世界中の患者のために製剤を供給している。

各迅速開発プログラムは独自のものであり、独自の課題に直面しているが、CMCの問題の中には、ほとんどあるいは全てのプログラムに共通するものもある。このシリーズの記事に基づいているケーススタディのレビューは、典型的なCMCの強調点は以下であることを示している。

- 原薬の経路とプロセスおよび製剤の処方が最適でない可能性。
- 準最適なプロセスによる製品供給のサイト準備。例えば、最初の申請、承認、上市、それに続き、最初の申請と並行して開発される可能性のある改善されたプロセスを用いた承認後の変更を支援するための、臨床プロセスおよびサイトの使用。
- 承認時の実用的な有効期間を裏付ける安定性データの量。
- プロセスバリデーション戦略。特に高分子については、BLA申請で提出されたデータ

をもとに、商業規模で製造された少なくとも 3 バッチを完了する時間がない場合がある。

- 仕様の受け入れ基準の設定。特に高分子については、患者に投与された製品のバッチが比較的少なかった可能性がある。
- 承認後の実施と提出を指示された、試験および/もしくは計画の変更。このアプローチは、大きなサプライチェーンと規制の複雑さをもたらす。例えば、企業は臨床試験のための供給品を製造するために臨床プロセスを使用する必要があり、製品の発売に備えると同時に、より確実に患者に供給するためにより効率的な製造プロセスを導入する必要が生じる可能性がある。サプライチェーンの問題、規制当局への提出、そして最も重要なことには、承認はすべてうまく調整する必要がある。このことは、特に承認のタイミングが地域や国によって異なるため、資源や物流にかなりの負担をかける。
- 専門知識の量と水準の両方の観点から見た、資源の利用可能性。企業の状況によっては、優先順位の低いプロジェクト（大企業の場合）から人員を移動したり、アウトソーシング（外部委託）したりすることで資源の問題が一部緩和される可能性がある。しかし、この技術の特殊な性質を考えると、希望するすべての試験を支援する資源が、希望する時間枠内でアクセスできる可能性は非常に低い。

迅速開発プログラムに対する「万能な」アプローチはないが、このシリーズの記事に情報を提供するケーススタディから、いくつかの重要な検討事項とテーマを強調することができる。表 1 は、規制当局の期待のみならず、患者と企業のニーズも含めた、迅速開発プログラムの検討事項を要約したものである。

これらの重要な検討事項や課題の多くを支えるのは、事前の知識（例えば、プラットフォームのプロセスや技術からの知識）の利用である。また、規制当局との話し合い、規制の適用、リスクマネジメントプロセス、およびプロジェクト計画の妥当性を裏付ける新たな知識の開発を加速させる必要がある。このシリーズの第 2 部のケーススタディでは、事前の知識がどこで使われているかを強調し、1 件のケーススタディでは、コンピュータによるモデリング、シミュレーション、予測が意思決定およびリスク軽減にどのように役立つかを示す。

将来の機会

ケーススタディは、企業と規制当局の両方が考慮する多くの機会を指摘している。ICH Q12[23]で医薬品のライフサイクルに関する技術的および規制上の検討事項から明らかのように、ICH はこれらのうちいくつかに取り組み始めている。しかし、この ICH トピックの適用範囲は、規制そのものの違い、内容の要求事項の違い、そして最も重要なことには、そのような変更の確実性を裏付ける承認の時間枠の違いなど、承認後の変更に伴う主な課題に取り組んでいない。

それにもかかわらず、製品プログラムや承認の迅速化から柔軟性や教訓がいくつか生まれつつあり、より広範な採用が検討される可能性がある。今後の機会には以下のものがある。

- 調和のとれた CMC 戦略に合意するための、迅速開発 CMC プログラムのスポンサーと世界中の規制当局との間のより協力的な関与。
- 低分子や高分子両方のプログラムのプロセスおよび分析バリデーションに対するライフサイクルアプローチの利用。
- リスクに基づく評価と柔軟性を医薬品開発のすべての申請および承認プロセスに拡大することを目的とした、迅速経路によって与えられた承認のグローバルなレビュー。リスクに基づく規制上の決定（審査および査察）は、ICH トピックス Q8、医薬品開発および Q11、原薬の開発と製造で提案された。
- 新しい治療法と先進治療のいくつかの側面に関する調和されたガイドライン。

スポンサーと規制当局の協力関係のグローバルな向上

現在、医薬品のスポンサーは FDA とのコミュニケーションのための複数の経路を有しているが、EMA 規制当局との同程度のやり取りは必ずしも容易に達成できるとは限らない。さらに、スポンサーは、提案された CMC プログラムに対して異なる規制当局が同じ期待と要件を共有しているという保証を欠いている。

迅速開発プログラムのスポンサーにとって、グローバルな CMC プログラムを確立することは、将来の重要なステップである。

プロセスバリデーション

規制当局は、迅速プログラムからの一部の高分子の承認について、プロセスバリデーション試験のタイミングの柔軟性をケースバイケースで認めることがある。プロセスバリデーション試験のタイミングの柔軟性を全ての分子に拡大するために、リスクに基づく基準の使用を考慮すべきである。

現在、米国と EU では、生体分子やバイオテクノロジー分子のための絶対的な要求事項は、プロセス性能適格性評価(process performance qualification; PPQ)（ステージ 2）を申請資料に含めなければならないことである。未解決の問題は、ある程度の柔軟性を採用できるかどうかである。

例えば、原薬および製剤の主要な供給品が商業用サプライチェーンで製造されており、その後のプロセス特性評価によってプロセスが大幅に変更されない場合、おそらく主要なバッチは適切であると見なされ、プロセス管理戦略が所定の受け入れ基準を満たす原薬および製剤を確実に納入することを繰り返し実証する。製品の有効期間を裏付ける、満足できる安定性データが得られれば、プロセス管理戦略を支持するさらなる証拠が得られる可能性がある。PPQ データは、審査サイクル中（新規化学物質に共通）、または BLA 追補ま

たは製造販売承認申請(marketing authorization application; MAA)の変更の範囲内で提供することができる。

図 2 は高分子のプロセス開発とバリデーションのための従来の経路と迅速経路を比較することによって、潜在的な CMC の課題の例を強調している。プロセス開発とバリデーションに対する従来の高分子開発のアプローチは、図 2 の上段に示されている。下段は、迅速経路の一般化された CMC プログラムを示している。例えば、有効性を示す有望な phase 1 臨床データの後、高分子の画期的指定が許可された後に発生するものである。迅速化されたケースでは、BLA 審査および承認前検査(preapproval inspection; PAI)と並行して、ステージ 2 の PPQ が提案される。

プロセスバリデーシオンの詳細は、スポンサーと規制当局間の合意にきわめて重要であるが、一般化モデルを用いて説明できる。命名法は米国プロセスバリデーションガイダンス[24]に基づく。

この戦略の重要な点は、プロセス開発中に蓄積される管理戦略の理解の度合いであり、特に原薬および製剤が意図した販売施設で製造され、検証済みの方法によって裏付けられる場合には、重要な製造中に適切に実証できることである。このシナリオでは、BLA 申請を提案し、ステージ 2 の PPQ 製造と同時に PAI をサポートすることが可能であろう。

この種のシナリオでは、治療法固有のバリデーション確認要件の厳密さに疑問が投げかけられる。従来、生物学的製剤やバイオテクノロジー製剤の BLA および MAA の両方、あるいはその一方の申請を準備するスポンサーは、少なくとも 3 バッチの PPQ の完成が、市場承認を成功させるために必要なプロセスバリデーシオンの必須要素であると見なされてきた。対照的に、低分子製剤の場合、審査中または承認後のコミットメントとして PPQ データを作成することは、長い間受け入れ可能と考えられてきたが、EU では「非標準」製品のバリデーションデータも MAA で提出する必要がある。この期待値の差は、おそらく 2 つの治療法間のリスクプロファイルの差、および低分子製剤は多くの場合、比較的少数の検証済みの分析技術を用いて完全に特性評価できるという事実によるものと思われる。過去数十年間、バイオテクノロジー製剤に固有の分子の不均質性が、「医薬品はプロセスである」という時代にそぐわない概念をもたらした。分析技術がいくつかのバイオテクノロジー製剤の構造と機能の関係の理解を著しく向上させたことから、提案された治療法の作用機序に対する製品の異質性の影響の理解も広がった。この詳細な特性評価と、クオリティ・バイ・デザイン(Quality-by-Design; QBD)フレームワーク内のより広範な実験デザインおよびプラットフォームプロセス（可能ならば、プロセス解析技術を含む）の採用拡大と相まって、明確に定義されたエンドツーエンド管理戦略の頑健性が向上し、重要な品質特性に関するプロセス変動に関する予測能力がより正確になった。

これはプロセスバリデーション戦略全体の一部であり、ライフサイクルアプローチ自体は、バリデーションがプロトコールの下で製造された少数のバッチのみに基づいているという考えに反論している。その代わりに、バリデーションは継続的に拡大するプロセス理

解の体制に依存している。業界のケーススタディでは、ある疾患の重症度や満たされていない医療ニーズの程度によって部分的に決定される特定の状況において、規制当局は PPQ データや以前に検討された要求事項を完全に補わなくても、市場承認を検討し、実際に認可する意思があることを示している。代わりに、スポンサーと当局は共同で、スポンサーが市場承認を保証し、製品が検証された管理の継続的な状態にあり、患者への投与に適していることを示すために必要な承認後の義務を満たすための十分な証拠を収集した時点、あるいは収集する予定の時点を決定的に、プロセス管理に関する理解と製品の品質に関する統合されたエビデンスをレビューし、リスクに基づく決定を行う。

CMC の期待に対する国際的レビュー

スポンサーおよび当局が科学およびリスクに基づくアプローチを用いて医薬品の申請を提出および審査する、迅速プログラムの承認に関するデータベースが拡大しつつある。これらのデータから、より広範な医薬品開発プログラムに応用できる教訓を明らかにすることができる。出発点は、特に十分に特徴付けられたバイオテクノロジー分子に適用されるような、プロセスバリデーションのトピックであろう。その他の機会としては、低分子原薬および製剤の安定性要件、および低分子原薬の規格における不純物の受け入れ基準などが考えられる。プロセスバリデーションを除く全てが現在の ICH トピックであるため、これらのトピックは ICH の枠組みに該当する可能性がある。

先端治療のための調和されたガイドライン

世界的に先端治療が承認される件数が増加していることも、やはり ICH の枠組みの下で、CMC と同等の開発と申請に関する有用なガイドラインを策定する機会となる可能性がある。ICH トピック M6、ウイルスと遺伝子治療ベクターの排泄と伝播に関するガイドラインは 2009 年に開始されたが、当時の科学的状況と資源配分に関する問題のため 2011 年には廃止された。

特に、遺伝子治療医薬品の品質、非臨床および臨床的側面に関する EMA ガイドライン[15]には、品質面に関するセクションが含まれている。これは、グローバルな調和への新たな取り組みの出発点となり得る。

まとめ：治療法特有の要件からリスク特有の要件への進展

業界は、申請時点で含めるべき特定の要件に関する決定が、治療法に特有のものではなく、リスクに特有のものであるべきというシナリオに向かって進展している可能性がある。生物学的製剤およびバイオテクノロジー製剤や低分子化学物質といった分類別に定義された要件集を用いるのではなく、アンメット・メディカルニーズに対する治療法の開発を取り巻く議論は、申請時点での製品理解やプロセスに伴う患者のニーズ、および臨床的リスクと CMC リスクの両方を逐次棚卸しさせる戦略のバランスをとった、最善の戦略に急速に進

むべきである。スポンサーと規制当局が共同で意思決定責任を負うというこの概念は、プロセス開発を促進させ、バリデーション戦略および申請戦略に対する独自の協力的アプローチを可能にする可能性がある。

結論

ISPE チームは、迅速経路を用いて開発・承認された医薬品の承認に関するケーススタディから得られた教訓から、他の臨床医や CMC チームにとって有益であるはずの迅速開発の CMC の課題に関して、重要な検討事項やテーマを作成した。これらの教訓および重要な検討事項は、低分子および、生物学的またはバイオテクノロジーの開発の両方に適用され、先端治療プログラムにも適用できる可能性がある。

高度なレベルでは、現行のモデル医薬品開発パラダイムおよび関連する承認経路は、個別化医療の急速な進歩および、アンメット・メディカルニーズに対処する際に大きな臨床的有望性を示す多様な治療法の進展に対処するには不十分でかもしれない。したがって、これらの種類の申請における CMC の規制の柔軟性は、患者に対するこれらの医薬品のグローバルな利用可能性を促進するために必要である。

これらの教訓から、迅速開発プログラムに特に適用できるものや、すべての医薬品開発プログラムに適用できるものを含む、将来の機会が明らかになった。例としては以下のものがある。

- 申請のための現行の CMC 規制要件のレビュー（例えば、十分に特徴付けられたバイオテクノロジー分子の申請時のプロセス開発要件、低分子の安定性要件、および規格に設定された低分子の受け入れ基準、特に不純物）。
- WHO や EFPIA などによって提案された、重要な規制当局における承認に基づく承認経路のさらなる利用。
- CMC 開発プログラムのグローバルな適用を可能とする、規制当局間のコミュニケーションの改善。
- 計画された承認後の変更に関連する効率化と確実性の向上のための、承認後の規制のレビュー。

本文以上

<図表の説明>

表 1：迅速開発プログラムにおける重要な検討事項とテーマ*

*それぞれのカテゴリーでは、高分子および低分子に共通するテーマが多いが、ある種の分子に特異的なテーマもある。CMC 開発チームに関するより詳細な議論と考察は、本シリーズの第 2 部で述べる。

図 1：医薬品開発スケジュールの比較例：過去の経験と迅速開発

図 2：Phase 1 データに基づく画期的治療薬の指定