

「米国薬事セミナー」を開催

—米国FDAによるQuality System (品質システム)の強化にむけたGLP改定案、および画期的新薬を早期承認するための4つの優先審査制度—

2016年12月12日、米国Cardinal Health社のレギュラトリーサイエンスコンサルタント、Luman Wing氏を講師に招き、米国薬事セミナーを製薬協にて開催しました。セミナーの内容は、2016年8月に発表されたGLP (Good Laboratory Practice、優良試験所規範)の改定案と2012年より導入されたBTD (Breakthrough Therapy Designation、ブレイクスルー・セラピー指定)を含む4タイプの優先承認審査制度の現状に関する2つのトピックについて講演が行われ、会員会社から50名ほどの薬事・研究開発企画関係者が参加し、熱心に聴講しました。



会場風景

1. 米国GLPの改定案

米国におけるGLP規範は、21 CFR (Code of Federal Regulation第21条)のPart 58 (第58章)に記載がありますが、近年、Quality System (品質システム)の強化がICH等でも取り上げられているように、GLPの規範についても現行の手順に見合うよう、その改定案が2016年8月24日に発表されました。主な改定箇所は、GLP対象試験の管理・監督責任の強化、高品質なデータと信頼性の確保、および電子データの記録・管理の3つの分野に手を入れてあるということです。特に、GLPが制定された頃の1980年代と比べて、外部の試験機関へ委託する外注試験が増え、試験項目も多様化し、試験が1ヵ所以上で実施されるようなMulti-site studyにおいて管理不行き届きに基づくデータの完全性が問題視されるケースが頻繁に見られるようになったことから、2010年12月に事前の意見募集が行われ、その結果を受けて、今回の改定に至ったということでした。FDAが考慮した点は、(1)使用する動物の無駄の削減、(2) GLP試験のためのQuality Systemの整備、(3)動物の愛護・保護、(4) Multi-site studyの管理、(5) GLPそのものの役割や果たすべき責務を明確にしたことです。まず、初めに行うことは、標準作業手順書(SOP)が適切な内容となっているかどうか、今回の改定案の内容を受けてQuality Systemをしっかり記載する必要があるということでした。



Cardinal Health社レギュラトリーサイエンスコンサルタントのLuman Wing氏

各論としては、Multi-site studyに対応して、信頼性保証ユニット(QAU)にもさらにリードQAUを規定したり、業務管理・スケジュール管理を行うためのマスタースケジュールなどいくつか新たな項目や概念が導入されました。実施した試験の管理にあたっては、試験実施計画書に記載された試験項目が適切に実施されていることを確認することや、計画内容を変更する場合は、それを実行する前に試験計画書の変更に署名をすることが義務付けられるなど新たなスポンサーの責務事項が追加されました。認定を受けた動物愛護の専門家を試験の中に組み入れること、試験に従事する者は適切な技能を身に付けたものであること、投与物質や試験検体などの入手・管理をしっかりと文書化することなどが明記されており、特に検体管理を適切にトラッキングできないことが、Form FDA 483 (FDAからの指摘事項)に至る1つの要因になっているということでした。

GLPは動物試験データの質と信頼性を確保するために規定されているものですが、ALCOA (Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate)の原則がここでも求められています。また、今では研究データはほぼすべてが電子的に保管されており、貴重なデータが適切に維持管理されるよう、文書保管システムはしっかりバリエーションされたシステムである必要があるだけでなく、システムを定期的に整備することも求められています。

まとめとして、医薬品の承認に必要な研究データを取得するにあたって、いい加減な手順で試験が実施されたり、さまざまな管理が行われないう、透明性の向上が世の関心を集めています。われわれ、製薬企業は、各種のステークホルダーからの改善提案を受けて改訂されたこの新たなGLP規範を遵守すべく、適切なリソースを投入していく必要があるとのことでした。

2. 4つの優先承認審査制度

現在、米国で実施されている4つの優先審査制度の概要が説明されました。いずれも死亡率が高く、日常生活に大きな支障をきたす重症度の高い疾患 (Serious Condition) に対して効果が高いと期待される薬剤・治療に対して与えられる特別なプログラムです。これらの制度について解説された内容を一覧表にまとめると、以下のようになります。

表1 4つの優先承認審査制度の概要

	Accelerated Approval	Priority Review Designation	Fast Track Designation	Breakthrough Therapy Designation
制度分類	審査方法	認定制度	認定制度	認定制度
開始年	1992	1992	1997	9-Jul-12
出典	FD&C Act Sec 506(c), amended by FDASIA Sec 901	Prescription Drug User Fee Act	FD&C Act Sec 506(b), as added by FDA Modernization Act Sec 112 and amended by FDASIA Sec 901	FD&C Act Sec 506(a), as added by FDASIA Sec 902
要件	<ul style="list-style-type: none"> ● Serious Condition ● Meaningful advantage over Available Therapy ● Demonstrate an effect on either <ul style="list-style-type: none"> ■ A surrogate endpoint ■ An intermediate clinical endpoint 	<ul style="list-style-type: none"> ● Serious Condition ● Demonstrate the potential to be significant improvement in <ul style="list-style-type: none"> ■ Safety, or ■ Effectiveness in the treatment, diagnosis or prevention of disease 	<ul style="list-style-type: none"> ● Serious Condition ● Demonstrate the potential to address unmet medical need <ul style="list-style-type: none"> ■ Nonclinical or clinical data ■ Rationale ■ Qualified infectious disease product 	<ul style="list-style-type: none"> ● Serious Condition ● Available Therapy exists ● Actual clinical evidence ● Preliminary clinical evidence <ul style="list-style-type: none"> ■ Substantial improvement over Available Therapy on ≥1 clinically significant endpoints
ベネフィット	サロゲートもしくは暫定的な臨床効果にて受けられる	承認審査期間が6か月で終了	<ul style="list-style-type: none"> ● 開発および審査の迅速化措置 ● Rolling reviewが可能 	<ul style="list-style-type: none"> ● Fast Track審査と同じベネフィット ● FDAから優先的に指導が受けられる (毎週あるいは隔週の電話会議等) ● FDA上層部からのコミットメント
申請方法	通常、スポンサーは開発段階からFDAと協議する	初回NDA/BLAもしくは効能追加申請の中に申請書を含める (60日以内に査定結果が判明する)	初回INDもしくはIND Amendment中に申請を含めるが、Pre-NDA/BLAまでに提出する必要がある (60日以内に査定結果が判明する)	初回INDもしくはIND Amendment中に申請を含める (60日以内に査定結果が判明する) なお、オプションで事前評価を受けることが可能
特記事項	承認後のコミットメントとして、Clinical endpointに関する検証試験を実施する必要がある		要件を満たさないことが判明した時点で認定は取り消される	要件を満たさないことが判明した時点で認定は取り消される

これらの制度が整備されたおかげで少しでも早く必要な患者さんへくすりを届けることができるようになるわけですが、今のところは一定の成果を上げているものの、今後もこれらの制度を維持し、さらにパフォーマンスを向上させていくには審査官の数を増やしていくなどのそれなりのコストがかかることになるわけで、費用面については今後の課題になるとのことでした。

2015年の統計によれば、米国で承認された45の薬剤のうち、実に60%以上がこの優先審査制度を活用しており、1つの認定だけでなく、複数利用している薬剤もあったということでした。また、希少疾患を治療するための薬剤(オーファンドラッグ)は特にこれらの制度を活用することが推奨される場所ですが、2015年に承認された薬剤のうち21薬剤(約40%)が希少疾病用薬の指定を受けた薬剤であったということです。

最後に、一番新しい制度であるBreakthrough Therapy Designation指定を受けたいと考えている企業は、FDAとの非公式な事前相談をぜひ活用してほしいということでした。それには、BTD申請に値すると考える適切なデータを1~2ページで簡潔にまとめることが大事であること、一度認定されなかったからといって、諦めずに何度もトライしてほしいということでした。

なお、優先審査制度の講演において具体的な事例紹介に時間が割けなかったのは残念であり、主催者として時間管理が適当でなかったことをこの場を借りてお詫びいたします。今回、同じく講演はありませんでしたが、2018年からスタートするPDUFA V(第5次処方薬ユーザーフィー法)をまとめたダイジェスト資料も配布され、米国の最近の薬事規制に関してタイムリーな情報提供ができたのではないかと思います。

(国際薬事部 恒成利彦)