

革新的製造技術に関するFDAの戦略文書

I. エグゼクティブ・サマリー

「処方薬ユーザーフィー法(PDUFA)再承認の業績目標と手続き2023～2027会計年度(PDFUA VII) Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) Reauthorization Performance Goals and Procedures Fiscal Years 2023-2027 (PDFUA VII)」の一環として、米国食品医薬品局(U.S. Food and Drug Administration : FDA)は革新的な製造の使用と実施を推進することを約束した。この取り組みに関連してFDAは、(1) 医薬品評価研究センター(Center for Drug Evaluation and Research : CDER)および生物製剤評価研究センター(Center for Biologics Evaluation and Research : CBER)が規制する製品の革新的な製造技術の使用について、その採用の障壁や申請戦略を含む公開ワークショップを実施すること、(2)革新的な製造技術の使用を促進するためにPDUFA VIIの期間中にFDAが取る具体的な行動の概要を示す戦略文書案をパブリックコメント用に発行し、その中でその採用の障壁に対処することを約束した。戦略文書案に記載される行動は、先進的な製造技術を含む申請に関する当局の経験から得られた教訓、およびワークショップやその他の一般からの意見に基づくものである。この文書は、戦略文書の草案を発行するという公約を満たしている。

2023年6月8日、FDAはDuke-Margolis Center for Health Policy主催の公開ワークショップ"Advancing the Utilization and Supporting the Implementation of Innovative Manufacturing Approaches"を共催した。このワークショップでは、FDA関係者、製薬業界関係者、研究者が集まり、革新的製造技術の現状と普及のためのインセンティブについて議論した。関係者の意見の主な要約は以下の通りである：

- CDER新興技術プログラム (Emerging Technology Program : ETP)¹およびCBER 先進技術チーム (Advanced Technologies Team : CATT)²は、革新的な製造法の採用を検討している企業が、FDAと早期に連携し、より堅苦しくない環境で自社のアプローチの潜在的な受容性に関するフィードバックを求めるための手段を提供している。ETPの取り組みは、特に連続製造において、FDA承認を受けるための申請書類の作成に役立っている。開発の初期段階で迅速なフィードバックが得られることは、特に経験や規制プロセスをナビゲートするための投資リソースが限られている小規模な企業にとっては、非常に有益である。
- ETPとCATTの取り組みには改善の余地があるものの、革新的な製造法のさらなる採用を阻む主な規制上の障壁は、規制要件における国際的な調和の欠如である。FDAの規制に関する明確な期待事項が示されたとしても、製造業者は依然として外国市場における規制上の許容性について不確実性を抱えており、それが採用を妨げる可能性がある。講演者らは、FDAが可能な限り整合性を確保するために、引き続き国際的な同業者と連携していくことを推奨した。³
- 革新的な製造方法の採用を阻むその他の主な障壁は、FDAの管轄外にある可能性がある。特に顕著なのは、財務および商業上の考慮事項である。革新的な製造方法を採用するには、多額の先行投資が必要となるが、メーカーは投資可能なリソースが限られていたり、投資に見合うだけの十分な長期的リターンを期待できない場合がある。ま

た、規制の枠組みに関わらず、革新的な製造方法の採用を拒む場合もある。こうした考慮事項は、利益率が低いジェネリック医薬品メーカーにとっては特に重要である。

II. 背景

革新的な製造技術(連続製造、分散製造、最新の無菌製造設備、新しい分析方法など)は、製品開発のスピードを上げ、サプライチェーンを強化し、医薬品不足を防ぐことができる。2023年6月8日、FDAはデューク大学マーゴリス医療政策センターが主催する「革新的な製造アプローチの活用促進と実施支援」に関する公開ワークショップを支援した。このワークショップでは、業界の利害関係者が、革新的な製造技術を使用した申請を導くためのFDAのCDER ETPおよびCATTとのやり取りに関するフィードバックを共有した。規制当局、学術研究者、業界代表者は、これらの技術の利用を妨げる現在の障壁について議論し、新たに創設された先進製造技術指定プログラム(AMTDP)などのイニシアティブがこれらの障壁をどのように緩和できるかについてのアイデアを共有した。

このワークショップは、革新的な製造技術の利用と実施の促進に関するPDUFA VIIの公約を満たすものであり、また、AMTDPに関する2022年食品・医薬品一括改革法第3213条によって改正された連邦食品・医薬品・化粧品法第506L(e)(1)条にも対応するものである⁴。

以下では、ワークショップの観点と提言について説明する。

A. ETPとCATTに関する考察

ワークショップは、CDERのETPとCBERのCATTを通じて革新的な製造技術をサポートする現在の機会についてFDAがプレゼンテーションを行うことから始まった。業界代表者も、革新的な製造アプローチを使用する申請をサポートするために、ETPとCATTと相互にやりとりした事例研究を発表した。発表者らは、申請を開発する際にFDAと早期に相互にやりとりすることが、審査プロセスに必要なまたは推奨されるデータと仕様を理解するために不可欠であることに同意した。メーカーは、CATT会議で、自社の革新的な技術をさまざまな製品に適用する方法について話し合い、会議中にCATTが複数の製品審査室を参加させたことを評価した。ETPもまた、施設訪問、特定の技術申請に関する継続的な指導、および今後他の革新的な製造技術申請にどのように取り組むかについての助言を通じて、業界スポンサーに重要なフィードバックを提供した。

しかし、複数の講演者が、自社製品に対する審査期間が望ましいよりも長かったことを懸念材料として挙げた。また、発表者らは、国ごとに異なる規制要件が海外市場における革新的な製造技術の採用を遅らせているという懸念を表明し、革新的な製造技術を用いた申請に対する規制要件のグローバルな調和を優先すべきであるという点で意見が一致した。パネルは、FDAが欧州医薬品庁(EMA)などの国際機関と協力して新技術の規制枠組みに取り組んでいることを認識し、評価した。また、より多くの管轄区域の規制当局を加えることを提案した。あるパネリストは、規制当局間の公式かつ公開のコミュニケーションは、グローバル市場への受け入れの障壁を低減し、メーカーが革新的な製造技術を追求するインセンティブを与える可能性があるとして述べた。

B. その他の考慮事項と規制上の課題

このセッションは、FDAによる、以前に特定された規制上の課題と、それらの課題に対処するためにFDAがすでに着手している取り組みに焦点を当てたプレゼンテーションで始まった。FDAは、ICH(医薬品規制調和国際会議)との協議を通じて、特に連続製造に関する国際的な調和に関連する規制上の障壁に対処する取り組みを行ってきたが、パネリストは、一部の側面については依然として業界にとって課題が残っていると指摘した。また、FDAが資金提供する研究や、規制先進製造評価枠組み(FRAME)イニシアティブなどの他の取り組みが、採用に向けた課題への対応を支援していることも指摘された。5 さらに、FDAが分散型製造(DM)や人工知能(AI)など、いくつかの革新的な製造技術に関して利害関係者の意見を募集し、それらの技術やその他の技術のための統合的な規制枠組みを支援するためのディスカッションペーパーを発行していることも指摘された。

その後の議論では、特に導入における規制上の課題に焦点が当てられ、パネリストは、メーカーが革新的な製造方法を導入することにためらいを見せるのは、商業的な実現可能性に対する懸念が主な原因であると指摘した。業界内の意思決定者は、革新的な製造方法の研究、導入、実施の採算性について不確実性に直面している。パネリストは、再び、新興の製造技術に対する世界的な規制環境の不整合について懸念を表明した。彼らは概ね、FDAの取り組みが有益であることに同意したが、国際的な障壁が依然として導入を妨げる可能性があることを指摘した。

また、パネリストらは、業界全体として革新的な製造方法に関する不確実性や躊躇を軽減するためにどのような取り組みができるかについても議論した。彼らは、革新的な製造方法に関する重要な知見を競争前の段階で共有し、協力を促す機会を見出すという考えを支持した。また、サプライチェーンの混乱や医薬品不足に陥りがちなジェネリック医薬品については、革新的な製造法の採用を促進するための具体的な法律や指針、財政的インセンティブが特に有益であるとの指摘もあった。ジェネリック医薬品の製造業者は、ブランド医薬品の製造業者よりも利益率が低いため、革新的な製造法を使用する製品のアプリケーション開発に必要な時間と資金を投資することがより困難である可能性がある。

C. 先進製造技術指定プログラム

次のセッションを開始するために、FDAは2022年の食品医薬品包括改革法によって創設されたFDAプログラムであるAMTDPの主要条項を提示した。パネリストは概ね、FDAが技術とアプリケーションを別々にではなく、技術として考慮するAMTDPのアプローチは、特に法律がAMTDPの申請をスポンサーに限定していない(例えば、開発および製造受託機関も申請可能)ことから、非常に価値があると感じていた。それでも、規制当局がそのようなアプローチで直面するであろう困難を彼らは認識しており、プログラムを効果的に実施するには、FDAは申請者に適度な柔軟性と確実性を提供するという慎重なバランスを取る必要があるかもしれないと認識している。

一部の講演者は、AMTDPへの参加要請で提供される「データおよび情報」には、革新的な技術が商業製品に適用可能であり、たとえ開発初期段階であっても拡張可能であることを示す証拠を含めるべきだと提案した。また、多様な用途や製品タイプ向けの革新的な製造技術には、製品固有の技

術と比較して、その適合性を示すために異なるデータが必要になることも指摘した。可能であれば、FDAはこれらのシナリオにおけるデータ要件を明確にするよう提言した。

パネリストらは、技術が提供すべき「実質的な改善」や、将来の申請において保有者が受ける可能性のある「迅速な開発および審査」指定の利益など、プログラムの主要な要素を定義する際には適切な期待値を設定することが重要であると強調した。

III. 行動計画の概要

ワークショップの結果および得られたフィードバックに基づき、FDAは以下の活動を実施する。

1. イノベーションを支援する仕組みとして、新興技術プログラムおよびCBER先進技術チームの強化を継続する

現行の2017年ガイダンスETP文書(6つ)は、2026年末までに更新される。このガイダンスの更新では、申請者がETPに受理を依頼できる製品の種類や開発段階に関するコミュニケーションの詳細追加など、ワークショップからの具体的な提言を可能な限り反映する。

さらに、2026年12月までに、FDAは、業界、学术界、その他の連邦政府機関の代表者との会議、国際的な整合性を支援するために設立された作業部会、規制担当職員向けの研修など、新興技術チーム(ETT)が実施した活動をまとめた報告書を発行する。最後に、ETTは、以下を含む(ただし、これらに限定されない)プログラムの目標およびパフォーマンス指標を策定する。

- ETPにおける技術の卒業に向けた準備状況の定期的なモニタリング。申請書の提出と承認が条件となるため、年間目標は設定しない。
- 少なくとも5つの関連する業界の公的活動(例:会議、ワークショップ)に参加する。この目標は毎年見直される。
- 少なくとも1つの国際保健当局との活動に毎年参加する。この目標は毎年見直される。
- ETPの支援を受ける申請について、ユーザーフィー目標7が達成されていることを監視し、保証する。目標達成期限は、ユーザーフィープログラムの目標と整合性のあるものとする。
- ETPチームメンバーおよび評価者(セミナー、ラボ研修など)の研修機会を監督する。評価者については、少なくとも年2回の研修を検討する。
- Office of Pharmaceutical Quality Research(OPQR)が検討すべき組織内のトピックを特定する。少なくとも2つのトピックが毎年特定される。

CATTは、先進的製造技術の実施に関連する潜在的な科学および規制上の問題に対処するた

めに、技術開発者または見込みスポンサーが申請前の有益な関与機会を得られるよう、今後も進化を続ける。CBERは現在、CBERとの早期関与に関心のある利害関係者により良いサービスを提供することを目的として、社内ではCATT 2.0と呼ばれる社内手順の改訂を行っている。この取り組みにおける具体的な行動は以下の通りである。

- CATTプログラムのプロセスを合理化し、会議リクエストの追跡と迅速な審査、および定期的な最新情報の提供によるリクエスト者とのコミュニケーションの効率化を図るため、CATTプログラムのプロセスを改訂する。この措置は2024年11月までに完了する。
- CATTウェブサイト改訂し、CATT会議プロセス、参加資格、会議リクエストの内容、一般的なスケジュール、CATT関与の潜在的な成果について、より明確な情報を提供する。この措置は2024年11月までに完了する。

ETPと同様に、CATTは引き続き公的産業活動に参加し、国際保健当局と協力・調和の可能性のある分野について協議し、先進的製造技術の評価に必要な規制枠組みを開発するためのFRAMEイニシアティブにおいてCDERと緊密に連携する。

2. 先進的製造に関する進行中のイニシアティブを支援し活用し、潜在的な障壁に対処する

FDAは、ICHが策定したガイダンスなどの調和に向けた既存の仕組みや、国際医薬品規制当局連合(ICMRA)が策定したパイロットプログラムなどの利用可能なプログラムを引き続き模索していく。さらに、EMAの品質イノベーショングループ(QIG)などのグループとの共同作業を促進するために、必要かつ適切な場合には、並行科学助言(Parallel Scientific Advice)などの既存のツールを活用する⁸。ICH作業部会と協力し、FDAは以下のトレーニングを開発する。

- ICH Q13(2024年8月まで)。このガイダンスは、化学物質および治療用タンパク質の原薬および製剤の連続製造に適用される。
- ICH Q5A(R2)(2024年12月まで)。このガイダンスには、生物学的製剤の連続製造における特定のウイルス安全性に関する考慮事項が含まれる。
- FDAは、優先される先進的製造技術のためのFRAMEイニシアティブなどの進行中のイニシアティブを今後も支援していく。具体的なステップには以下が含まれる。
- 規制上の不確実な領域を明確にするため、必要に応じてガイダンスを策定する。これには、以下の草案ガイダンス案が含まれる。21 CFR 211.110への準拠に関する考察、分散製造におけるCGMP要件への対応方法、2024年12月まで。
- デジタル医療技術の開発に取り組んでいるCDER ETPおよびCBER CATTの関係者を巻き込み、開発現場を訪問する。

3. 先進製造技術指定プログラムを実施する

2023年、FDAは先進製造技術指定プログラム申請の提出用にメールボックスを設置した。公開ワークショップで得られたフィードバックを反映し、FDAは先進製造技術指定プログラム(2024年2月)の草案ガイダンスを公表した⁹。この草案には、指定の取得に必要なデータおよび情報の説明、指定がもたらす利益、プログラムの主要要素をさらに詳しく説明するいくつかの回答が含まれている。FDAは、パブリックコメント期間中に得られたフィードバックを含め、2022年12月29日より2年以内に本ガイダンスを最終化する予定である。

(脚注)

¹Emerging Technology Programに関するFDAのウェブページ (<https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/emerging-technology-program-ctp>) を参照のこと。

²CBER先端技術プログラムに関するFDAのウェブページ (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/industry-biologics/cber-advanced-technologies-program>) を参照のこと。

³PDUFA

VIIの公約以降に最終化された整合化ガイダンスをもたらした国際協力には、ICHガイダンス（業界向け）Q13「医薬品および医薬品の継続的製造」（2023年3月）、ICHガイダンス（業界向け）Q5A(R2)「ヒトまたは動物由来の細胞株由来のバイオテクノロジー製品のウイルス安全性評価」（2024年1月）などがある。ガイダンスは定期的に更新している。ガイダンスの最新版については、FDAガイダンスのウェブページ (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>) を参照のこと。

⁴2023年連結歳出法（Pub.L.No.117-328（2022年））として法制化された。

⁵FRAMEイニシアチブに関するFDAのウェブページは、<https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/cders-framework-regulatory-advanced-manufacturing-evaluation-frame-initiative> を参照のこと。

⁶医薬品イノベーションと近代化のための新興技術応用の産業振興ガイダンス（2017年9月）を参照のこと。

⁷ユーザーフィーに関する詳細は、<https://www.fda.gov/industry/fda-user-fee-programs/fda-user-fees-explained>、ユーザーフィーについて説明したFDAのウェブページを参照のこと。

⁸品質革新グループに関するEMAのウェブページ (<https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/quality-innovation-group>) を参照のこと。

⁹最終的には、このガイダンスはこのテーマに関するFDAの現在の考え方を示すものとなる。