



Parexel インサイトレポート :

What emerging trends in the FDA's most coveted designations might tell us

- FDA の優先審査指定の新たな動向が示唆していること

parexel[®]
BIOTECH

先月ニューヨークの投資家から聞いたコメントによると、バイオテクノロジー企業にとって好材料の「臨床データ」ではもはや不十分であるとのことでした。今では、新規公開株式 (IPO)、追加公募、または株価の低下を防ぐためにも卓越したデータが必要です。

BIO の David Thomas、2023 年の BIO-Europe
2023 年 11 月 6 日

米国食品医薬品局 (FDA) による優先審査指定は、アンメットメディカルニーズに対応する製品や、高い治療効果が期待できそうな新薬に対し、迅速な開発と審査のための優先的なパスを提供することを目的としています。画期的治療薬指定 (BTD) および再生医療先端治療指定 (RMAT) では、新たな治療法の有望性について FDA による正式な評価・検証が行われ、承認された場合には FDA のリソースに影響を与えることから、FDA の優先審査指定の動向は、R&D パイプライン全体の傾向に関するインサイトを示している可能性があります。

そう考えると、パンデミック後に見られる、このような優先審査指定の申請と承認に関する顕著な変化は、興味深い「問い」を提起しています。たとえば、企業が投資家に対して自社の新薬の価値を示すことがかつてなく重要になっているときに、なぜ医薬品評価研究センター (CDER) の画期的治療薬指定の数は激減しているのでしょうか？生物製剤評価研究センター (CBER) によるパンデミック後の優先審査指定の急増は、より先進的な治療法に対する興奮や盛り上がりを示しているのでしょうか？

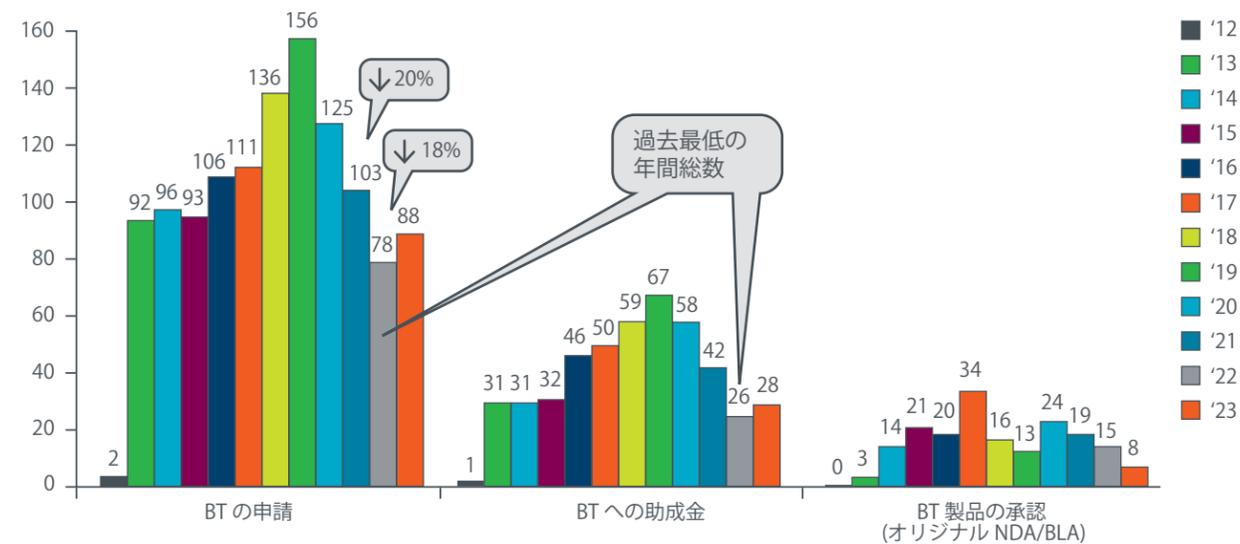
FDA の優先審査 指定：2つの センターの物語

収益指標 (および利用可能な指標) を見る限り、CDER の BTD プログラムは縮小…または適正化しています。2019 年のピーク以来、CDER の BTD プログラムは急速に縮小しているのです。2012 年末の創設から 2019 年にかけて、画期的治療薬関連の事業 (業界からの申請と FDA の承認) は、スムーズに受け入れられ、これまでほぼ毎年連続して実績を伸ばしてきました。

ところがパンデミックになり、CDER への画期的治療薬指定の申請は 3 年間で一気に 50% も激減しました。2022 年に業界が CDER に提出した BTD 申請は 78 件にとどまり (2019 年は 156 件)、2012 年のプログラム開始以来、通年で最も少ない件数となりました。そして、2023 年は 2022 年からわずかに回復したものの、2023 年の 88 件は過去 2 番目に少ない件数でした。

一方で、CDER が承認した年間の BTD 件数は、2019 年のピーク時の 67 件から 2022 年には 26 件へと大きく減少しました。BTB の承認は、CDER のほぼすべての新薬審査部門で減少しています。実際、2022 年には BTB の承認が 1 件もなかった部門が 11 部門ありました。これは、2021 年の 5 部門、2020 年の 3 部門よりも増えています。また、その他の 9 部門でも承認されたのはそれぞれ 1 件でした。

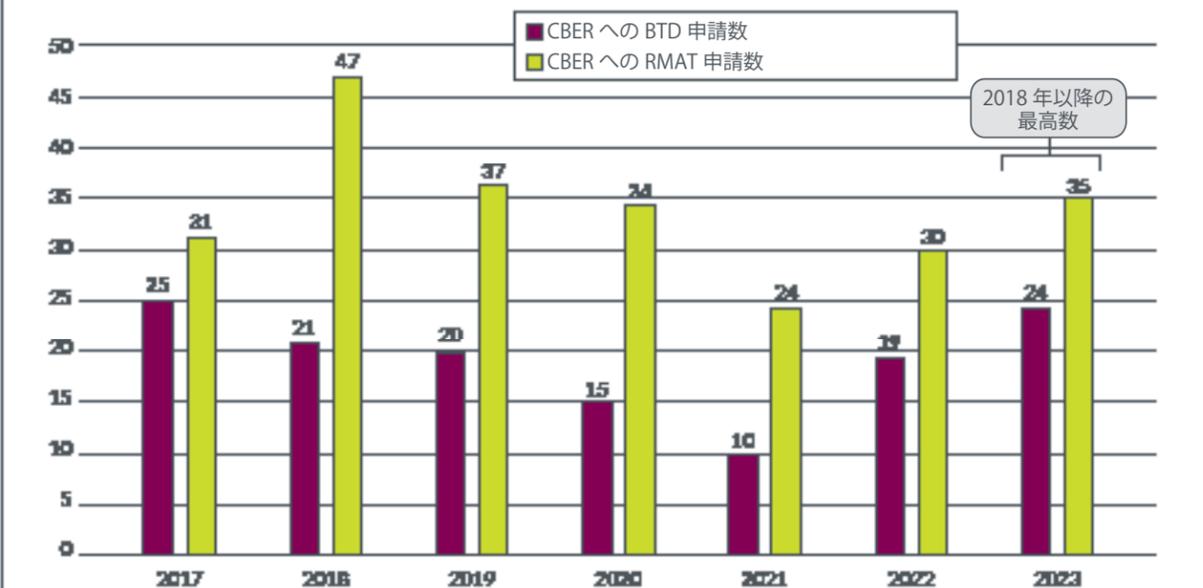
CDER への BT 指定の申請 / 助成金 / 承認傾向 2012 年度から 2023 年度



出典：FDA

BTD 申請の減少が全体的な低下の主要な要因であるものの、この期間は CDER の承認率も低下しています。CDER での BTD 関連業務の中心となる 5 つのがん審査部門において、承認率が 2020 および 2021 年の 67% から 2022 年には 54% へと低下しました。

CBER への RMAT 申請数と BTD 申請数の比較 (2017 年度から 2023 年度)



出典：FDA

一方で、CBER の BTD および RMAT プログラムは、パンデミック時の低水準から回復しています。細胞・遺伝子治療のパイプラインの進展と期待の高まり、mRNA 療法やワクチンの有望性、さらにその他の先進治療の出現に後押しされてか、CBER の 2 つの優先審査指定 (BTD と RMAT) は、CDER の BTD と比べるとパンデミック後の軌道が大きく異なっています。



- ▶ 業界の BTD 申請数は、過去最低だった 2021 年の 10 件から 2023 年には 24 件に急増し、過去最高だった 2014 年の 26 件に匹敵する件数となりました。一方、CBER による BTD 承認数は、最近の最低記録である 2020 年の 3 件から 2022 年には 8 件へと跳ね上がり、2023 年には 2017 年の 9 件に迫る勢いを見せています (2 件の RMAT 申請が保留中であり、CBER は 2023 年に 2017 年に申請された 7 件を承認しました)。
- ▶ その一方で、細胞・遺伝子治療に関する業界からの RMAT 申請は、2021 年のパンデミックによる低迷期の 24 件から 2023 年には 35 件へと回復しました。2018 年に記録的な 47 件に達した後、RMAT の申請は 3 年連続で減少しましたが、2022 年になって回復し始めました。

CBER の 2 つの優先審査指定の申請が 2021 年のパンデミック時の低水準から再上昇したことで、CBER が規制する製品に対する優先審査指定の申請 (2023 年には 59 件の BTD/RMAT) は、CDER が規制する製品に対する BTD 申請数 (2023 年には 88 件) にほぼ匹敵するようになり、R&D パイプライン全体のかなり大きな範囲を占めるようになっていきます。

これらの FDA 優先審査指定の変化は興味深く、R&D パイプライン全体のより大きな傾向についてのインサイトを示している可能性があります。パンデミック後のここ数年、BTB や RMAT といった優先審査指定に対して、FDA からの指定承認や FDA の助成金 (助成金の成功率で測定) を求める業界の動きに大きな変化が見られています。おそらく、このような指標の前年比の変化よりも顕著なのは、CDER が規制している小分子、モノクローナル抗体、治療用タンパク質と、CBER が規制している細胞・遺伝子治療、治療用および予防用ワクチン、その他の先進治療法との間で、そのトレンドがまったく (そして急激に) 正反対に動いていることです。

CDER への BTD 申請 がパンデミック時の 低水準に留まっている のに対し、CBER への BTDRMAT 申請が再び 急増しているのは なぜか？

CDER と CBER の優先審査指定プログラムが著しく異なる軌道を描き始めると同時に、その理由に関する初期の理論も浮かび上がってきています。一部の人々にとって、FDA の優先審査指定 (最も有望と考えられる治療法の指標) をめぐる「熱意」の移行が、CDER が規制する小分子薬やモノクローナル抗体から、細胞・遺伝子治療などのより先進的な治療法への興奮や関心への必然的な移り変わりを示しているように見えるかもしれません。

// 小分子化合物とモノクローナル抗体が臨床成果において顕著な進展を遂げている一方で、「治療法」として最大のチャンスが残されているのは、最も有望な細胞・遺伝子治療だけなのではないかという意見もあります。//

Chris Learn, SVP、細胞・遺伝子治療
センターオブエクセレンス、Parexel

また、2023 年は、細胞・遺伝子治療における進歩や画期的な承認が際立っていましたが、より「伝統的な」治療法への関心の高まりも特徴的でした。糖尿病や肥満における GLP-1 の急激な台頭、抗体薬物複合体、放射免疫療法、T 細胞エンゲージャー、および代謝調節薬への関心の高まり、心代謝性疾患から神経科学における多くの難治性疾患に至るまで、あらゆるものに再び焦点が当てられていることから、CDER が規制しているより伝統的なアプローチに対する機会は数多く存在しています。

CDER の BTD プログラムに見られる停滞は、パンデミックの後遺症の一部であるという説もあります。この理論は、欧州医薬品庁 (EMA) が最近実施した PRIME という優先審査指定制度の例からも裏付けられるかもしれません。この制度は、アンメットメディカルニーズを対象とした治験薬に対する EMA の支援を強化するもので、一般的には FDA の BTD プログラムと類似していると考えられています (ただし、この 2 つのプログラムには根本的な違いがあります)。以下の表が示すとおり、PRIME 申請数はパンデミックの期間 (2020 年および 2021 年) 以降、約 19% 減少しています。実際、2022 年の 47 件と 2023 年の 52 件という PRIME 申請数は、年間合計としてはプログラム開始以来の最低数であり、プログラム開始当初の 2 年間から 40% 減少しました。



EU PRIME に対する 業界からの申請数 (2016-2023 年)

PRIME に対する業界からの申請数

2016:	84
2017:	81
2018:	57
2019:	60
2020:	68
2021:	54
2022:	47
2023:	52

出典：EMA

Parexel のレギュラトリー戦略のバイス プレジデントであり、デンマーク医薬品局で以前に CMO を務め、長年にわたり欧州医薬品庁 (EMA) の人用医薬品委員会 (CHMP) のメンバーである Dr Sinan B. Sarac (医師、医学博士) は、「PRIME は比較的新しいもので、FDA の BTM 指定に相当するものを EU で実現するために作られました」と述べています。「プログラム開始後数年間は、PRIME はかなりの関心を集めました。しかし、治験依頼者は PRIME 承認のハードルが高く、この指定を獲得するのは容易ではないことをすぐに理解しました。これは、時間の経過とともに PRIME 申請数が減少した理由の説明となるかもしれません」

EMA のデータによると、PRIME の指定承認の成功率はプログラムの最初の 2 年間で 21% であり、その制度の最初の 5 年間で 25% まで上昇しましたが、これは FDA の BTM の指定承認の成功率を大きく下回っています。「パンデミック後遺症」によるという説も、COVID-19 のパンデミックが過去のものとなり、全体的な R&D パイプラインの健全性に注目すればするほど、説得力が弱くなります。業界主導で、CDER が規制する臨床試験プログラムの開始 (商業 IND 申請) は、2022 年度 (10.5% 減) および 2023 年度 (7.0% 減) とともに、パンデミック中 (2021 年) に記録された過去最高を下回るものの、新規治験の開始がパンデミック前 (2019 年度) の水準を 13.1% 上回っているのも事実です。さらに、ほとんどの分析によれば、R&D パイプラインはパンデミックの影響、バイオフィーマ資金の減少、および近年のさまざまな課題にもかかわらず、全体としては堅牢性を保っていることが示されています (Biomedtracker によると、プレクリニカルフェーズからフェーズ 3 までのパイプラインは、2022 年 5 月から 2023 年 5 月の間に +2.8% 増加)。つまり、BTM 申請件数の減少が、R&D パイプラインの活動が著しく低下したことによるものとは考えにくいということです。

さらに重要なこととして、CBER が規制する治療薬に関して見ると、パンデミックから回復して丸2年が経過した今、少なくとも BTD および RMAT の業界申請と CBER の助成金レベルからして、「パンデミック後遺症」理論は成立しないように思われます。また、CDER と CBER の両方において、優先度のより低いファストトラック指定は、パンデミック中およびパンデミック後の現在においても、過去最高レベルまたはそれに近い申請と承認数を維持していることも事実です (ただし、ファストトラックのステータスを承認された開発プログラムをサポートするための FDA の時間やリソースへの影響は、BTD や RMAT に関連するものとはまったく比較になりません)。

BTD プログラムが始まって10年以上が経過し、このプログラムに関連する最も根本的な変化は、ある意味では、BTD であろうとなかろうと、すべての開発プログラムに広がっているという説もあります。BTD 指定に関連した市場投入までの時間的優位性を明確に示す新たなデータが続々と出ている一方で、これらの利点が縮小し始めていることを示唆する小さなサインが出てきていることも確かです。これは、BTD 指定を受けたプログラムの市場投入時間が長くなっているというよりは、指定を受けていないプログラムが追い付き始めているためです。Friends of Cancer Research が実施したがん治療薬の平均開発時間に関する調査によると、長年2.7年を誇ってきた BTD 薬の市場投入までの優位性が、最近になってわずか2.0年にまで急に低下したことが示されています。その理由として、2023年2月中旬から秋にかけて6つの非 BTD がん製品が承認されたましたが、そのほとんどは Subpart H 以下のもので、うち4つは短い開発期間で承認されました。

BTD は、BTD 医薬品の開発を多面的に強化する非常に多くの変化をもたらしました しかし、その変化は非常に深く、非 BTD 医薬品にまで波及しています。

Martha Donaghue, MD、CDER のオンコロジー部門2の副部長、OCE の小児および希少がん開発プログラムの代理アソシエイトディレクター、および OCE の Project Beyond Breakthrough の責任者。



一方でFDAは、特に画期的治療薬を始めとする、迅速承認プログラムの限界を強調し、エージェンシーからの過度の期待から業界を守るための措置を講じています。FDAは2023年1月に発表した業界ガイダンス「Optimizing the Dosage of Human Prescription Drugs and Biological Products for Treatment of Oncologic Diseases」の中で「治験依頼者は、FDAの迅速承認プログラム(例：画期的治療薬指定)の下での(抗がん剤の)開発は、販売承認前に最適な投与量の特定を免れる重要な正当化理由にはならないことに留意すべきである」と述べています。

別の説として、CDERが(2023年9月30日まで)約1,200件の審査を行い、約500件のBTD申請を承認する中で、BTDに対する期待や基準を見直し、その現実的な期待を業界に伝え始めているというものが挙げられます(BTDの事前非公式アドバイス会議においてなど)。BTDおよびRMATの対象となる基準として「利用可能な治療薬」という項目があり、2012年(BTDプログラムの開始年)以降多くのがん治療薬が承認されたことで、承認された適応症に対する優先審査指定のハードルはますます高くなっています。これは、OCEのディレクターであるRichard Pazdur, MDのコメントとも一致しており、過去10年間におけるがん治療の承認件数の増加により、今後、企業が新たに登場するがん治療薬が「アンメットメディカルニーズ」に対応していることを立証するのがより困難になることを示唆しています。

一方で、CDERが企業に対してBTDの適格性について非公式な会合で助言を行う際、これまでBTD申請を早急に行うことを奨励してこなかったことも事実です。2015年5月から2018年4月までの245件の予備的BTD助言会合に関するCDER内部分析によると、CDER審査部門が企業に対して直ちにBTDステータスの申請を行うように勧めたケースはわずか20%にすぎませんでした。44%のケースで、CDERの担当部署は、その時点でBTDを申請するのは「時期尚早」であると考えていました(その時点でまとめられたデータは有望であるが、企業は正式なBTD申請を行う前に、より多くの臨床データ、より多くの患者フォローアップ、またはその他の情報を待つべきだと受け止められました)。

FDA の優先審査 指定：あると良い のか、なくてはな らないのか？

52% 

2023 年における CBER の
新規承認のうち BTD また
は RMAT 指定を受けてい
た製品の割合

2024 年 1 月ピンクシート

新たなトレンドとして、FDA の優先審査指定が一部のケースでは「あると良い」(さらに「あると素晴らしい」) ものではあっても、規制上「必須」なものでは決してないことを示す新たなエビデンスが示されています。2024 年 1 月の CDER 分析によると、2023 年には最高記録に近い 55 件の薬剤および生物製剤が承認されましたが、これらの治療法の中で、待望の画期的治療薬の名称で市場に投入されるものはずっと少なかったことがわかりました。(「Advancing Health Through Innovation:CDER's New Drug Therapy Approvals 2023」、FDA CDER 報告書、2024 年 1 月)

分析の結果、CDER が 2023 年に承認した新規化学物質 (NME) / 新規生物学的製品 (NBE) 55 件のうち、BTD ステータスを獲得していたのはわずか 16% (9 件) にすぎないことがわかりました。これに対して、2022 年は 35%、2021 年は 28%、2020 年は 42% でした。(「Advancing Health Through Innovation:CDER's New Drug Therapy Approvals 2023」、FDA CDER 報告書、2024 年 1 月)

一方、2024 年 1 月のピンクシートの分析では、2023 年に CBER によって承認された新しい治療法の非常に大きな割合が、優先的な規制指定を受けていることが明らかにされました。この調査結果によると、2023 年に CBER による記録的な数の新規承認件数 (17 件) の少なくとも 52% が、BTD または RMAT 指定を取得していました。

「BTD は有用であることが示されており、真に臨床的利益をもたらす可能性のある治験治療薬の良い指標となる」と Learn 氏は指摘しています。「しかし、その上で Good は Great の敵ではありません。対象となるアセットが FDA の迅速審査プログラムに指定されようがされまいが、「Good な科学」と「Good な臨床結果」は両立しうるということを強調することが重要です。すべての臨床的な進歩がホームランである必要はありません。それは非常に危険な期待を抱かせることになります」

実際、新しい治療法が患者さんにとっての重要な進歩であるとFDAが判断するのに、FDAの優先審査指定が必ずしも必要ではないことを示す指標があります。2021年および2022年にCDERによって承認されたNME60品目のうち、画期的治療薬指定を受けていないもので、優先審査ステータスを獲得したのは30品目でした(2021年および2022年にCDERが承認したがん治療薬11品目中7品目が該当します)。これは、画期的治療薬指定を受けていないにもかかわらず、すべての臨床データが揃った時点で、FDAがそれらを患者さんにとって重要な新たな利益を提供するものと判断したことを意味します。

一方、CBERが規制するパイプラインの重要かつ成長中のセグメント(すなわち、細胞・遺伝子治療製品)については、FDAの優先審査指定を獲得する上で、より多くの選択肢が残されています。これらの選択肢は、開発プロセスの初期段階で提示されます。

「RMATの規制上のハードルはBTDより低いものの、具体的なメリットは基本的に同じです」と、Parexelのレギュラトリー戦略のバイスプレジデントテクニカルで、現在のCBER治療製品局で臨床チームのリーダーや所長を務めてきたSteve Winitsky医師は指摘しています。「したがって、CGTの治験依頼者にとっては、一般的にBTDよりも開発の早い段階で挑戦できるRMATを試してみることは理にかなっています。RMATとBKTDの規制上の主な違いは、BTDを支持するための主要なエビデンスは、FDAが迅速承認または標準承認のために認めているエンドポイントから得なければならないのに対し、RMATの場合は、RMATを支持するためにエビデンスの総体(バイオマーカーを含む)を活用できることです。たとえば、通常かなり小規模で、追跡期間も限られているデータセットを補完するために、生物学的妥当性のエビデンスを提供する二次的および探索的生物活性エンドポイントを使用することができます」





「しかし治験依頼者は、優先審査指定によって承認に必要なエビデンスの基準が下がるわけではないことを理解すべきです」と Winitsky 氏は注意を促しています。「企業と話をすると、いまだにそのような誤解に遭遇することがあります」

しかし、治験依頼者は、優先審査指定によって承認に必要なエビデンスの基準が下がるわけではないことを理解すべきです…



Steve Winitsky, MD、 Parexel の Regulatory Strategy, VP-Technical、元 FDA 臨床チームリーダーおよび支局長

Winitsky 氏は、現実的および潜在的なさまざまな利点を挙げて、RMAT および BTB 指定に依然として強気な見方を示しています。「クライアントに対しては、元 OTP/CBER ディレクターである Wilson Bryan が OTP 審査員に内部的に伝えたことと同じようなことを助言をするつもりです。CGT の治験依頼者には、条件を満たすと思うなら、あらゆる優先プログラムの指定を申請することを勧めます。治験依頼者が正当な評価を受けることに加え、現在の具体的な利益（今後のすべての会合にタイプ B の優先度が受けられることなど）や、将来登場する可能性がある優先審査指定プログラムからの潜在的な利益（RMAT 指定製品に自動的に適用される可能性のある償還など）を得ることができます」

細胞・遺伝子治療やその他の先進治療に関して、治験依頼者は、承認および迅速化パスウェイ指定の最新の傾向をチャンスと見ることができます。特に、新しい治療メカニズムやアンメットニーズの高い患者集団に対する革新的治療効果など、いくつかの重要な要因をまさに扱っている開発プログラムにとってはこれが当てはまります。「2023年が非常に厳しい年であったにもかかわらず、FDAは記録的な年を迎えることができ、非常に心強く感じています」と Parexel のチーフメディカルオフィサー兼オンコロジーセンターオブエクセレンスの責任者である Amy McKee, MD は述べています。「CBER は承認件数において記録的な年を迎えました。CBER は、いわば業務の準備が整っていることを公にしています 彼らは業務を開始し、スタッフを増員して、私たち全員のために新たな規制の道を切り開こうとしています。我々は彼らについていき、後押しする必要があります」

CDER が規制する小分子医薬品やモノクローナル抗体の開発者には、また違ったチャンスがあるかもしれません。2023年には記録的な数の革新的な承認が見られましたが、新規療法が画期的治療薬指定を受ける率は、再び記録的な水準から大幅に低下しています。実際に画期的治療薬指定は承認数が以前よりもずっと少ないため、現在では市場での価値と注目度ははるかに高まっていると言えるかもしれません。また薬事規制の観点からすると、今日、画期的治療薬に指定された治療法にとっては、CDER の新薬審査部門内での注目やリソースをめぐる競争が大幅に少なくなることを意味します。





Parexel は、人々の Life (生命・生活) を変える使命に取り組む企業が目標を達成するお手伝いをしたいと考えています。

急速に進化するバイオテクノロジー環境についていくには、開発の課題を事前に予測し、対応するための専門的な知識が求められます。Parexel Biotech は、バイオテクノロジー企業と肩を並べ、規制・商業戦略から最先端の試験のデザインおよび実施に至るまで、開発の道に関連する一連の決定、ステップ、マイルストーンに分解し、画期的なイノベーションを実現します。私たちは、長年の豊富な経験を活かし、お客様と患者さんの転帰をより良いものに導き、イノベーションをラボから最も必要としている患者さんのもとへ、いち早くお届けするお手伝いをいたします。#NeverStopBioteching

With Heart™

▶▶▶ Parexel Biotech にお問い合わせください。画期的治療薬の開発をお手伝いいたします。

>>> いつでもご相談に応じます。

*With Heart*TM

パレクセル・インターナショナル株式会社
JapanMarketing@parexel.com

Parexel International Corporation
2520 Meridian Pkwy, Durham, NC 27713, USA
+1 919 544-3170

Offices across Europe, Asia, and the Americas
www.parexel.com

© 2024 Parexel International (MA) Corporation.

parexel®