

**タイトル：2019 ISPE バイオ医薬品製造会議：  
規制と産業界における実践的課題**

著者: Susan Sandler

(Pharmaceutical Engineering, 2019, Vol 39, No 6, 28-33)

翻訳: 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 橋本 紘幸 (Hiroyuki HASHIMOTO)

2019 年の ISPE バイオ医薬品製造会議の閉会プレナリーで、発表者と FDA の審査官、産業界の専門家が、規制と産業界における重要な課題について議論した。

### 先端医療用品

FDA 生物学的製剤評価研究センター(Center for Biologics Evaluation and Research; CBER)のディレクターであり、医師、医学博士でもある Peter Marks 氏が「**先端医療用品 (Advanced Therapy Medicinal Products ;ATMPs)の製造の重要な役割**」について講演した。ヒト細胞や組織、**そして細胞組織由来の製品 (HCT/Ps)** だけでなく遺伝子治療や異種移植などの製品も認可が必要である。これらの製品の製造工程の管理と、製品の質にかかわる重要な特性を理解することが、臨床利益の還元につながる、と彼は強調した。

臨床試験用の新医薬品(Investigational new drug ; IND)の FDA への申請数の増加からもわかるように、ATMP のマーケットは拡大している、と Mark 氏は述べた。薬剤の有効性は科学的に明らかなものばかりではないため、これらの新規医薬品は規制に関する新たな課題をもたらす。過剰規制になることなく十分な管理を実施するのは困難であり、ある分野 (3D 細胞プリンターなど) では広範囲な規制の前例が不足している。

ATMPs は臨床の市場開発の課題も提示する、と Mark 氏は述べた。極少数の集団を対象とした製品では、対象患者が個別治療の製造地域から地理的に分散していることや、長期間の安全性と有効性の確保が必要となることなどが主な課題である。

ATMPs の製造上の課題として、多くの製品が生物の組織を基にしており、容易にその物の性質を評価できないかもしれないことがある。そして、これらはまた周囲の温度や細菌の汚染の影響を受けやすく、製造施設や製造工程の複雑さは比較的高くなる。

FDA はガイダンス文書を提供したり、管理上の負担を軽減することにより、細胞療法や遺伝子治療の開発を促進させる手助けをしている。また、FDA は臨床開発のイニシアチブや基準、製造のイニシアチブもサポートしている。2018 年 7 月からの細胞療法および遺伝子治療のガイダンスの草案は

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics-guidances/cellular-gene-therapy-guidances>

において閲覧できる。

FDA の検討を促進するプログラムも有用である。Mark 氏は、製品開発や審査を促進するための再生医療先端治療(Regenerative Medicine Advanced Therapy; RMAT) の指定について説明した。これはある種の細胞療法や治療用組織工学製品、ヒト細胞やヒト組織からなる製品、遺伝子組み換え細胞療法や永続的な効果を持った遺伝子治療などのコンビネーションプロダクトに適用される。RMAT 指定を得るには、製品が重篤で生命を脅かす様な疾患や状態を対象とする必要があり、なおかつ暫定的な臨床のエビデンスによってその製品がアンメットメディカルニーズを満たす潜在性を示さなければならない。FDA は RMAT 指定の申請に対して 60 日以内に返答し、指定を受けた製品は適宜、先駆け審査や迅速承認の対象となる。

スポンサーは臨床のエビデンスおよび研究、患者レジストリ、もしくは電子診療記録や合意の上収集された大規模な確認データセット、あるいは承認前から前述の治療を受けていた患者の承認後全数モニタリングなどのリアルワールドエビデンスでのほかのリソースによって承認後要件を満たすことができる。

2019年5月1日の時点で、100の申請のうち34の製品にRMAT 指定が付与されている、と Marks 氏は言う。そのうち多くは細胞療法や細胞由来の遺伝子療法である。

INTERACT (The INitial Targeted Engagement for Regulatory Advice on CBER ProduCTs )プログラムは、規制当局とスポンサーの早期の交流をさらに促し、前臨床や製造、臨床の開発計画に関わる pre-pre-IND 会議のプロセスに取って代わるものである。

製造のクローズドシステムは解決策になりそうだ、と Marks 氏は述べる。クローズドシステムはより効率的な技術移転を促進することができ、その結果、ヒトに対して初めて投与する (first-in-human) 試験を開始する際に必要となる前臨床評価を合理化し、アカデミックな発明家が技術をより利用しやすくし、研究者や産業にとって資産の価値を高めることができる。潜在的な課題として、ベクターに関する同意、ベクターやプロトコル開発に必要な事前作業、ベクターとプロトコルの流通などがある。

### 生物学的製剤承認申請の改変

Lachman Consultant Services, Inc.のバイオテクノロジー担当副社長であり、医学博士でもある Keith Webber 氏が「ルート 361 からルート 351 へのナビゲーション」について講演した。このタイトルは公衆衛生法(Public Health Service Act; PHSA) のセクション 361 からセクション 351 への変遷を示している。PHSA セクション 361 は、海外からアメリカ合衆国またはその州への伝染性疾患の伝来や伝染、蔓延を防ぐために定められ、Section 351 は特にバイオ医薬品の規制を扱っている。

新しい様式の導入によって それらがセクション 361 によってのみ規制されているのか、もしくは追加の認可が必要となるのかという疑問が浮かび上がった。セクション 361 のすべての基準には合致しない HCT/Ps は、その法律下のみで規制されているわけではな

い。バイオ医薬品でもあるこれらの薬剤を市場に出すために、妥当な生物学的製剤の認可が求められている。

2017年11月17日にFDAから発行されたガイダンスは、2020年11月17日までの3年間における規制の裁量を規定している。その日以降は、医薬品として指定された製品を流通させるためにはINDや承認済みの生物学的製剤の承認申請（biologics license application; BLA）が必要となる。

Section 361の順守は多くの活動に影響を与えた。これはサイト登録、製品の一覧表の作成、設備設計の評価、効力検定、さらに試験方法や今後必要となる構成成分の許容基準、製造過程の管理およびロットリリースなどを含む、とWebber氏は概説した。CBERのINTERACTプログラムはこのプロセスを通じてアドバイスを提供してくれる。

### パネルディスカッション

会議は産業者側と規制当局側のディスカッションで締めくくられた。参加者は以下の通りである：

- ・ Jeffrey Baker 氏、医学博士、FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) の Office of Biotechnology Products ディレクター代理
- ・ Peter Marks 氏、医師、医学博士、FDA CBER ディレクター
- ・ John McShane 氏、業務執行社員、Validant
- ・ Richard O. Snyder 氏、医学博士、Thermo Fisher Scientific 社 Pharma Services, 科学技術担当副社長
- ・ Keith Webber 氏、医学博士、Lachman Consultant Services バイオテクノロジー担当副社長
- ・ David Doleski 氏、サノフィ社 生物学的製剤品質部門コンプライアンス責任者（議長）

多くの製品が世に出回っています。劇的に増加する申請件数に対して、FDA はどのように対応する予定なのでしょう。

Marks 氏「人員を増やしています。しかし、誰もが同時に人員を増やそうとしていることが、少し課題になっています。あるスタッフが本当の意味でフィードバックを出来る様になるには、FDA に数年は所属し、訓練を受ける必要があります。独立してレビューすることでさえ1年ないし2年はかかります。INTERACT 技術チーム会議(CDER クリティカルパス会議と同様の新しい会議)のような新しいタイプの会議は有用です。しかし、スタッフの数が十分でないと、計画を立てるのに長い時間を費やしてしまうのです。我々は最善を尽くし、業界に共感していただけることを願っています」。

一枚のスライド[RMAT 申請]で、申請者数が比較的顕著に減少していることを示していました。つまり 56%の減少ですが、一般的な理由についてコメントしてください。

「2つの主要な分野で申請数が減少しています」、と Marks 氏は答えた。「時々、非常に興奮しながら、ほとんどエビデンスが見当たらないような指定を求めてくる人に出くわします。エビデンスがなくても、それらに一貫性があることが明白であれば、我々は少数の患者に基づいた指定を与えられます」。しかし、一貫性がなければ指定は与えられません。仮にスポンサーがより多くのデータをもって戻ってくるなら、それらの申請は承認される可能性があるでしょう。

2つ目に、申請が拒否されるというあまり一般的ではない理由としては、「欧州で作られる製品の様に、人々が将来生産しようとしている製品の臨床データを提出する、ということ。もし製品を作っていないのなら、欧州で得られたデータと同じ結果が得られるのかわかりません。データは使用を予定としている製品からのものでなくてはならないからです。欧州の製品を輸入すること自体は問題ではありません。それは画期的治療の指定とあまり違いはないのです」。

「すぐにでも市場に参入したいが、従来のプラットフォームや分析のために実際に苦心しているクライアントをしばしば見かけます」。

AI（人工知能）に基づいたデータ解析の申請についてですが、特に管理戦略、検定、技術移転、スケールアップ、および検証に関する FDA のスタンスは如何なものでしょうか。FDA から AI に関するガイドラインは発行されているのでしょうか。

AI「は現実であり、今ここに存在しています」と Baker 氏は言った。「これは SF ではありません。課題の一つは、ある種の最先端技術を用いることで、多くの場合、独自のマテリアルを生み、そのため多くの学習を共有させることが難しくなることです」。しかし、Baker 氏は、良いニュースも共有してくれた。「世界の規制当局はモデルシステムを用いることでより快適なものになります。非常に効果的なモデルは極めて良い予測をしてくれます。例えば、ネステッドモデルは情報空間での予測を可能にしてくれます。概念的には、それらを用いると非常に楽なのです。課題は、モデルが実際に十分な情報に基づいた判断を下していることを証明することなのです」。

「AI に関する別の課題としては、品質管理（quality management; QM）システムがあることです。これらは、多くの場合、合格あるいは不合格で設定されています。しかし、これらは FDA の関与するところではありません」と Baker 氏は付け加えた。「このシステムを何のために使うつもりですか」と彼は尋ねた。「プロセス管理にですか。再現可能で予想通りのアウトカムにですか。もしあなたが継続的な改善やプラットフォームの開発に QM システムを使うとしたら、このシステムをどのように使い分けるのですか。これは意思決定を行うためのツールです。どのような決定を下していますか。高品質の決定は、高品質の情報から生まれます。これが最先端技術なのです」。

Marks 氏は、「キメラ抗原受容体 T 細胞免疫療法を扱うために、FDA が最近 Friends of

Cancer Research と会合を開き、重要な品質特性について議論し、AI がこれらの特性を同定するために使用された場合のアウトカムを仮定しています」と付け加えた。「彼らは生産者からのデータの提供を促進する様な規定を作り上げるために努力していますが、重要な品質特性についての情報は製造において厳重に保護されている傾向があります」。彼は FDA 内での 2 つの見方について強調した。「AI は誰にも理解できないし、大きな混乱を招くものかもしれません」という見方を信じる者もいれば、「他の者が、AI は非常に強力であると言うので、何かを理解することができます」と反対の見方をする者もいると。

**臨床材料の開発において、非常に少ない患者集団から商業生産に飛躍させるにはどうしたらよいのですか。**

この課題に小企業と共に尽力している McShane 氏は答えた。「画期的治療や RMAT の指定を得ると、信じられないほどペースが向上するのです。多くの企業にはその時点では品質管理部門すらないかもしれません。しかし、彼らは 18 カ月以内に商用の品質管理システムが必要であることを知るので。私の多くのクライアントにとって、品質は後回しになっており、遅れを取り戻すのは骨の折れる作業です。どの企業も、データの整合性の問題や、ICH ガイドラインに則っていないこと、調査や変更管理を完了できないために市場に参入できない会社になりたくないのです。すべての企業に開発計画を持つことを提案します。企業は、品質管理システムや、またいつ特定の部門に設置するのが適切かを検討するための品質計画を立てるべきなのです。そうすればずっと先に進めるでしょう」。

Snyder 氏は「そこで実績のある契約開発および製造組織 (contract development and manufacturing organization; CDMO) と協働することが有益になる場合があります。我々がよく遭遇する課題は、大学に技術を導入してライセンスを取得し、概念実証を行い、すぐにでも市場に参入したいにも関わらず、従来のプラットフォームや分析のために苦心しているクライアントの存在です。また、切り替え費用が極端に高いこともです」と付け加えた。

Webber 氏は「初期の R&D 文化から初期の医薬品製造の文化への移行において、QM システムを持つことは非常に大きな課題です。これは長年の課題であり、将来的に多数の患者に対応するためのスケールアウトなのです」と同意した。彼は、この会議で基準の開発について話し、「その領域は長期にわたって開発に大きく貢献するだろう」と強く言及した。

**BLA への転換の重要性、つまりどれほどの製品で転換が適用なのか、あるいは変換が必要なのでしょうか。これまでにどのような発展がありましたか。**

Baker 氏からその数は語られなかった。しかし、彼は「その数は課題の規模と比べるとそれほど多くはありません。移行製品は、最新の分析を用いて継続的な改善と安定化に専心してきた企業によって長い間市場に出回っていたものであり、行政の課題となるでしょう」と強調した。

さらに彼は言う。「皆さんが考えられているよりもその規模は広いのです。製品や技術の受託責務、そして技術の受託責務への専心がここ 20 年から 25 年の間見られてきています。我々は BLA というステッキで人々の頭を殴るような仕事をしているのではないのです」。一方、スポンサーは「現在の状況を維持し、21 世紀の技術が期待の的であることを理解するべきでしょう」。「チームはこの『BLA への変換』に非常に熱心に働きかけています。私は少し驚きました。多くの産業契約を予想していました。しかし、予想したほどの契約は見受けられません。これは、要件が医療費負担適正化法(Affordable Care Act; ACA) の一部であったためかもしれません。このため人々は何が起こるのか様子を伺っていたのかもしれません」と彼は続けた。

そのあとに続いた移行プロセスに対する返答として Baker 氏は言った。「バイオテクノロジーの規模が小さかったころは、『バイオテクノロジー』と呼ばれる多くの製品が新薬承認申請(new drug applications; NDAs)として承認され、多くは BLAs として承認されていました。この領域は拡大してきたのです」。

「そして、ACA の規定により生物学的製剤の定義が修正され、タンパク質製剤は生物学的製剤であると記載されました。FDA はその後、タンパク質の定義について法的解釈を規定しています。この解釈のもとでは、NDAs として承認されたタンパク質製剤は BLAs であるとみなされています。」と Baker 氏は言った。「これらは移行製品です。インスリンは古典的な例として挙げられますが、その他多くの製品が影響を受けているのです。現在は何が CDER の審査の範囲で、何が CBER の取り締まる範囲かがわかりやすくなっています」と彼は説明した。「この 2 つのアプローチには違いがあります。一方は分子製剤の審査を含み、もう一方は製造資格の認可を含んでいます」。

「CDER はいくつかの生物学的製剤を規制しており、他の多くは CBER の権限下にあります」と Doleski 氏は言った。「この移行からもわかるように、これらの製品に対する FDA 内の組織の責任はおそらく変化していくでしょう」。

Baker 氏は以下の様に説明した。「我々はこれらすべての移行製品を CDER の所管する低分子側から移行させています。補遺、査察、継続的な改善機会もです。それらはすでにバイオテクノロジー製品局 (the Office of Biotechnology Products) に移行済みです。我々はすべての審査官に確認しました。多くの企業は新たな審査官との非公式のミーティングの機会や、いくつかのサイトを訪れる機会を与えられていました。ポジティブで情報に富んだミーティングがいくつもあり、個々の決定とは別にディスカッションも見られました。生物作用能や施設の問題とはかなり異なったタイプのディスカッションもありました。これらはポジティブにとらえるべきことでしょう。私はこれが大きなニュースであるとは思っていません」。

プロセス性能の適格性確認 (process performance qualification; PPQ) バッチについて、たった一回のエンジニアリングの実行でディスカッションすることは可能でしょうか。

Baker氏は言った。「BLAの提出とプロセスバリデーションプログラムは、鑑識ではなく弁護の訓練のようなものです。鑑識でそれらに着手するグループは意図的だが、現在のパラダイムの中では機能していません。皆さんは高分子のバイオテクノロジー製品を推奨し、患者への信頼性が高く一貫性のある薬剤供給を維持できると主張しているのです。エンジニアリングの実行は、企業ごとに異なることを意味し、品質管理外あるいはプロトコルから離れたところで起こります。それらはQMシステムが機能しており、なすべきことをしているという仮定のもとでは裏付けとなるエビデンスになります」。彼は、「エンジニアリングの実行回数、プロセス検証（process verification; PV）の実行回数、および継続的なバリデーション範囲はすべてその議論の一部であります」と説明した。「専門の科学者やエンジニアは、サイトが機能するための準備をしていく事例を作り出す責任があります。優れた開発、技術移転、PPQ、検証済みの状態の維持、これらすべてが事例を作り出るので」と彼は言った。

McShane氏は、「FDAの2011バリデーションガイダンスに従い、PVは開発から始まります。これにはエンジニアリングの実行やPPQバッチの完了を含み、継続的なプロセス検証（continuous process verification; CPV）プログラムを続けます」と付け足した。

Baker氏は言った。「あなたがたは実験ではなくプロトコルに従って作業しています。プロトコルは『成功がどのようなものであるか』を述べています。もし君が、プロセスがどのように機能するかを見るために実験をするなら、それが開発なのです。もしあなたがたが、プロセスを検証したとするのなら、それはもともと予想していた影響を患者に与える高水準の保証を提供していることになります」。

McShane氏は続けた。「FDAガイダンスには統計を用いるように記載されています。PPQバッチの後に継続的なプロセス検証を開始し、それを絶えず実行させなければなりません。多くの企業がCPVの立ち上げとその実行に苦心しているのです」。「究極的には、その製品の製造を通じた信頼性こそが大切であり、CPVがそれを支持しているのです」と彼は説明した。

本文以上