

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 2 部

著者：Christopher J. Potter, PhD, Huimin Yuan, PhD, 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

翻訳：京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 野田 雅裕 (Masahiro NODA)

はじめに

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 2 部である。このシリーズは、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。Pharmaceutical Engineering の 2019 年 7-8 月号に掲載された第 1 部では、一般的な用語で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あてた。本稿では、検討事項とテーマについてより詳細に議論し、いくつかのケーススタディを掲示する。

1. 主要な検討事項とテーマのレビュー

第 1 部で説明したように、迅速な医薬品開発における重要な検討事項は以下のとおりである。

- チームワークとプロジェクト計画
- 管理戦略
- プロセスバリデーション
- 医薬品品質システム(Pharmaceutical quality system; PQS)の準備
- 規制に関する検討事項

次の章では、これらの重要な検討事項とテーマについて詳しく説明する。

2. チームワークとプロジェクト計画

迅速開発アプローチの初期計画

初期の臨床試験データが潜在的な迅速開発指定の必要性を示し、迅速開発アプローチを追求する決定が下された場合、CMC プロジェクトチームが開発プロジェクトチーム全体と協力して以下を行うことが重要である。

- 迅速化されたスケジュール、依存状態、および相互作用を調整するために必要な開

発シナリオを構築する。

- 開発戦略の選択肢を定義する。
- 提案された各戦略の提出スケジュールを策定する。

この段階では、開発チームは臨床戦略から派生した選択肢（すなわち、規制当局がどの臨床データを受け入れるか、どのような重要な研究と臨床データが必要か、および関連するスケジュール）を再検討する必要がある。CMCプロジェクトチームは、開発およびサプライチェーンの選択肢について議論し、影響を受ける部門（例、参入部門および商用部門）、外部パートナー、および必要に応じて規制当局と緊密に連携して、これらの選択肢を分析する必要がある。

提出する可能性のある各提出書類をサポートするのに必要な開発あるいは検証データを特定する必要がある。これらのデータには重要品質特性(Critical quality attributes; CQAs)、重要工程パラメーター(Critical process parameters; CPPs)、プロセスの特性化と検証研究、洗浄研究、安定性研究などが含まれる。クリティカルパスアクティビティや早期の規制関与の機会、および資源要件を特定することが重要である。例えば、

- 部門の選択（開始準備計画）およびサプライチェーンの検討事項を含む登録ロットの戦略を評価する。
- 工程内試験、検定試験、安定性試験を含めた管理戦略を評価する。
- 見直しや承認後の延期のために提案された CMC 研究を評価する。

前述のすべてのプロジェクト分析には、その戦略が患者の安全優先度（例えば、純度、免疫原性、ウイルス除去、または生物活性、あるいはその全てについて）、製品の有効性、または規制上のコミットメントに悪影響を与えないことを保証するため、リスク評価を反復することも含める必要がある。リスク管理プロセスの適用により、チームは患者の安全を確保するために必要な研究に優先順位を付け、プロセスの最適化に関する研究を優先順位の低いものと見なすことができる。

包括的な医薬品ライフサイクルの戦略は、CMC のスケジュールが、迅速化する臨床プログラムと患者ニーズにより潜在的に制約がある状況で、可能な限り早期に考案および合意される必要がある。しかし、開発ライフサイクルの初期段階では、迅速プログラムのスポンサーは、規制当局とどの問題をうまく交渉できるか将来を見越して特定することはできない。したがって、以下を含む迅速 CMC プログラムの主要な要素に最大限の柔軟性を与える決定を行うべきである。

- 臨床の変化と規制当局の意見に直面しても機敏性を維持する。
- 文書提出と開始活動をサポートし、追加の臨床材料を潜在的に供給するために、重要な供給製造のためのプロセス開発とサプライチェーンを計画する。

上記の分析結果は、プロジェクト計画に取り込まれ、適切な CMC および品質チームによって承認され、すべての内部の利害関係者に伝達される必要がある。

迅速開発指定を受けた後の次のステップ

CMC 開発チームは、保健当局から開発の迅速指定を受けた後、商業サイトとの緊密な協力の下でプロジェクト計画とギャップ評価をさらに発展させる必要がある。ギャップ評価は、サプライチェーン、CMC、検査、安定性、検証、および洗浄に加えて、ビジネス全体のリスクに焦点を当てている。多機能で学際的な開発チームは、以下を達成するための取り組みを主導する必要がある。

- 全体的なリスク評価を実行して、支持根拠、暫定制御、相互依存関係の定義を含めた、品質システムもしくはコンプライアンスの課題と提案された据置研究を特定する。
- プロジェクト計画を更新して、すべての延期された活動、関連する根拠、および依存関係を文書化する。
- 機能分野と連携することで、延期された活動に対する個々の機能戦略を開発できる。この作業の詳細は、取り組むべき特定の問題の複雑さに依存する。
- 架橋プロトコルの必要性を特定する。そのようなプロトコルの内容は、製品およびプロセスに関する知識のレベル、ならびに迅速開発の指定のタイミングに依存する。（例、小規模で開始する場合、または商品流通に臨床材料を使用する場合）。
- 臨床チームと連携して、臨床に架橋する研究を活用する機会を特定する。

迅速化された開発活動と並行して、規制チームはグローバル申請の戦略を開発し、比較可能性研究への期待とそれらの申請要件を満たすために必要な支援データを特定する必要がある。迅速開発の指定の場合は通常、申請前に完了した CMC および Good Manufacturing Practice (GMP)の活動の一部が、可能であれば規制当局との合意で開発されて完成したリスク評価および管理戦略に基づいて、申請後に承認前査察(Preapproval inspection; PAI)または承認後のいずれかで延期および完了されることが見込まれる。

リスク管理計画を含むこの全体的な品質システム戦略と理論的根拠は、プロジェクト計画と、必要に応じて分野別のプロジェクト計画に文書化する必要がある。プロジェクト計画は、さまざまなマイルストーンとゲーティング要件に関する透明性を確保するのに役立つ。

また、迅速開発中にコンセンサスを得るために、各保健当局と延期の手段を議論する必要がある。これらの議論の結果は、申請戦略または開発計画に影響を与える場合がある。

リスク評価中に特定された乖離に対処するために、追加の架橋試験もしくは比較可能性研究が必要になる場合がある（例、着手のための臨床材料の検定、商業規模への移行を伴う臨床施設からの立ち上げ）。このような研究は、製品のライフサイクルの後半で新たな知

識が得られるため、管理戦略を更新するためにも必要になることがある。

資源計画は迅速開発計画の重要な要素である。多くのプロジェクトでは、同じ担当者が次のことを担当する場合がある。

- 進行中の開発活動
- 工場施設の支援
- 承認後の変更管理
- さまざまな保健当局からの要求される情報への交渉および対応を含む、規制当局への提出あるいは提出活動

可能であれば、これらの活動の一部に別のチームを指定する必要がある。さらに、複数の現場（すなわち、臨床現場とビジネスの現場、原薬サイトと製剤サイト）で開発作業が必要になる場合があり、開発チームに追加の制約が課される。

迅速開発の経路は、多くのグローバル地域で十分に定義されていない。ただし、主要な市場で初期のマーケティングアプリケーションが一度でも迅速開発の経路で提出されると、世界のその他の市場は提出を迅速化するように後押しする可能性がある。これにより、グローバルな書類の準備と提出を管理するための資金に追加の圧力がかかる。

完全なライフサイクルアプローチを採用しているチームは、次にあげるような製品の展開戦略の長所と短所を検討することができる。

- 最適化されたプロセスのその後の承認後導入のために、包括的なライフサイクル計画とともに、可能な限り最速の規制経路と製品の発売を使用する。このアプローチは、「第1世代」のプロセスまたは製品の発売につながる可能性があり、製品価格の高騰、消費の増加、非効率的なプロセス、および患者の受容性の低下を潜在的に伴う（例、単一の単位ではなく複数の投与単位、または事前に充填されたシリンジではなくバイアルであったりする）。しかし、非効率性とのトレードオフは、この戦略が品質、安全性、コンプライアンス、または商業製品を一貫して再現可能に生産する製造業者の能力に与える影響が少ないことである。
- 着手開始する初期の市場の数を制限する（例、米国と欧州連合でのみ開始する）。このアプローチにより、残りの市場で申請する前に、承認後の変更を介して、優先する製品、工程、管理などの導入が容易になる。このように、このアプローチは、承認後の変更が適用される際にプロセスバージョン管理を制限することにより、CMC および規制業務の資源負担を軽減し、企業に最適な価値を提供する。

開始場所を選択する際の検討事項には、技術的能力に関する施設の適合性、着手する市場を支援するサプライチェーンでの位置、コンプライアンスと医薬品品質システムのステータス、および資源レベルが含まれる。さらに、臨床現場からビジネス現場への移行への影響を分析しなければならない。この移行に関連する問題は次のとおりである。

- 比較可能性あるいは生物学的同等性(Bioequivalence; BE)研究、安定性研究、プロセスバリデーションアプローチなどの技術的要件
- 規制のハードル
- 変更管理
- 技術支援の必要性

また、チームは選択肢を比較して、同じ規模でより多くの容量を構築し、適切な決定を下してプロセスを規模拡大する必要がある。

3. 管理戦略

管理戦略は ICH Q10 に次のように定義されている [1]。

プロセスの実行と製品の品質を保証する、現在の製品とプロセスの理解から生じ、計画された一連の管理。管理には、原薬および医薬品の材料と組成、施設と機器の動作条件、工程内管理、最終産物の規格、関連する方法とモニタリングと制御の頻度に関するパラメーターと特性を含めることができる。

迅速プログラムの場合、圧縮されたスケジュールにより、スポンサーはプロセスと製品の適切な理解度を高め、規制当局の通常の期待に見合った臨床ロットおよび生産代表ロット双方のバッチの多くを製造するように求められる。したがって、リスク評価とリスク管理に基づき、患者が容認できる基準を満たすためにどのような管理戦略を達成できるかについて、規制当局と合意することが非常に望ましい。スポンサーと当局間のこれらの合意は、特定のプログラムの科学、ならびにスポンサーの製品および生産プロセスに関する予備知識と理解の量に応じて高度に個別化されている。可能であれば、予備知識を活用することは大きな利点がある。

プロセス管理戦略と関連規格

関連する規格を持つプロセス管理戦略を提案または開発するときは、プラットフォームプロセスを可能な限り使用すべきである。それらの使用は、プロセス開発、製品およびプロセス固有の理解、および提案されたプロセスバリデーション戦略をサポートするはずである。逸脱は複雑さをもたらし、プラットフォーム技術を使用する利点を失うため、ICH ガイドラインには可能な限り厳密に従う必要がある。

スポンサーは、高分子産物と低分子産物の許容基準を設定するための様々なアプローチが必要である。低分子の許容基準は、不純物に関する ICH Q6A [2]および ICH Q3 シリーズ[3]のガイドラインに加えて、DNA 反応性(変異原性)の不純物の評価と制御のための ICH M7 [4]および抗がん剤用の ICH S9 [5]に基づいている。高分子の規格は、ICH Q6B を使用

して設定される[6]。

迅速プログラムでは、製造と臨床経験が限られているため、規格を設定することは困難である。Bercu らは、不純物の規格を設定する際に有用な検討事項を公表している[7]。彼らは、製品ライフサイクルの医薬品開発、登録、および承認後の段階における臨床的関連性に基づいた規格設定に使用できるアプローチを提案している。

プロセスの特性評価あるいは検証実験の優先順位付けに焦点を当てるには、品質目標製品プロファイル、CQAs、推定される CPPs、および原材料管理戦略を関連づける管理戦略概要を早期に確立することが役立つ。CQAs を早期に特定し、プロセス稼働性能適格性評価(Process performance qualification; PPQ)および重要な試験に適した分析手法を開発することにより、比較的少ないロットのリスクを軽減し、規制当局との協議における支援となる。管理戦略の進化は、プロセス開発データ、プラットフォームプロセスのパフォーマンスに関する知識、およびリスク評価と提案されたリスク制御と出力の統合によって正当化され、申請の時点で「必須の」コンポーネントと、PPQs に並行して完了する、または承認後でも完了することができるコンポーネントの交渉に役立つ。

主催者が生物学あるいはバイオテクノロジー製品の従来とは異なる検証アプローチに依存している場合、プラットフォームベースの手法とともに、適用可能な細胞ベースの力価アッセイへの早期投資は、プロセスの頑健さに対する信頼を高める。言い換えると、理にかなった受け入れ基準に適した正しい方法を保持することは、プロセス監視が、初回の生物製剤ライセンス申請(Biologics license application; BLA)またはマーケティング許可申請(Marketing authorization application; MAA)に記載された非従来を検証アプローチや非包括的な検証データに関連して推測されるリスクを克服するのに十分に信頼できるものであるという根拠を強化するのに役立つ。

迅速開発プログラムの場合、プロセス管理戦略は、製品固有の限られた製造経験に基づいてほぼ確実に開発され、指定された商業ロット数の後に規格を再評価および調整するための市販後コミットメントを含める必要がある。たとえば、プロセス管理戦略には次のものが含まれる。

- 承認後の最適化が可能な MAA 提出時のリリース、安定性、および工程内管理のための暫定的な規格（すなわち、受け入れ基準および、おそらく分析方法）。
- 保健当局との合意に基づき、承認後に更新される可能性のある予備的な CQAs および CPPs、あるいはその一方の提出書類。
- モニタリングテストまたは増加したサンプリングプランを申請し、その後いくつかのテストを「中止」するか、もしくはテストを減らすことを支持するより多くのデータが利用可能になったときにサンプリングを減らす。たとえば、残留宿主細胞 DNA および宿主細胞タンパク質(Host cell proteins; HCPs)などの一部の属性は、十分なデータによりプロセスがこれらの不純物を除去するのに効率的であることを確認した場合に規格から削除できる。

分析方法の準備

スポンサーは、リスクに基づいたアプローチを採用し、適格性確認キャンペーンの開始前に方法のバリデーションの範囲を決定する必要がある。方法に関連する使用目的とリスク（例えば、公定書の方法、pH あるいは浸透圧などの一般的な方法、または重要な知識と経験が存在するプラットフォーム分析法）によっては、完全なバリデーションは必要ない場合がある。代わりに、意図した目的を達成するための方法の適合性を他の手段で実証することで十分であるかもしれない。ただし、適格性は資格認定キャンペーンのテストを開始する前に完了する必要がある。プラットフォームの分析方法とプロセスを可能な限り使用することは、リスクを最小限に抑え、分析検証のフェーズや規制当局への正当化などの検証アプローチを支援する。

スポンサーは、リスクに基づいたアプローチを採用し、適格性確認キャンペーンの開始前に方法のバリデーションの範囲を決定する必要がある。

製品の CQAs または製品の安全性に関する方法（例えば、汚染のアッセイテスト）を検証し、適格性評価キャンペーンと同時に問題を解決する必要がある。方法の適合性評価およびバリデーション、あるいはその一方のレベルに関連するリスクは、プロセスの理解の評価、および安定性戦略と安定性データパッケージの許容性に関連づけられるべきである。限られた製造と方法の経験に関連するリスクには、より頻繁なサンプリングと強化されたアッセイシステム適合性基準が必要になるかもしれない。すべての場合において、方法検証レポートは承認され、適切な再テストまたはメソッドブリッジング試験が PAI および商用の配布用製品がリリースされる前に完了する必要がある。

迅速プログラムの開発中、スポンサーは、初期のアッセイを潜在的に異なる市販の分析方法に橋渡しする戦略に注意を払わなければならない。初期のバッチから十分なサンプルを保持することが重要である。スポンサーは、この戦略が規格、総合的な分析管理戦略、および試験室での操作に及ぼす潜在的な影響も考慮する必要がある。生物製剤の場合、一般的なアッセイの変更点は、効力のアッセイと HCP アッセイである。プラットフォームアッセイ（すなわち、酵素結合免疫測定法 [Enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA]）は、初期開発の力価の代替として十分である可能性があるが、当局は、登録時には反応のメカニズムを反映した力価アッセイが整っていることを要求している。十分な安定性データを生成するために適切な力価アッセイを早期に開発することは、迅速プログラムの申請を成功させるための鍵である。

生物学的物質の迅速プログラムでは、標準品の戦略を早期に設計し、製品の寿命をカバーする必要がある。一次標準品は、重要な臨床試験での物質を代表するものであり、商業バッチも、また重要な臨床試験の物質を代表するということが保証することが予想される。

ただし、迅速プログラムの場合、重要なバッチは初期の臨床バッチである可能性があり、臨床プロセスの特性評価を提供するのに十分な規模で作成されていないか、長期使用に十分な標準品ではない可能性がある。

標準品は十分に安定している必要があり、動向を監視するための戦略を発展させる必要がある。ロットを一次標準品として指定する戦略には、以下を評価するための基準を備えた適格性あるいは再適格性評価プロトコルが必要である。

- 保存および製造要件
- 動向をモニターするための安定性
- 品質と量の両方の供給継続の維持
- 重要な臨床試験で使用される標準品の代表性を維持するためのロットの連結
- 分析方法の変更（特に、効力のある標準品に対する方法の変更には、ブリッジング試験が必要な場合がある）。

理想的には、一次標準品は、製品の開発およびライフサイクルを通して同じ物質であることが望ましい。二次標準品は、一次標準物質が確立された直後に、定期的な分析試験に準備して使用することが望ましい。

安定性データと有効期間

一部の迅速プログラムでは、開発時間が短縮され、物質の入手可能性が制限されているため、提出時に ICH 要件に準拠するのに十分な安定性データを生成できない場合がある。実用的な有効期間を要求する必要がある。迅速開発製品の場合、適切な規模から得られる長期（リアルタイム）の安定性データが制限されることがある。したがって、商業プロセス（着手材料）および臨床規模のバッチ、あるいはその一方に関する長期安定性データを減らして提出する必要があるかもしれない。提出前に申請書類に含める代表的なバッチからのリアルタイムの安定性データの量と、承認時に付与される可能性のある有効期間について合意するために、保健当局との協議が必要になる場合がある。次のような安定性アプローチが検討できる。

- 代表的なパイロット規模のロットからの安定性データの活用する。
- 有効期間のデータを支持するために、臨床バッチを安定性プログラムに追加する。
- 強制分解と迅速あるいはストレス安定性試験を使用して、安定性プロファイルをモデル化し、理解を深め、臨床、支援および商用資料の比較可能性試験をサポートし、有効期間を予測する。
- 保健当局に定期的な安定性の最新情報を提供する。

経験上、規制当局によって認められる有効期間は、臨床バッチからのサポートデータの量、特定のレビュー担当者の期待、分子の種類、薬のリスクと利点、およびその他の要因によ

って異なることが示されている。製剤のこのようなばらつきは、承認後のサプライチェーンの管理に複雑さを加えるだけである。

原材料

低分子の原薬合成では、内部の利害関係者、規制当局、および必要に応じて第 3 者のサプライヤーが、できるだけ早く合成シーケンスの開始物質(Starting materials; SM)の選択に同意することが非常に重要である。この同意はバリデーション戦略も含んだ GMP 要件を明確にする。SM の選択に関するガイダンスについては、ICH Q11 の原薬の開発と製造（化学物質およびバイオテクノロジーあるいは生物物質）[8]、および ICH Q11 の Q&A [9]で追加の説明を参照とする。ただし、そのガイダンスで指定されたすべての望ましい研究を完了するのに十分な時間がない場合がある。

より厳しいスケジュールは、SM を特定するためのより保守的なアプローチにつながる可能性があり、そのような SM は、ICH 11 の Q&A を使用して提案されるよりもさらに上流に指定される。このアプローチは、プロセスに必要な追加のコストと制御をもたらす可能性がある。保健当局が特定した SM に同意しない場合、緩和戦略が実施される場合があるが（例えば、GMP 条件下での SM 製造での最終ステップの製造）、着手した物資の供給が危険にさらされる可能性がある。

迅速開発により、原材料または中間体の複数のサプライヤを評価および認定する時間、あるいはその一方が制限される場合がある。主要な中間体を単一で調達することは、供給の保証に影響を与える可能性がある。

4. プロセスバリデーション

迅速開発スケジュールの製品の場合、従来のプロセスバリデーション研究（つまり、ホールタイム研究、混合研究、プロセス範囲、最悪の場合のリンク）、およびバッチ製造を提出前に完了するには、時間または材料が不十分な場合がある。低分子の場合は、新薬申請(New drug application; NDA)提出時まで、すべてのケースでバリデーションを完了する必要はない。しかし、高分子（および EU の「非標準」製品）の場合は、原薬と製剤の両方の製造予定場所で少なくとも 3 つのフルスケールバッチを十分に完了していることが最近では要求される。迅速開発プログラムでは、提出前にこれらの大規模な研究を完了することができないため、代替の段階的戦略が採用されている。たとえば、FDA のプロセスバリデーションガイダンス[10]で議論されているように、プロセスバリデーション自体がライフサイクルアプローチを取る必要がある場合、全体的なライフサイクルアプローチが提案できる。このアプローチでは、ステージ 1（プロセス設計）および同様のプロセスからのデータを活用して、初期ステージ 2（プロセス適格性評価）の要件を削減できる。これは、各バッチの品質の追加の保証を提供する頑強なステージ 3（継続的なプロセス検証）のモニタリング計画によってさらにサポートされる。

リスクに基づいたアプローチを採用して、適格性評価キャンペーンが始まる前に使用するプロセスバリデーション戦略を決定する必要がある（つまり、ステージ 1 から収集するプロセス設計あるいは開発データの範囲）。患者の安全性に関するプロセスバリデーションは、患者への発売時には完了してなければならない（例えば、無菌性、ウイルス除去、微生物制御）。柔軟なプロセスバリデーション戦略をサポートする正当な理由には、次のものがある。

- 小規模生産の受け入れ
- 製品の同時リリース
- CQAs および CPPs に影響する要因を研究するためのモデリングおよび「縮小」のプロセス設計

プロセスバリデーションが開始のクリティカルパスにある場合、一部の実験は、プロセス管理戦略の理解にとって他の実験よりも重要であると見なすことができる。たとえば、特定の製品における実証済みの許容範囲の一連の実験（したがって、適用可能な場合は適切な小規模モデルへの依存）の場合、プロセスが所定の許容基準を満たした原薬または医薬品を確実に送達することを実証することがより重要であり、同時プロセスバリデーションの一部として、または継続的なプロセス検証プロトコルの一部として提案される可能性のあるカラム寿命研究を実施することは、それほど重要ではない場合がある。

5. 医薬品品質システムの準備

迅速プログラムには、施設において成熟した製造の医薬品品質システム(pharmaceutical quality system; PQS)へのプロセスの移管を直ちにサポートするための歴史的に予想されたデータがないため、PQS の更新および修正、あるいはその一方が必要になる場合がある。開発チームは、多くの開発 PQS 要件を通常よりも短い時間でナビゲートしながら課題を経験することがよくある。課題はまた、開発チームと運用適格評価組織で予想が異なるという形で生じることもある。このような課題は、迅速プログラムに特有のものではないが、厳しいスケジュールを考えた場合、プロジェクトの成功に大きなリスクをもたらす。たとえば、着手に臨床製造サイトを使用する場合（「従来の」開発では珍しいことだが）、従来の市販の開始施設に期待される品質基準（すなわち、文書化の慣行、逸脱あるいは変更管理）を満たすために PQS のアップグレードが必要になる場合がある。そのような場合には、施設の以前の履歴に応じて、施設がバリデーションバッチを正常に実行できるように配置され、保健当局による検査の準備ができるようにするために、着手サイトと関連する運用のコンプライアンスチームとの早期の会合が必要かもしれない。

また、局所機能と全体機能、または会社と契約製造組織の間で、PQS 要件の解釈が異なる場合がある。そのような違いがプロセスの早い段階で特定されない場合、再作業または他のプロジェクトの遅延が発生する可能性がある。転送チーム、着手現場、およびサプラ

イチェーンの下流部分（例えば、商業充填）が早期に情報交換し、品質とコンプライアンスの基準を調整することが重要である。

PQS の準備を管理する活動の将来計画は、選択された着手サイトが、迅速開発プログラムからの着手の初期段階をサポートするのに必要な敏捷性と手続きを妥協して解決することに精通していないため、非常に役立つ。運用サイトは、より頑強なプロセスに慣れており、変更や逸脱をサポートするためにより多くのデータを持っている場合がある。一方で、臨床現場では、通常の運用の手順に関する PQS 要件の形式に精通していない場合がある。どちらのサイトを選択したとしても、かなりの量の着手後技術変更管理が発生する可能性がある。PQS の俊敏性と形式性のレベルを評価するいくつかの要因は次のとおりである。

- 変更管理を機敏に処理する PQS の機能。積極的な変更管理計画の慎重な計画と設計は、多くの迅速開発プログラムが、たとえば将来的に設計されたプロセス変更に対処するための要件である。これらの提案された変更には、PQS の重要な要素として、成熟した潜在的に柔軟な変更管理システムが必要である。
- 標準操作手順の適合性。
- 文書のレベルと種類の適合性。
- 人員配置レベル。たとえば、通常よりも集中的な調査の増加に対処するためにスタッフが必要になる場合がある。さらに、工程内サンプリングあるいはプロセス監視アクティビティには、標準プロセスよりも多くのリソースが必要になる可能性がある。

品質リスク管理を適用して、PQS 基準に関連する迅速プログラムのリスクを特定および文書化し、受け入れられたリスクを軽減するための適切な管理手段を確保する必要がある。このような評価は、アクティビティとリソースの優先順位付けに使用できる。

6. 規制上の検討事項

開発全体にわたるスポンサーと規制当局間の早期の効果的かつ詳細なコミュニケーションは、より良い情報に基づいた CMC 開発決定を促進し、リスクと利益のプロファイルを共有して理解することで、規制の柔軟性を高める。これらの議論は、ライフサイクルアプローチを検討および開発する際に特に重要である。

高分子プログラムのライフサイクルアプローチが開発されると、比較可能性プロトコルと承認後変更管理プロトコル(post approval change management protocols; PACMP)の使用が検討され、提案される可能性が最も高くなる。低分子プログラムについても同様のアプローチを検討する必要がある。

一部のスポンサーは、ICHQ12、医薬品の製品ライフサイクル管理に関する技術的および規制上の検討事項、ステップ 2 [11]で提案されている製品ライフサイクル管理(product life-cycle management: PLCM)文書の使用についてコンセンサスを得るために当局と話し

合うことが有用であると感じるかもしれない。PLCM の文書は、スポンサーによって提案された PLCM の特定の計画の概要を説明している。

提出の検討事項には、関係書類の内容とグローバルな申請戦略が含まれる。

関係書類の内容

関係書類はレビューを容易にするために簡潔かつ明確に書かれるべきであり、提案された立場と理論的根拠をサポートするために十分に構造化され十分に提示された正当な理由を含むべきである。たとえば、関係書類には、サポートデータとプラットフォームテクノロジーを使用する正当な理由だけでなく、事前の知識を参照するための理論的な根拠の簡単な説明が必要である。CMC のストーリーは完全ではないかもしれないが、論理的に整理され、よく記載されている必要がある。提案されている将来の研究、優先順位付けの理論的根拠、およびレビューに結果を伝える方法も明確に提示する必要がある。たとえば、比較可能性プロトコルや PACMP などの規制プロセスの使用は明確に説明し、規制要求への対応を含める必要がある。管理戦略に対して従来のアプローチが採用されている場合、このアプローチが選択された理由を説明することは有益である。

グローバルなファイリング戦略

グローバルな規制申請戦略は複雑であり、多くの場合、CMC の検討事項により決定されるものではない。臨床データの量や種類、製剤に対する規制当局の熱意、規制当局の国あるいは地域の疾病に対する影響などの問題が影響を及ぼす。迅速開発プログラムが ICH 領域の少なくとも 1 つを対象とすることを考えると、スポンサーは少なくとも最初はその領域の要件を満たすことに集中する可能性がある。

さらに、CMC プログラムがライフサイクル戦略で段階的に実施される可能性が高いことを考えると、当初提案された領域を超えた申請は多くの要因に依存する。たとえば、アプリケーションのタイミングは、初期の領域に提出された補足やバリエーション、CMC データの量、および、まだ発達段階にある CMC プログラムから得られる情報により影響を受ける可能性がある。

7. ケーススタディ

以下のケーススタディで、このシリーズの記事に記載されている重要な検討事項とテーマに関連する特定の課題を克服するためにチームが取ったアプローチを示す。特に、すべてのケーススタディにおいて、チームは、社内の利害関係者によるサポートを確保するためのプロセスがある場合に迅速開発プログラムがよりスムーズに実行されることを観察した。さらに、すべてではないにしても、ほとんどのプログラムは、特に承認後の提出との（これに限定しないが）グローバルな規制の調和の欠如により、重大な規制上の課題に直面したと報告した。この問題は、迅速開発プログラムなどでは、ほとんどすべての場合、ライ

フサイクルアプローチが採用されているため、迅速開発プログラムにとって非常に重要である。

ケーススタディ 1—高分子

ケーススタディ 1 では、スポンサーはさまざまな市場から多くの承認後のコミットメントがあった。課題は以下の通りである。

- 特定の工程内サンプルタイプに対するテストの適格性評価
- 原薬および製剤容器の閉鎖性と浸出性試験の完了
- 工程内保持時間の再検証
- 一定数のロット後の受け入れ基準の再評価（ロットリリース、安定性）
- ローエンドトキシシリカバリー（Low endotoxin recovery）の是正
- より詳細なリスク評価
- 安定性データ

これらの問題を解決するために、スポンサーは必要な作業を実施し、以下について承認後の補遺を慎重に調整する必要があった。

- 改善された方法への変更：約 9 つの市場で補遺が必要であった。他の市場では、最初の MAA が補遺とともに提出された。
- 新しいサイトの追加：約 20 の市場で補遺が提出された。
- 方法移行と最適化されたテスト戦略：ほとんどの市場で補遺が提出された。
- 有効期間の更新

チームはライフサイクルアプローチを使用し、規制当局と事前に同意したうえで、一部の CMC の研究を承認後のコミットメントとして延期し、選択したアプローチのリスクと利点を明確にした。また、スポンサーは、患者への供給を維持するために、承認後の新しい製造サイトを追加するため、サプライチェーンの選択を検討する必要があった。必然的に、有効期間の更新が必要になった。さらに、技術的な課題は、許容基準の設定と low endotoxin recovery の是正の必要性に関連していた。このケースでは、プロセス変更を最小限に抑える戦略が採用され、最初の提出、承認、および患者への供給が容易になった。

ケーススタディ 2—高分子

ケーススタディ 2 では、スポンサーは、新薬の BLA の申請プロセスの迅速化を追求して Breakthrough Therapy Designation(Breakthrough Therapy Designation; BTDD)を使用した。主要な問題には、予想される商業量の低さと、さまざまな医薬品の臨床および商業製造サイトを視野に入れるという課題が含まれていた。後者の課題に関連する問題は次のとおりである。

- これまでのすべての臨床あるいは安定性の経験は、臨床現場に由来した。
- 有効期間の要求は、臨床から商業製造への橋渡しに依存する（プロセスの比較可能性を確保する）。
- 製品を効果的に商品化あるいは配布するには、十分な有効期間が必要である。

これらの課題に対処するために使用されるライフサイクル戦略の重要な側面は次のとおりである。

- 商業サイトで医薬品 PPQ を使用せず、商業サイトでの経験が限られているか、あるいはまったくない（すなわち、臨床または安定性バッチ）BLA を提出する。
- 同じ製造ラインの同じ施設で製造された類似製品の事前知識に大きく依存した検証ライフサイクル戦略を活用する。この戦略には以下が含まれる。
 - 最初の提出時またはレビューサイクル中に提供される 1 つの PPQ バッチ
 - 臨床的あるいは商業的需要により供給の必要性が指示するように、承認後に実行あるいは提供される 2 つ以上の PPQ バッチ
 - 規制当局との調整の保留

このチームは、ライフサイクルアプローチを使用して、商業サイトからの医薬品 PPQ を使用せず、商業サイトの製造経験が少ない BLA を提出することを提案した。プロセスバリデーションとサイト選択戦略は、事前の知識とプラットフォームプロセスの活用に大きく依存している。どちらの場合も、リスクと利益が特定された。このケースでは、最初の提出、承認、および患者への供給を促進するために、プロセス変更を最小化にする戦略も採用された。

ケーススタディ 3—高分子

このケーススタディでは、スポンサーは、BTD を使用した新薬の BLA の申請プロセスの迅速化も追求した。注目すべき課題は、従来とは異なった比較、供給戦略、安定性データ、アッセイの検証および利用、および参照標準を含んでいた。

これらの課題に対処するため、スポンサーは 2–3 か月ごとに FDA と面談し、申請と規制当局の期待との整合性を確保した。1 年以内に事前承認され、次の相互作用と内容が生じた。

- タイプ B：スポンサーは、スポンサーの提案した CMC 戦略および比較可能性のための提案したパッケージに対して FDA の同意を求めた。
- タイプ B：スポンサーは、供給戦略の概要を提供した。
- タイプ A：スポンサーと FDA は、材料 B と材料 B 'の比較可能性戦略とデータについて議論した。確認試験での B 'の使用。および商業資料としての B 'の提出。
- タイプ C：スポンサーは、力価アッセイ、PPQ、HCP アッセイ、標準試料戦略な

どの開発における課題を共有し、BLA を完成する前に戦略に関する FDA の同意を得た。

- 事前 BLA 会議：スポンサーと FDA は、PPQ データの遡及的レビュー、安定性データの更新、有効期間の延長をサポートするデータ的能力など、計画された BLA 提出の CMC 固有の内容と形式について議論した。

さらに、承認後（タイプ C）の会議で、スポンサーは、管理戦略に関する FDA のフィードバックと、提案された分析方法と仕様書変更の申請戦略に関する FDA の同意を求めた。

このケーススタディでは、次のような多くの CMC の問題に対するスポンサーと当局間のコミュニケーションの重要性を強調している。

- サプライチェーンの選択肢
- PPQ 戦略
- 安定性データの提供と有効期間に関する合意

スポンサーの正当化はすべて、事前の知識、プラットフォームプロセス、特定されたリスクと利点を活用し、戦略はむしろライフサイクルアプローチを使用した。このケースでは、最初の提出、承認、患者への供給を容易にするために、プロセスの変更を最小限に抑える戦略も採用された。

ケーススタディ 4—低分子

ケーススタディ 4 には、フェーズ 2 の臨床データ後の低分子の NDA 申請が含まれていた。フェーズ 2 の臨床データ後の提出は、歴史的経験に基づく「典型的な」プログラムよりも 6 年短い可能性があった。

主な課題は次のとおりである。

- フェーズ 1 の用量設定試験後に固体原薬の形態を変更する必要があり、そのため、提案された臨床および商用の錠剤製造プロセスと互換性があり、世界市場で適切な長期の安定性を確保することになる。
- 初期の原薬合成経路は、臨床試験の迅速な登録をサポートするために必要な製造規模に適していなかった。
- フェーズ 2 での錠剤の臨床製剤は、診療所への迅速な参入に適した使用可能な錠剤であったが、商業市場に必要なイメージや強度とは見なされなかった。

これらの課題に対処するために、スポンサーは次の戦略を使用した。

- 予測ツールと錠剤成形性の研究によってサポートされた、固体形態の広範な選別が実行された。2 つの選択肢に絞り込まれた後、最初のフェーズ 1 の形態と提案された市販の形態の間で相対的な生物学的利用能の研究が行われた。相対的な生物学的

利用能が示されたら、フェーズ 2 の臨床製剤と、この選択された市販の形態を使用して、フェーズ 2 の重要な臨床試験を開始した。

- 10 kg から 300 kg 規模の合成経路と製造は、市販の錠剤開発、医薬品有効成分の ICH 安定性試験、市販の医薬品の安定性と BE 試験材料の製造をサポートするために最適化された。
- 市販の錠剤製剤は、フェーズ 2 の臨床試験と並行して開発され、予測バイオ医薬品計算ツールを使用して製剤バリエーションを評価した。提案された市販製剤が極めて重要な臨床試験の臨床製剤と生物学的に同等であることを確認するために、BE 試験が実施された。この研究は、NDA 提出の直前に報告された。市販の製剤は、フェーズ 3 の確認試験で使用された。

このケーススタディには、従来の開発で予想されていたものを超える重大なリスクがあった。

- 別の、より適切な（たとえば、より安定した）形態が開発の後半で見つかった場合、スポンサーは ICH 安定性試験をやり直し、別の BE 試験を実施する必要があった。これらの追加の研究には、大幅な遅延とコストの増加を伴っていた。フェーズ 1 の初期の原薬形態から意図した市販の形態に迅速かつ早期に切り替えることで、重要な研究のための臨床供給品への好ましい原薬形態の早期コミットメントと、市販の錠剤あるいは ICH 安定性プログラムへの組み入れが可能となった。
- 新しい原薬の合成経路の不純物プロファイルは、NDA 提出までにふさわしいものにはならなかった。最適化された原薬の合成経路に新たな不純物が見つかり、以前のバッチに何らかのレベルで存在していたためにそのルートが認定されなかった場合、スポンサーはその不純物を明確にするために一つの毒物学的試験（あるいは複数の試験）を必要とした。
- 提案された市販の錠剤製剤は、フェーズ 2 の臨床製剤と生物学的に同等ではなかった。これにより、発売への供給が遅れ、代替の市販製剤の追加のための BE 試験が必要になる可能性がある。代替の市販製剤には追加の安定性研究とプロセスバリデーションが必要であり、その結果、大幅な遅延、追加コスト、発売のリスクが生じる。臨床の製造施設とプロセスの検証は、さらなる軽減ステップとして検討する必要がある。

このケースでは、会社は潜在的なリスクのレベルを理解するために、熟練した知識のある労働力を配備することができた。人とコンピューターのサポートに関して実質的なリソースのコミットメントにより、スポンサーは最大のリスクを無事に軽減することができた。この戦略は、内部の利害関係者により完全にサポートされた。

興味深いことに、この 4 年間（初めての患者が申請されてから）の開発プログラムに使

用された総資源は、典型的な 7 年間のプログラムに使用された資源に匹敵した。言い換えれば、曲線の下面積は同じだが、迅速プログラムのピークは短時間で高くなった。

このプログラムのすべての側面で、計算機モデル化、シミュレーション、および予測を使用して、重要な決定（形態の選択、原薬合成のスケールアップ、商用錠剤のデザイン、および BE 性能の予測）に伴うリスクを最小限に抑えた。このプログラムには、原薬および製剤開発の活動、あるいはその一方を実施し、リスクを最小限に抑えるために使用される「ホワイトスペース」（臨床決定ポイントを待つために通常使用される時間）という展開がなかった。その結果、主要な開発投資が並行して行われ、「典型的な」プログラムよりもはるかに大きなリスクがあった。これらの投資には、重要な研究のために選択された商業用の固体形態の原薬の臨床供給へのコミットメントを伴う、市販の原薬経路の原材料の購入、フェーズ 1 終了前に選択された原薬経路の ICH 安定性への投資、長期的な結果を予測するための迅速安定性の使用が含まれる。

ケーススタディ 5—低分子

原薬合成のこのケーススタディでは、主な課題として次のものがあつた。

- SM の正当化に関するサプライヤの選択。
- ルート設計と製造ルートを特定するタイミングに関する精製戦略。
- GMP のもとで実施するステップと実施しないステップに関する GMP 戦略。

スポンサーの戦略は次のことに焦点を合わせた。

- 管理戦略が確定する前、およびデータが生成される前に SM を購入するというコミットメント（ICH Q11 で SM を選択および正当化することが推奨されているとおり）。
- 特定の地域の保健当局にとってはリスクが高いと考えられていた SM のかなり積極的な選択。SM の選択は、中間体の製造に必要な技術によって決定されるべきである。
- 厳しいスケジュールに基づいた保守的なアプローチによる、追加の精製ステップ（共通の技術文書に含まれる）の使用。
- ベンダーにおいて、リスクを軽減するために GMP の下で製造される SM の最後の数ステップ。
- バリデーション戦略に追加の手順を含める（バリデーションのために ICHQ7 Q&A を活用する）。

このケーススタディは、SM を選択するための戦略を例示している。このケースでは、適切なプロセスと製品の理解を利用して、さまざまなアプローチのリスクと利点を評価し、規制当局が SM の選択に同意しなかった場合、スポンサーは追加のリスク軽減措置を講じて

プロジェクトへの被害を最小限に抑えた。他の戦略と比較して追加の作業が必要になるこのアプローチは、内部の利害関係者によってサポートされなければならなかった。

ケーススタディ 6—低分子

ケーススタディ 6 もまた、原薬の合成に関することである。注目すべき 3 つの課題は、開発スケジュール（スポンサーは 30%から 50%削減することを求めた）、精製戦略、および最適化であった。

開発スケジュールの迅速化に対処するために、スポンサーは次の戦略を使用した。

- すべての多変数効果を調査するために、大規模かつ限られた時間でのプロセスの限られたデモンストレーションで商業的ルートを選択することは、リスクが高い。
- 商業ルート開発中のプロセス改善の引き延ばし。
- DOE 試験を圧縮し、プロセスの分割化された研究を押し進める。
- 完全な分析開発が完了する前に、重要な臨床研究を実行する。

関連する精製戦略は以下である。

- 時間の制約により、頑健性が低く、リスクの高いプロセスを使用する。
- 完了時に反応を手動で停止（冷却）する。これは、過剰反応により不純物の除去が困難となるため、必要であった。
- 触媒の管理戦略の開発のための比較可能性プロトコルの提出。

最後に、最適化の戦略に関連したものは以下のとおりである。

- 最適な反応触媒を追求することを遅らせる。現在の触媒リガンドは水にとっても感受性がある。
- API キャンペーンの途中での溶媒切り替えによる安定性について、医薬品製造の代表的な API である複数の物質を配置する。
- 反応物質の化学量論をほぼ 1 等量に減らさないことを選択する。
- 余分なリソースを利用して、臨床用品（放棄されるルート）を管理しながら商業ルートを開発し、デュアルキャンペーンを利用して不純物の認定に挑戦する。

このケースでは、原薬合成経路の選択に関するリスクと利点を使用して、適切なプロセス理解を展開し、いくつかの明らかな潜在的なプロセス改善を先送りするために実施する研究を選択した（例えば、触媒の選択）。内部の利害関係者がサポートするアプローチ（例えば、追加リソースの投資など）を使用して、プログラムに冗長性を組み込むこと（例えば、複数の原薬の安定性プログラム）によってリスクと利点を評価した。ライフサイクルアプローチを使用して、スポンサーと当局間のコミュニケーションを通じて触媒の管理戦略を開発した。

ケーススタディ 7—低分子

原薬の固体形態に関するこのケーススタディで、注目すべき課題は、製薬の商業生産のための理想的な固体形態を選択することだった。スポンサーの戦略は次のとおりである。

- 多形のランドスケープに関する知識が限られているなか、固体形態を選択した。
- 低エネルギーの形態が発見された後、選択された形態が確実に得られるように追加の作業を実行する。
- API の結晶化のスケールアップは、プロセスの知識が不完全なため、リスクの高い試みであることを受け入れる。

このケースでは、リスクと利益の分析により、選択された高エネルギーの多形固体形態の規模をサポートするために十分なプロセス理解が開発され、低エネルギーの多形は規模拡大に直面しないと結論に至った。この戦略には、内部の利害関係者からのサポートを必要とした。

ケーススタディ 8—低分子

このケーススタディでは、注目すべき課題は医薬品開発のスケジュールに関係していた。迅速化されたスケジュールをサポートするための戦略には、以下が含まれる。

- 医薬品の最初の市販開始に、同じ臨床製剤と剤形を使用する。
- 提出までの商業ルートに関するブレインストーミングを凝縮する。
- 製品の収率とコストよりもプロセスの信頼性に重点を置く。
- プロセスの最適化を承認後まで延期する。
- 限られた安定性データの提出。
- 単一ソースベンダーの活用。

このケーススタディで、スポンサーは、最初の申請、承認、および患者への供給のために、単一ソースのベンダーで非効率的な医薬品の形態を使用することのリスクと利点を評価した。適切な程度のプロセスと製品の理解が、申請と発売をサポートするために発展し、承認後のプロセス最適化を進めるためにライフサイクルアプローチが使用された。スポンサーと当局間のコミュニケーションは、限られた安定性データの供給に関して彼らが合意したことを保証するために不可欠だった。

ケーススタディ 9—低分子

このケーススタディでは、分析開発に関連するプロセス検証の課題と、少数の本格的な検証ロットの使用に焦点を当てている。スポンサーの戦略は以下のとおりである。

- 優先度の高いテスト方法に焦点を合わせる。

- 適格性確認ロットに対して一部は検証された方法を使用する。
- 商用リリースの前に検証を完遂する。
- 医薬品開発の検証に臨床の API を使用するための受け入れを交渉する。
- プロセスおよび、製品プラットフォームの知識と正当化に基づき構築する。
- 継続的なプロセス検証の原則を活用する。
- 臨床バッチのプロセスデータを利用して、同時検証アプローチを可能にする。

スポンサーは、分析検証アプローチのリスクと利点を評価し、優先度の高い方法に焦点を当てることができた。スポンサーと当局間のコミュニケーション、事前知識とプラットフォームプロセスの活用、ライフサイクルアプローチを使用して、プロセスバリデーション戦略を開発し、継続的なプロセス検証段階と承認後に提出されたデータに裏付けられた臨床の原薬ロットのデータを使用した。

本文以上（図表なし）