

タイトル：CMCに関する承認後変更タイムラインの評価

著者： Rob Harris, PhD, Meike Vanhooren, PhD, Kara Follmann, PhD, Beth Kendsersky, Timothy J.N. Watson, PhD, Melinda Imperati, S. Connor Dennis, PhD, and Roger Nosal
(Pharmaceutical Engineering, 2023, Vol 43, No 5, 26-33)

翻訳： 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 名前 俊山 聖史 (Satoshi TOSHIYAMA)

世界的に医薬品への迅速なアクセスに対する需要が増加する中、製薬業界は多くの国々で同時に承認申請を行うことが増えている。その結果、保健当局 (Boards of Health; BoH) は、これらの申請を迅速に承認し、製薬メーカーが改善や最適化を施した後に申請する化学・製造・管理 (chemistry, manufacturing, and controls; CMC) に関する承認後変更への対応に直面している。

グローバルな BoH 間で、CMC に関する承認後変更の規制要件や承認時間にばらつきがあるため、単一医薬品の CMC に関する変更において最初と最後の承認までの期間が非常に長くなっている。このように長期にわたるグローバル承認タイムラインは、品質保証を向上させる技術革新を遅らせ、供給の中断や欠品のリスクを高め、患者の製品へのアクセスに影響を与えることで、サプライチェーンマネジメントを複雑にしている。

本記事では、複数の製品の CMC に関する承認後変更について、グローバルな薬事承認のタイムラグを3年間にわたって評価する。この評価方法は、実際の状況で BoH の承認時間に影響するすべての要因を考慮しており、計算も比較的簡単である。また、企業間や異なる期間にわたる比較も可能である。

「本記事の対象範囲」は、影響を受ける国で最も詳細な BoH の評価 (届出や事前承認のいずれか) が必要な変更である。各国における変更の承認確率が 90%に達するまでの時間は、その変更の最初の承認から後続国での BoH 承認までの時間を表している。この時間は、実施に要する期間と影響を評価するための最適な指標であり、CMC に関する承認後変更をサポートするために業界が直面する最大の複雑さを反映していると考えられる。

結果として、変更の承認確率が 90%に達するまでの時間は、調査対象国の 63%で 24 カ月以上、15%で 36 カ月以上であった。このような承認の長期化は製造と管理の最適化を遅らせるだけでなく、承認済み製品の継続的プロセス改善を妨げる原因にもなっている。

我々は、この評価結果が、世界保健機関 (World Health Organization; WHO) の医療用製品の規制に関する基準 (Good Regulatory Practice; GRP) の採用や、医薬品規制調和国際会議 (International Councils for Harmonisation; ICH) のガイダンスの実施を促進し、それらが患者のための医薬品品質保証を向上させ、規制当局での待機時間を短縮し、そして業界の複雑さ

の解消とコスト削減につながることを願っている。

BoH 承認の多様性

CMC に関する承認後変更に対して、グローバルな規制当局の承認にかかる期間は、国によって大きく異なる。CMC に関する承認後変更についてグローバル承認にかかる期間を評価することにより、規制プロセスを改善するための説得力のあるデータが提供される。というのも、製品の製造と管理の最適化を迅速に施すことで、世界中の患者に対する品質保証が向上するからである。

WHO は、BoH が規制プロセスを改善する GRP を実施することを推進している[1]。患者にとって変更のリスクは、変更そのものに内在するものであり、どの国で審査されるかによるものではない。この観点に基づき、変更の適切性を確立するための規制プロセス、データ要件および BoH の評価期間について、よりグローバルな一貫性を強化すべきであると思われる。

このテーマに関する過去の文献には、BoH の評価タイムライン（例：24 カ月以上）に関する一般的な情報が記載されている[2,3]。本記事で説明する評価には、最近の“リアルワールド”のデータを含んでおり、特定の変更に対する最初のグローバル承認後、時間経過とともに承認確率が増加することを説明している。クウェートを例にとると（表 2 のデータを使用）、ある変更が（世界のどこかで）最初に承認された後、クウェート国内で 24 カ月以内に承認される確率が 50%であり、43 カ月以内に 90%にのぼる。

CMC に関する承認後変更にはいくつかの推進要因がある。例えば、原薬あるいは製剤の製造場所を移動及び/又は追加して、製品の在庫を効果的に管理し、サプライチェーンの信頼性を獲得することがある。また、イノベーションや効率性を導入するために製造工程を変更すること、規制基準や期待の変化に対応するために、原薬や製剤の規格変更を必要とすることもある。

各 BoH において、変更の承認に要する時間は現地の規制の枠組み、すなわち、法的要件、規制ガイダンスと優先順位付け、データ基準と要件、BoH 評価基準やリソースのキャパシティに影響を受ける。規制の枠組みを考慮すると、アメリカ合衆国 (US)、欧州連合 (EU)、英国 (UK)、日本、カナダなど多くの BoH は、製品の安全性、有効性、品質に関する重要な品質特性に対する潜在的リスクに沿った申請区分（すなわち、変更後届出、事前届出後変更、事前承認）を用いている。

一部の国では薬の製造販売承認（marketing application authorization; MAA）が特定のサプライチェーンに基づいて付与されており、承認後に別の供給源を導入する場合は新たな MAA の申請が必要であると、その影響がある国（ボリビア、香港、マレーシア、フィリピン、ベトナムなど）におけるファイザーの規制当局チームは報告している。これらの国々では、二次包装場所の変更や、医薬品有効成分（active pharmaceutical ingredient; API）製造施設の追加には、ジェネリック薬品や適応拡大の承認に相当する新規申請を必要とするが、一方

で米国や EU では、これらの製造施設の変更は届出として提出できる可能性がある。

さらに世界の他の地域（rest of the world; ROW）における一部の国では、第三国での事前承認に依存している国からの事前承認を必要とすると、その影響がある国のファイザーの規制当局チームは報告している。例えばロシアは（EU や他の国の承認に基づいて）申請時にサンプルを要求することがある。その後、アルメニアでは国内申請前にロシアの事前承認を必要とする。

このような一連の申請と承認が、最終的な規制承認までの時間を大幅に延長する可能性があり、変更が患者にもたらすリスクに比例するものではない。WHO の GRP には、相互信頼と相互承認の概念があり、これは一つ以上の国が参照国の評価結果を受け入れることを意味する。このような相互信頼により、一部の国で承認にかかる時間を短縮し、最初の承認国で審査・承認され、既に患者に行き届いている変更について再評価する必要性が回避される。

「長期にわたるグローバル承認タイムラインは、品質保証を向上させる技術革新を遅らせ、供給の中断や欠品のリスクを高め、患者の製品へのアクセスに影響を与えることで、サプライチェーンマネジメントを複雑にしている。」

先に列挙した BoH は明確に定義されたデータ要件を持っているが、ROW の多くの国では、変更の申請のために追加のデータ要件を定めている。CMC に関する承認後変更をサポートするために BoH が要求するデータの違い（例：申請時の安定性データの存続期間）により、追加される余分なデータを待つ必要があるため、申請日が最初と最後の国で数カ月から数年異なることがある。ICH は CMC に関する承認後変更に必要なデータ要件の調和をとるためのガイダンスを策定している[4]。しかし、これらのガイドラインは各国の BoH によって必ずしも一貫して解釈されたり、実施されたりするわけではない[5]。

WHO の GRP と信頼性に関する基準（Good Reliance Practice）を実施することで、BoH のキャパシティを向上させることに、WHO と国際医薬品規制フォーラムが戦略的な焦点を合わせている[1,6]。この基準の実施は、WHO に関する承認後変更のレビューを含め、BoH が行う全ての活動に役立つよう設計されており、それにより BoH の評価時間を最適化する。

規制当局のプロセスの整合性が向上すれば間違いなく、ますます製造は最適化され、医薬品の欠品リスクは減少し、在庫の複雑さを管理するためのコストは削減され、特に承認済みの古い製品において品質保証を高めるための継続的改善は促進する。[2,3]

方法

CMC に関するグローバルな承認後変更が承認されるまでの総時間は、ファイザーの GMP システムのデータを用いて、最初の国での承認からその変更に影響を受ける他国での承認までの時間として測定された。表 1 に、評価の実施方法の仮想例を示す。各変更について、

最初の承認から A 国での承認までの時間が記録された。同様に、最初の承認から B 国での承認までの時間が記録され、変更の影響を受けるすべての国（N と表す）について同様に記録された。その後、分析のためにその期間をまとめ、表に示した。

各国において、製造および供給オペレーションにおいて最も複雑なレベルを表しているような、評価の影響が最も大きい変更のみ（例：EU における Type II、米国における事前審査（Prior Approval Supplement; PAS））が含まれた。多くの国で事前承認のカテゴリーを必要としたが、同じ変更の届出で許容される国もあった。BoH の承認は、別の BoH へ届出を提出した証拠か、別の BoH 承認書のいずれかに基づいていた。

対象範囲

2018 年から 2020 年の暦年に受領した国別承認を対象範囲とした。国別承認のうちの一つが適用される変更に対する最初のグローバル承認は、2018 年以前に受領された可能性があり、計算に必要であった。この観点に基づき、2016 年から 2020 年にかけての国別承認を分析に含めた。

変更に影響を受ける国は、様々な国が含まれるように、複数の地理的地域から選ばれるべきである。2018 年から 2020 年の間に承認された変更が 10 件以上ある国が対象範囲であり、これはパーセンテージ分析が有効とみなされる最小件数であった。

2016 年から 2020 年にかけて、20,000 件の承認された国別申請に対応する 5,900 件以上の CMC に関する承認後変更データが収集された。このうち、97 カ国で 3,575 件を超える国別申請において 790 件以上の変更が「対象範囲」であった。評価に最も影響のある規制プロセス（例：Type IA/IB/CBE30 あるいは事前承認カテゴリーのある国での届出）を使用していない場合、または変更が単一の地域でのみ適用される場合、その変更は「対象範囲外」とみなした。

各国での申請、審査、承認に要する期間は、変更の種類や BoH の優先順位に依存しているため、代表的な 2 つの期間を決定した。その 2 つの期間は、CMC に関する承認後変更が最初のグローバル承認を受けてから 50% の承認確率を達成するまでの期間、および 90% の承認確率を達成するまでの期間である。各国で測定された期間は歪んだ分布を示し、平均値や標準偏差は適用できなかった。図 1 は、歪んだ分布の仮想的な例と、承認確率 50% と承認確率 90% の期間を示したものである。

ある国で、CMC に関する承認後変更の承認確率 90% を達成するために必要な期間（その変更に関する最初のグローバル承認後）は、これらの製品のサプライチェーンマネジメントに必要な複雑さが増大し、それに伴いサプライチェーンの信頼性に影響を及ぼしていることを反映している。変更の承認確率 90% を達成するための期間が選ばれたのは、在庫の積み増しを介して、生産能力と在庫管理によって残り 10% の承認までの期間延長に効果的に対応できるからである。承認確率 90% を達成するための期間は計算が簡単であり、グローバル企業間および経時的に比較可能である。

結果

図2は、対象範囲とした3,575件の各国申請について、変更が最初に承認されてから、その変更に対して各国が承認するまで(表1参照)の全期間を示している。明らかに分布は歪んでいる。承認に36カ月以上かかるというテールが見られる。この長いテールが製造オペレーションにとって最大の複雑さの原因となっている。

97カ国中47カ国(48%)では、変更の承認確率90%を達成するまでに要した期間は、最初のBoH承認から24カ月以上36カ月未満であった。97カ国中94カ国では、変更の承認確率50%を達成するまでに要した期間は、最初のBoH承認から24カ月以内であり、全ての国で36カ月以内であった。

表2は、ある変更の承認確率が90%を達成するのに要した期間(その変更が最初に承認されてから)を、その変更に対して最初のBoH承認から36カ月以上要した15カ国(15%)ごとに示している。ある変更に対する最初のBoH承認から、個々の国でのBoH承認までの期間が測定された。

図3は、変更に対する最初のBoH承認を受けてから、地域別でBoH承認を達成するために要した月数の承認累積パーセンテージを示している。これは、地域による期間の隔たりを示している。例えば、北米では、申請物の90%を承認するのに約16カ月かかるが(その変更が最初に承認されてから)、アフリカ中東地域は同じマイルストーンを達成するのに約39カ月かかる。

ディスカッション

1つのCMCに関する承認後変更について、BoH承認を得るまでに数年かかることはよく知られている[2,3]。今回の評価結果は、3年間にわたり受けた承認に基づいて、国ごとのBoH承認に要した期間を測定している。同じ変更に影響を受ける各国の承認期間には、最初の国に加えて、変更要件の相対的な影響、申請時期の制約、承認時間とBoH評価期間に及ぼす照会事項の影響を含んでいる。

CMCに関する承認後変更に対して、最初の国から他の国でのBoH承認の達成までに要する時間というのは、製造及びサプライチェーンチームが異なる製品の在庫管理を必要とする時間のことである。最も長い期間を要するのは、その国で用いられる最も厳格な評価区分を通過する変更に関連するものである。したがって、分析の焦点はこのサブセットに絞られた。

その結果、97カ国中3カ国を除くすべての国で、変更の承認確率50%を達成するまでに要した期間が24カ月以内であることがわかった。この50%は一般的に、サプライマネジメント上の主要な課題とはならない。したがって、承認に時間がかかり、サプライチェーンマネジメントや信頼性の問題となりやすい変更を捉える指標を設定する必要がある。サプライチェーンマネジメントと信頼性の問題を特定する尺度として、変更の承認確率90%を

達成するのに要した期間が選択された。

ダイナミックなグローバル環境では、承認後変更に要する承認期間は時間の経過とともに変化することが予想され、様々な慣行やアプローチに基づき、製薬会社間で異なることも十分にあり得る。従って、企業間及び経時的な結果を比較することで、グローバル承認期間の傾向について、より確かな見通しを立てることができる。

本結果は、CMCに関する承認後変更が最初の国で承認されてから、ある国では承認確率90%を達成するのに3年以上要することを示した。この3年間に、グローバル承認を求めて、特定の製品について複数のCMCに関する変更が申請されることがよくある。一見すると、このことは同じ製品について複数の在庫と並行するサプライチェーンを同時に管理することを著しく複雑にしている。このレベルの複雑さは、各市場への供給の信頼性に影響を与える可能性を高める。

表3は、影響を受ける国のファイザーの規制担当チームから報告された経験に基づき、承認期間を長期化している要因を要約し、それを緩和するためにBoHが実施できる対策を提案している。この提案はWHOのGRPと一致している。

既存の規制の枠組み

1950年代から1960年代にかけて、WHOは医薬品を管理し、被験者の安全性を確保するために、いかに各国が規制の枠組みを構築すべきかをまとめた文書を発行した。同時に、医薬品製造証明書(certificate of a pharmaceutical product; CPP)プロセスが開発され、特定の規制当局が承認し、他国へ輸入予定の製品の承認基準として参照されるようになった。各国の規制法はそれぞれ独自に発展してきたため、多くの異なる独立したアプローチが発展してきた[7]。

CMCに関する承認後変更のグローバル承認の長期化を短縮するためには、データ要件の整合性を改善する必要がある。すなわち製品の品質、安全性および有効性に関連する重要な品質属性に対する変更のリスクに沿った適切なリスクベース評価の採用、およびBoHのキャパシティ制約に対処する代替案、すなわち評価における各国間の協力を含む相互信頼と相互承認が必要である。

これらのニーズは、医薬品の規制監督に関するWHOのGRPや「医薬品の規制決定における信頼性に関する基準(good reliance practices in regulatory decision-making for medical products)」、およびICHのミッションステートメントやICH Q12の「医薬品ライフサイクルマネジメントにおける技術上及び規制上の考え方に関するガイドライン」などの出版物でカバーされているICH業務と完全に一致している[1,4,8]。ICH Q12は、承認後にどのような変更が規制当局への申請を要するか(Established Conditions)について、製品及びプロセスに関する知識を深めることで、より精密かつ正確に理解するのにどのように寄与するかを示す枠組みを提供している。承認後変更管理実施計画書は、変更の許容性を示すためにどの要件が使用できるかに関して、規制当局間で合意を得るのに利用可能である。いずれの場

合も、変更の報告区分のレベルを事前に合意することができる。

変更カテゴリー

米国と EU（その他の国も）は、変更の種類と関連するリスクに応じて、明確な要件とタイムラインを定めた変更カテゴリーを策定している[9]。これらのカテゴリーの中には、事前承認申請ではなく、届出や年次報告で対応できるものもある。EU では、1 つ以上の国による評価が EU 内の他の国々に承認される手続き（すなわち、中央審査方式、相互認証手続き、および分散審査方式）を採用している。

近年、いくつかの国（例：南アフリカ、一部の湾岸諸国）がカテゴリーと申請種類の観点から EU のアプローチを採用し、グループ全体（例：湾岸協力会議、東南アジア諸国連合）の審査負担を軽減するために協力と信頼の形式を導入した。残念ながら、一部の国は独自の要件を保持しており、ほとんどの国は関連する審査タイムラインを実装していない。審査期間に関する公約を発表している ROW 諸国はほとんどない。申請された変更を処理する規制当局のキャパシティが、妥当な審査期間と両立しない場合もある。GRP を採用することで、これらの国々におけるリソースとキャパシティのバランスを取るのに役立つ可能性がある。

BoH 承認までの時間が供給継続性に影響を及ぼす場合、特別輸入許可を申請できるプロセスを導入することで、BoH 承認までの長い期間を緩和しようと試みている国もある。しかし、特別輸入許可の取得には追加の時間とキャパシティが必要である。これらの国々における規制の枠組みと関連インフラが GRP と一致していれば、その必要はないはずである。

GRP と整合性があり、CMC に関する承認後変更についてリスクベース評価に従って、要件、申請タイプ、適切な規制タイムラインの整合性、明確性、及び一貫性のあるアプローチを採用すべきである。GRP のグローバル採用は、継続的改善への障壁を取り除くことにより製造革新を奨励し、医薬品の信頼性と持続可能な患者への供給を世界的に保証する。

結論

この調査では、2018 年から 2020 年にかけて CMC に関する承認後変更に対するグローバル承認期間の比較評価を行った。その結果、各 CMC に関する承認後変更に対するグローバル承認時間の長期化に伴い、製造および供給の複雑さが浮き彫りになった。さらに、ある国で変更の承認確率 90%を達成するまでに要した期間は、供給上の問題および製造の複雑さと関連性が高い変更のコホートを表している。

評価された 97 カ国のうち 15%が、特定の CMC に関する承認後変更に対して、最初の承認からその変更が他の全対象国で承認確率 90%を達成するまでに 36 カ月以上かかるという知見は、業界とサービスを受ける患者にとっての課題を表している。収集されたデータによると、63%の国が変更の承認確率 90%を達成するまでに 24 カ月以上を要することを示していることも、この分野でのアドボカシーを支持するために考慮されるべきである。

医薬品規制におけるグローバルなベストプラクティスを実装し、CMC に関するグローバ

ルな承認後変更に対して最初から最後まで承認にかかる時間を短縮することは、規制当局と業界の双方にとって CMC に関する変更の管理コストを最小化することになる。また、世界的にこのような実装をすることで、無駄を省き、より堅牢なサプライチェーンを構築し、患者に調剤される製品の整合性を高めることにもなる。

本文以上

図表の説明

表 1 評価方法の仮想例

表 2 同じ変更に対して最初の BoH 承認から 36 カ月以上の期間を要した国々

表 3 長期化の原因となる問題の例と、それを軽減するための提案

図 1 歪んだ分布の例

図 2 全対象国の期間（表 1 参照）と地域別の色分けを連結した図

図 3 変更の 90%をカバーするのに必要な期間に対する地域ごとの累積パーセント(表 1 参照)