

タイトル：持続可能な医薬品を推進するための新しい規制アプローチ

著者： Per Niklasson and Greg Carr

(Pharmaceutical Engineering, 2023, Vol. 43 No. 2, 37–42)

翻訳： 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 名前 森 光宏 (Mitsuhiro MORI)

医薬品業界全体に変革をもたらすためには、医薬品を評価する際に品質、有効性、安全性とともに持続可能性を加味することが必要である。本記事では持続可能な包装タイプや有効期間の延長を対象とした 2 つの事例研究をレビューした。薬剤開発プログラムの加速を通して満たされていない医療ニーズへの取り組みの推進には、承認後の持続可能な変更が常に必要となる。ここでは、現行の規制が持続可能な未来に適しうるかについて議論する。

数十年にわたり、医薬品業界は、様々な一般的な病気や希少な病気に対して、研究、開発、製造によって患者の生活を変えるために取り組んできており、これは今後も継続される[1]。現在、持続可能性という新たな焦点が存在する。医薬品の製造に関連する持続可能性主導のイニシアチブの実装には、化学、製造、および管理 (Chemistry, Manufacturing and Control; CMC) の規制の観点から多くの課題が存在する。規制手続きやデータ要件は、新製品の開発時に持続可能性を組み込むことと比べて、既に市場に投入された製品の持続可能性の改善を非常に複雑にしている。

医薬品業界は、環境リスクの低減、環境に配慮した製造技術、リサイクル可能な配送システムおよび包装といった既存の医薬品の持続可能性プロファイルを改善し、新しい医薬品にも持続可能性を設計する方法について、ますます問われるようになってきている[2]。医薬品業界が世界経済に大きく貢献し、多くの人々の生活に影響を与えているため[3]、持続可能な取り組みに高い優先順位をつけることが期待されている。

持続可能性を製品に取り込むための革新的なソリューションを提供するために、業界は ICH Q12 で説明されるようなリスクベースの科学的アプローチによる持続可能性イニシアチブのより迅速な実装を可能とすることへの世界中の規制当局からの協力的な支援および世界中の規制当局間で調和の推進を必要とする[4]。世界中の規制当局は、医薬品を品質、有効性、安全性の観点から評価している。業界全体に変革を推進するために、持続可能性はこれらと並行して含まれる必要がある。

この記事では、実際の経験に基づく 2 つの事例研究を用いて、医薬品業界が環境への影響を最小限に抑えつつ、持続可能な医薬品を開発・製造するために必要なことを、CMC の規制の観点から提供する。

事例研究 1： 包装材料

最初の事例研究は、より持続可能な包装材料の開発と包装材料のサイズの縮小についての検討である。業界は、新しい医薬品の開発に持続可能性を取り込むために、膨大な労力を費やしている。しかし、これらの持続可能性を重視したオプションが、患者のために新製品を発売するためのタイムラインを満たすために開発されなかったり、利用できなかったりした場合、何が起こるだろうか？また、長年にわたって市場で販売され、今後も販売され続ける意図がある既存の医薬品に対するますます強まっている持続可能性プロファイルの改善推進への要望についてはどうだろうか？

薬の包装を例にする。一次包装と二次包装の変更は、以下のような一連の持続可能性に関する理由をもとに検討される可能性がある。

- 一次包装の規格サイズを減少させることで、材料の消費と廃棄が減少する
- 一次包装の規格サイズを減少させることで、二次包装においてにさらに材料を節約する
- 二次包装の規格サイズを減少させることで、配送効率が向上する
- 一次包装及び二次包装において、より環境にやさしい、又はリサイクル可能な材料を使用する方向へ進む

新薬の開発プログラムの一環として、製薬企業は開発プログラム中に持続可能なパッケージングソリューションを構築し、その使用をサポートするデータを登録までに利用できるようにする責任がある。これにより、望ましい包装で新しい薬を発売し、持続可能性の目標を達成することを導く。実際のデータ要件はその医薬品に依存する。しかし、これは一般的に、提案された市販品の包装にある程度のリアルタイムの安定性データがあることと同じであり、登録時に付与される有効期限は、表 1 に例示されているように、利用可能なリアルタイムデータの長さに依存する。登録当初は、新製品がブランドの成長、グローバル化、新しい適応症の導入に伴う供給最大化のための投資などを経ていないため、サプライチェーンが既存の市販品よりも単純である場合が多いことは注目に値する。

市販化された医薬品については、同様な開発及び持続可能な包装材料への変更は著しく困難である。これは、主に必要な承認後の規制上の措置、サポートするデータ要件における調和の欠如、および異なる市場で認められる承認時間のばらつきに起因する。世界中に供給される既存の医薬品については、サプライチェーンの複雑さとそれが規制上のデータ要件に与える影響により困難度はさらに増す。図 1 は、単一の医薬品有効成分（Active Pharmaceutical Ingredient; API）製造工場、単一の調整、および包装工場から構成される理想化された単純な直線状のサプライチェーンに基づく規制当局の期待の状況を描写したものである。

現実には、市販製品サプライチェーンは、各段階における複数の結節点、ブランドの成長推進、患者への医薬品供給を加速する必要性、また、新しい製品が特定の単位操作に必要な

な専門機器を必要としたり、それらが特定の場所でしか利用できないことなどにより、ますます複雑になっている。

この持続可能な包装材料の例に示されているように、これらの複雑な市販品サプライチェーンの結果、商業空間における承認後の変更をサポートするデータ要件が膨大に増えている。表 1 は、複数の含量と包装工場を持つグローバル製品の例を示す。例えば包装工場固有の安定性試験や登録サンプルといった市場における規制要件が異なるため、データの取得や長期にわたる変更規制手続きの両方から、このような変更をサポートするために必要なデータ量は大きく、安定性データを得るために大幅な投資を必要とし、実施に相当な時間を要する。

これは世界中の規制当局が科学的アプローチを認識し、要求されるデータパッケージは、単にデータを作成することを要求するのではなく、科学的・技術的根拠に基づいていることが必要であることの一例である。たとえば、同等または優れた代替包装材料を導入する場合、既存の包装工場から追加の工場特有の安定性データを追加で得る科学的必要性はない。

この規制手続きの期間やデータ要件の両方における規制の調和の欠如は、市販医薬品に持続可能性推進の改善を導入する複雑さを著しく増大させ、これは業界にとって障壁を生む。すべての市場に適用可能な単一のデータパッケージのような承認期間および要件の世界的な調和は、より迅速な実装をもたらし、業界が実装することをより達成可能とすることを導く可能性がある。

前述したように、製薬会社は製品開発中に持続可能なパッケージングソリューションを開発し、商業的な発売を準備する責任がある。しかしながら、市販化された製品に関しては、持続可能な包装材料への切り替えが医薬品製造業者にとって実現可能で魅力的な選択肢となるように、規制当局が規制手続きとデータ要件を調和させる必要がある。妥当な科学的理由に基づく不必要なデータ要件を排除することで、コストと時間の投資が削減される可能性があり、これによってより迅速な実装を導く可能性がある。

2022 年 11 月、すべての包装のリサイクル可能性の要件に関する、EU 全体の新しいルールが提案された[5]。この提案によると、すべての包装は 2030 年 1 月 1 日までにリサイクルに適した設計とし、2035 年 1 月 1 日までに全体としてリサイクルされるようになるべきとしている。ただし、医療用医薬品の一次包装（医薬品と直接接触するもの）については、2035 年 1 月 1 日まで適用除外が提案されている。この提案には、一次包装用のプラスチック包装のリサイクル品の最低含有量の義務からの除外、および医薬品の品質を維持するための特定の要件に準拠しなければならない場合の外部包装の義務からの除外が含まれる。この除外は、人々の健康保護と、医薬品の安定供給および安全性に対するリスクを回避するために正当化される。

事例研究 2： ライフサイクルを通しての有効期間の延長

有効期間延長のコンセプトは製品ライフサイクルを通して異なった形で適用される。なぜ多くの市場で市販製品の事前に承認のための申請が必要なのに、臨床試験用製剤には同じ市場でも提出が不要なのだろうか？ リスクベースアプローチによる世界的な調和が必要である。リアルタイムの安定性データは常に保健当局によって審査される必要があるだろうか？ それとも、企業内の評価でも適切な場合があるだろうか？

より長い有効期間は一連の持続可能性推進の理由により考慮される可能性がある。例えば：

- 企業内評価により、製品の品質、安全性、有効性が確認可能であるという条件で、保健当局の事前承認を必要とせず、新製品の有効期間を延長することで、短い有効期間に起因する廃棄物や不必要な製品破棄を減らす
- 大量の製品を一度の出荷で市場に送ることができれば、市場への補充回数を減らし、輸送による二酸化炭素排出量を低減することが可能となる；特に、75%の残存有効期間が通関手続きに必要な市場においてこの点は重要となる

臨床試験用製剤

製剤開発

臨床開発プログラムで試験される原薬は、製剤として投与されなければならない。この製剤は、臨床開発プログラムの間に変更される。初期の臨床段階（第1相および第2A相）では、シンプルではあるが患者には取り扱いやにくい製剤が用いられる。一つの例は、凍結状態で保存される経口の溶液または懸濁液である。製剤は臨床試験参加者に投与される前に、解凍され、希釈され、投与用の容器に分注されなければならない。投与はその病院の薬局の支援の下に通常病院で行われる。

後期の臨床段階（第2B相および第3相）では、患者には取り扱いやすいが、複雑な製剤が開発される。一つの例は、機能性コーティングによる放出改良型経口錠剤である。その錠剤は、臨床試験のスポンサーによって一次包装および二次包装される。投与は通常自宅で行われ、薬局の関与はない。

有効期間

新しい製剤、例えばある錠剤、の場合、原薬の安定性プロファイルと製剤の利用可能な安定性データに基づいて有効期間と保存条件が決定される必要がある。もし、安定性データの量が限られている場合、有効期間は短くなる。

早期臨床段階から後期臨床段階へ開発プロジェクトが進行し、処方切り替わると、新しい処方の短い保存期間が問題となってくる。後期臨床試験の期間に適した保存期間を確保するための安定性データを得るための時間が不十分である。この問題を解決するためには2つの選択肢が存在する。

- より多くの安定性データが利用可能になるにつれ、すでに製造された製剤の有効期間を延長する。これは最初の臨床試験申請時に申し入れる必要があり、一部の国では承認された臨床試験申請の修正として対処する必要がある。
- 既に製造された製剤を廃棄し、新たな製剤を製造する。これは、天然資源を最善の方法で利用する持続可能性と矛盾する。

持続可能性を考慮すると、特に安定性データが既存の製剤が継続して安全に使用できることを示す場合には、現行製剤の廃棄や、新たな製剤の製造は優先事項から排除される必要がある。表 2 に示すように、例えば、最初の臨床試験申請の一部として有効期間延長計画を用意することにより、多くの市場において事前の承認手続きを省いて有効期間を延長することができるなど、取り組みを導く機会は存在する。

EU では、安定性試験が臨床研究の期間中を通して並行して実施される場合、外挿が行われる場合がある [6]。外挿は、既知のデータセットを将来のデータに関する情報の推測に用いる手法である [7]。

重要な変更の提出を伴わない未来の有効期間の延長に関するいかなる提案も臨床試験申請書に記載される必要がある。予定される最大の有効期間をカバーする安定性試験計画書、いかなる好ましくない結果も審査当局に報告することを確認する宣言、および有効期間延長計画は提供される必要がある。有効期間延長計画の一例を表 3 に示す。

これは、リスクベースの科学的な手法（即ち、有効期間延長計画）により、臨床試験用製剤の持続可能性イニシアチブ（即ち、既に製造された製剤の有効期間の延長）をより迅速に実施することを奨励する国が存在することを示す。もしより多くの市場がこのようなアプローチを取れば、持続可能性が改善される可能性がある。

市販製剤

新しい製品の上市

新規の製造販売承認申請提出時点で必要最低限のデータは、市販製品を代表するバッチに対して、長期保存試験における 12 ヶ月、および加速試験における 6 ヶ月の成績である [8]。理想的な状況では、市販される製剤の処方第 3 相臨床試験で使用されたものと同じであり、承認審査期間中に追加のリアルタイム安定性データを提出して承認時により長い有効期間を正当化することが可能かもしれない。しかしながら、この与えられた有効期間は、患者への持続的な供給を確保するために、供給チェーンのニーズを常に満たすには十分ではなく、さらなるリアルタイムデータが利用可能になるにつれ、承認後の規制の更新によって有効期間が延長される。

包装工場

世界的に市場展開される製品では、異なる地理的な場所にある複数の包装工場を使用す

ることは珍しくない。例えば包装工場固有の安定性データなど、規制上のデータ要件における市場の違いは、安定性データをプライチェーンの中の各包装工場において得る必要があるため、有効期間に必要なデータに影響を及ぼし（事例研究 1 で示す通り）、それゆえ、得なければならないデータのコストと量が大幅に増加する。もし市場が要件を調和し、科学的小および技術的な根拠を認めるならば、追加のデータを得る必要性は回避できる可能性がある。

市販製品の有効期間延長

臨床試験用製剤と同様に、市販製品の有効期間を延長するために、安定性研究のデータは、承認された有効期間終了時点の規格を引き続き満たしていることを示すことが必須である。既存のデータの外挿は市販製品でも利用可能であるものの、多くの市場はこれを認識せず、リアルタイムのデータの提供を要求する。市販製品における大きな違いは、ほとんどの市場では新しい有効期間の実装の前に、規制当局への申請が行われ、承認される必要があることである。Egal と Lombardi は、医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ICH)、医薬品査察協定および医薬品査察共同スキーム (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme; PIC/S)、および世界保健機関 (World Health Organization; WHO) の加盟国における医薬品の有効期間延長に関する現行の規制報告カテゴリーをまとめている [9]。63 カ国のうち、たった 3 カ国だけが、保健当局に通知する以前に有効期間延長の実装を許可している。

事例研究 1 と同様に、データ要件や規制手続きの種類の両者に関して、世界的な規制の調和がないことが認められる。包装工場固有の安定性データの必要性は、科学的アプローチの認識において世界的な規制の一貫性がないことを示しており、これらのすべてが業界にとってこのような持続可能性の変化を実装する際の障壁となっていることを改めて示すものである。

本事例研究において、リアルタイムの安定性データに基づく比較的単純な変更であるはずのものにおいても、同じ市場における臨床試験製剤および市販製品の規制環境の調和がないことが明白である。もし市販製品におけるが臨床試験製剤と同様のアプローチを採用すれば、このような持続可能性の変化の実装が加速される可能性がある。

医薬品品質システム (Pharmaceutical Quality System; PQS) は、品質に関して製薬企業を指導し管理するために使用される管理システムである。ICH Q10 [10] は効果的な PQS の一つのモデルを説明するもので、それは国際標準化機構 (International Organization for Standards; ISO) の品質概念に基づき、該当する製造実践規範 (Good Manufacturing Practice; GMP) の規制を含み、ICH Q8 (製剤開発に関するガイドライン) および ICH Q9 (品質リスクマネジメントに関するガイドライン) を補完する [11, 12]。PQS は製品のライフサイクル全体で実装可能であり、革新と持続的な改善を導くことができるものである。

有効期間延長などの承認後の変更においては、提案された変更の適合性を証明するためにデータを得る場合、企業が PQS の範囲内での実施を管理することが可能で、規制当局の事前承認を求めないようすべきである。これは臨床試験製剤と市販製品の両方の環境に適用可能で、持続可能性主導の利益の迅速な実装を促進する可能性がある。このような承認後の変更の管理について、PQS のみで管理することに疑問を呈している Egal および Lombardi [9]の論文が参照される。

結論

現行の規制は持続可能な未来に適するだろうか？業界全体の変化を可能とするために、持続可能性は医薬品の評価において品質、有効性、安全性と並んで考慮される必要がある。承認後の変更がどのように取り扱われるかに関する 2 つの改定が、効果的な PQS と組み合わせられるという前提で、持続可能性の変化を大幅に促進する可能性がある。

- より持続可能な包装形式のために、データの要件は包装工場固有のデータの必要性を取り除くように変更される必要がある。
- 有効期間を延長するために、規制手続きは実施後に通知することを許容するよう変更される必要がある。

しかしながら、規制要件として持続可能性を組み込むことは法的な対応が必要な可能性があり、また、多くの国では規制当局だけでは単独で決定できるものではない可能性がある。これは実施するまでに多くの年月を要する可能性があることを意味する。

提示された 2 つの事例研究は、規制の影響がある医薬品業界内での持続可能性推進の実施に適用可能な一般的なテーマを提供する。業界が将来の患者のニーズに応えるために革新的かつ持続可能な医薬品を開発することに邁進し、また、市場に出ている製品の環境への影響をできるだけ早く削減するため、調和とリスクといった 2 つの主要な分野において世界中の規制当局から支援を必要としている。

薬事申請では、異なる国の規制当局による ICH ガイドラインの解釈の相違が一貫して認められる[13]。この相違は改善の妨げとなり、一部の市場で一時的な薬品不足をも引き起こす原因となる。規制の変更をサポートするために必要なデータの市場による違い、科学的根拠の使用に対する一貫性のないアプローチ、規制の手続きやスケジュールの違いなどと合わさった時、データ作成、コスト、時間、実施の複雑さの点で産業界への障壁は高いものとなる。

信頼できる手続きは確かに存在し、特定の状況で使用されるものの、これらは一貫してまたは世界的には適用されていない。この世界的な規制の複雑さにより、個々の承認後の変更はしばしば完全な世界的な承認に数年かかり、このことが、それらが提供できる持続可能性の改善の影響を低下させる。それらの承認後の変更のための現行の規制メカニズムやガイダンスは、変更を実施するために必要な申請の種類を決定する際に、企業の持つ製品やプロセスの最新の知識を考慮していない。ICH Q9（品質リスクマネジメントに関する

るガイドライン) の適用または承認後の変更を管理するための企業の PQS の有効性は変更の評価中には考慮されない[9, 14]。

ICH Q12[4]の適用は、持続可能性をサポートするための変更の導入を容易にする可能性がある。ICH Q12は、承認後の CMC の変更の管理をより予測可能かつ効率的な方法で容易にするためのフレームワークを提供する。承認後変更管理実施計画書 (Post-Approval Change Management Protocol; PACMP) は、製造販売業者と規制当局の事前合意に基づいて、CMC 変更をサポートするために必要な情報と薬事申請の種類に関する予測可能性を提供する規制上のツールである。

このようなメカニズムは、エスタブリッシュトコンディション (Established Conditions; ECs) への将来の変更の計画と実施を効率的かつ予測可能な方法で可能にする。PACMP は、元の製造販売認可申請と同時に提出することも、後日単独の申請として提出することもでき、また、PACMP は、ECs の事前の特定とは独立して提案することも可能である。PACMP は、変更を実施するために、規制当局による承認を必要とし、計画書で概説された条件と判定基準を満たし、結果を事前に合意された方法で規制当局に通知する必要がある。

2023 年 1 月時点で ICH のホームページに掲載されている情報によれば、ICH Q12 はアメリカと日本で実装されているものの、ブラジル、メキシコ、欧州連合、シンガポール、カナダ、韓国、イギリス、中国、サウジアラビア、スイス、台湾、トルコでは実装が完了していないとされている。

持続可能性は、この記事で述べられているテーマを結びつける複雑な規制ジグソーパズル (図 2 参照) の中心に位置する。現在の医薬品の製造変更に関する規制フレームワークは、国内および地域ごとに進化しており、患者の安全性に関する考慮および安全に関する過去の失敗を基に築かれている。

これらのフレームワークは、世界的に調和されておらず、例えば環境といった将来のリスクを考慮していない。規制当局は、持続可能性を規制上の期待に組み込むことによって医薬品の持続可能性を促進するための行動をより行う必要があるだろうか？環境への配慮を含めた最新のフレームワークが必要だろうか？それは品質、安全性、有効性、および持続可能性だろうか？規制当局は承認された製品のカーボンフットプリントや環境への影響を明らかにすべきであろうか？製薬企業は彼らの医薬品のカーボンフットプリントを削減するための行動計画を作成することが期待されるべきであろうか？

先に述べられた議論から、一つの点が明らかである：持続可能性を推進するために、業界と規制当局は ICH Q9、Q10、および Q12 で説明されるリスクベースのアプローチの実装が必要である。世界中の規制当局からの必要なサポートなしで、産業界は本当に ICH Q10 のイノベーションと継続的改善に関する期待に応え、これを活用して多くの人々の生活に影響を与える医療製品の持続可能性プロファイルを改善することができるだろうか？

本文以上

図表の説明

表 1 新製品と既存製品における持続可能な一次包装の導入の比較

表 2 承認された臨床試験申請に有効期間延長計画が含まれている場合の臨床試験製剤の有効期間延長に関する規制手続き

表 3 有効期間延長計画の例

図 1 市販サプライチェーンの現実と規制当局の期待

図 2 持続可能性ジグソーパズル