

早期承認制度を利用する場合の 品質面の課題について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
スペシャリスト（バイオ品質担当）
櫻井 陽

演題名：早期承認制度を利用する場合の品質面の課題について

施設名：独立行政法人医薬品医療機器総合機構

氏名：櫻井 陽

**演者は、過去1年間（1月～12月）において、
本演題の発表に関して開示すべきCOIはありません。**

**本発表は、発表者の個人的見解に基づくものであり、
独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではありません。**

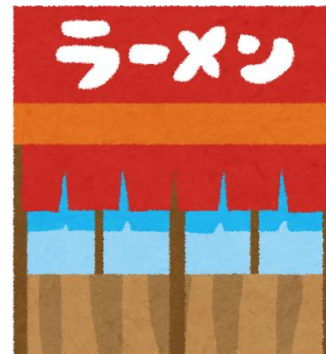
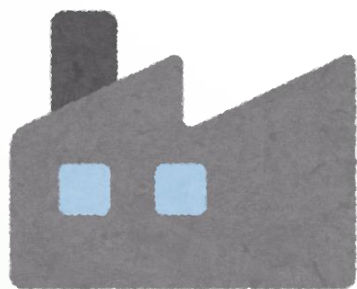
開発に際して理解しておくべきこと

薬機法に基づく再生医療等製品を開発するということは
最終製品は巷で流通するほかの製品と同様に扱われます。



つまり、ユーザーは品質が担保されていることが当然と考えて
使用することになります。

品質管理を理解するためにラーメンを考えてみます。



- ・日本全国に出荷可能な生産量
- ・長時間の輸送に耐えられる容器・品質
- ・味の不均一さは大問題
- ・異物の混入などもってのほか

- ・一店舗で販売できる程度の生産量
- ・店で出すので輸送を気にする必要なし
- ・味が少々異なってもおいしければ問題なし
- ・異物によってはその場で交換すればよい

再生医療等製品に置き換えてみると

再生医療等製品の考え方



一部のアカデミアの考え方



- ・日本全国に出荷可能な生産量
- ・長時間の輸送に耐えられる容器・品質
- ・有効性の不均一さは大問題
- ・異物の混入などもってのほか

- ・日本全国に出荷可能な生産量
- ・長時間の輸送に耐えられる容器・品質
- ・味の不均一さは大問題
- ・異物の混入などもってのほか

- ・一病院で処理できる程度の生産量
- ・病院の近くで作るので輸送を気にする必要なし
- ・品質が少々異なっても効けば問題なし
- ・異物によってはその場で処置すればよい

- ・一店舗で販売できる程度の生産量
- ・店で出すので輸送を気にする必要なし
- ・味が少々異なってもおいしければ問題なし
- ・異物によってはその場で交換すればよい

臨床研究、自由診療、先進医療などで対応すべき

医薬品・再生医療等製品の場合は安定供給義務があります！

その場合、早期承認制度を利用した場合の再生医療等製品の品質・製造上の課題は

安定した市販製品が可能か？

Clinical holds for cell and gene therapy trials: Risks, impact, and lessons learned

Carolyn A. Wills,¹ Daniela Drago,^{2,3} and Robert G. Pietrusko^{1,3}

¹Vor Biopharma, Cambridge, MA 02140, USA; ²NDA Partners, Washington, DC 20036, USA; ³Members of the Regulatory Affairs Committee of American Society of Gene & Cell Therapy (ASGCT)

<https://doi.org/10.1016/j.omtm.2023.101125>.

Correspondence: Robert G. Pietrusko, PharmD, Vor Biopharma, Cambridge, MA 02140, USA.

E-mail: rpietrusko@vorbio.com

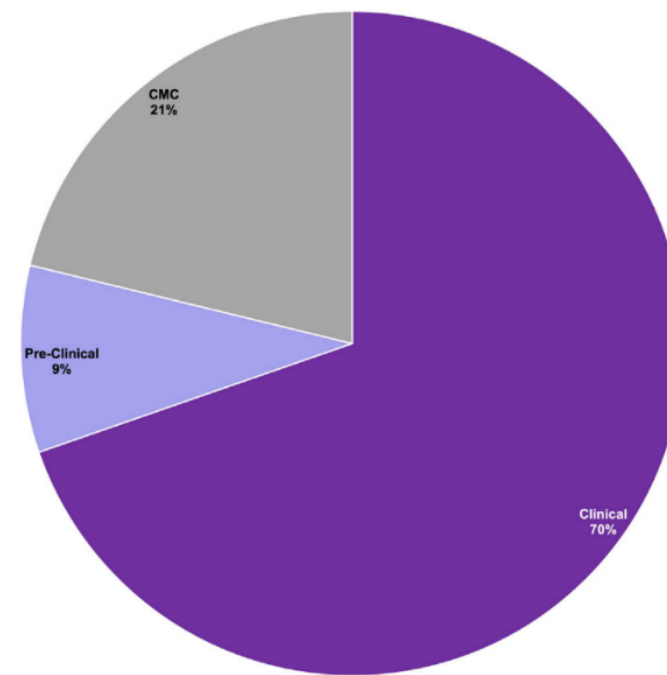
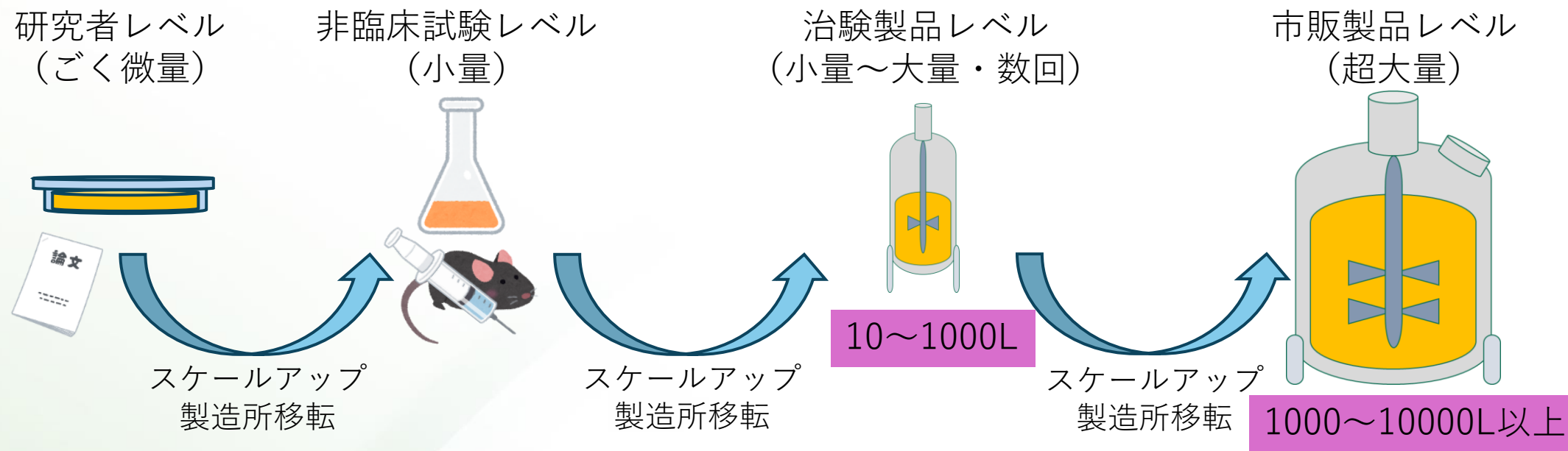


Figure 1. Reported causes of clinical holds

米国では細胞治療遺伝子治療関連の治験の40%が中止（Clinical Hold）。そのうち20%以上はCMC関連の問題。品質の特性の解析が甘いことが原因と分析されている。

日本の場合、相談の頻度の印象からすると製造上のトラブルはそれ以上に多い。

開発ステージ



開発においては何度もスケールアップ、技術移転（製造所変更）を伴う。

ICHガイドライン Q5E バイオ医薬品の同等性/同質性評価

別添

ICH Q5E: 生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にともなう同等性／同質性評価

1.0 緒言

1.1 本ガイドラインの目的

本文書の目的は、生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）について、その原薬または製剤の製造工程変更前後の同等性／同質性評価における基本的な考え方を示すことにある。本ガイドラインは、製造工程の変更が製剤の品質・安全性・有効性に対して有害な影響を及ぼさないことを立証するにはどのようなデータや情報を収集すればよいかを助言することを意図して作成されたものである。本文書は個別の品質解析、非臨床試験・臨床試験のあり方については言及していない。本文書は品質面からの観点を中心に記述したものである。

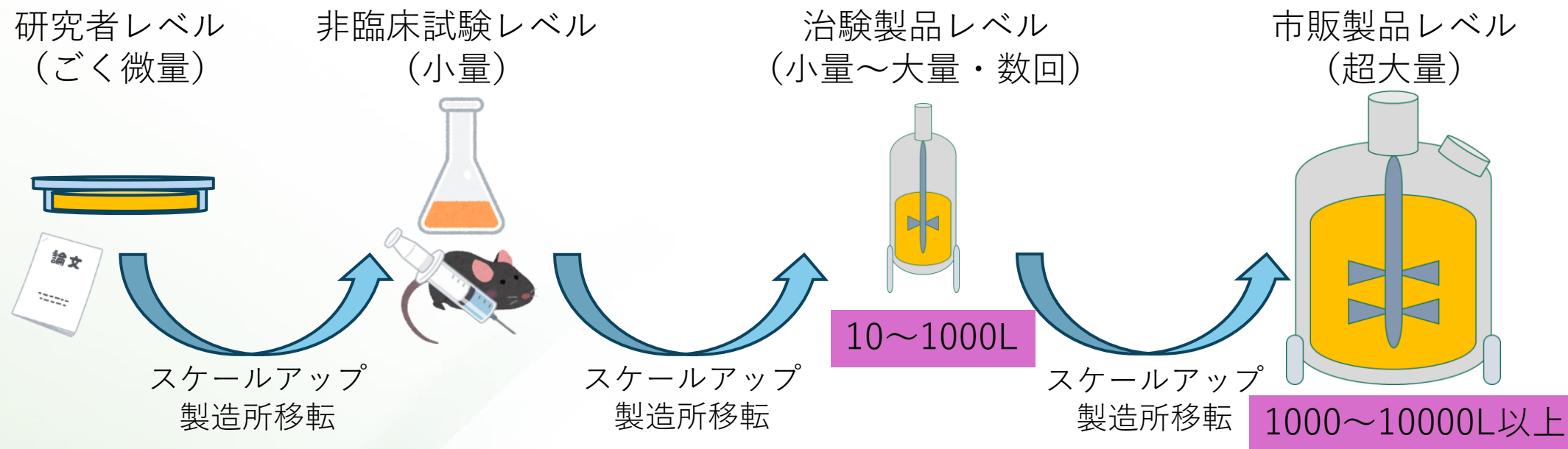
1.2 背景

生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造販売業者¹は、開発中あるいは承認取得後において製品²の製造工程³を変更することがある。このよう

最終製品の有効性安全性に影響がないことを説明するにはある程度の知見が必須

同等性／同質性とは、必ずしも変更前および変更後の製品の品質特性が**全く同じである**ということ**を意味するものではなく**、変更前後の製品の類似性が高いこと、ならびに、品質特性に何らかの差異があったとしても、既存の知識から**最終製品の安全性や有効性**には**影響を及ぼさないであろうことが十分に保証できる**ことを意味する。

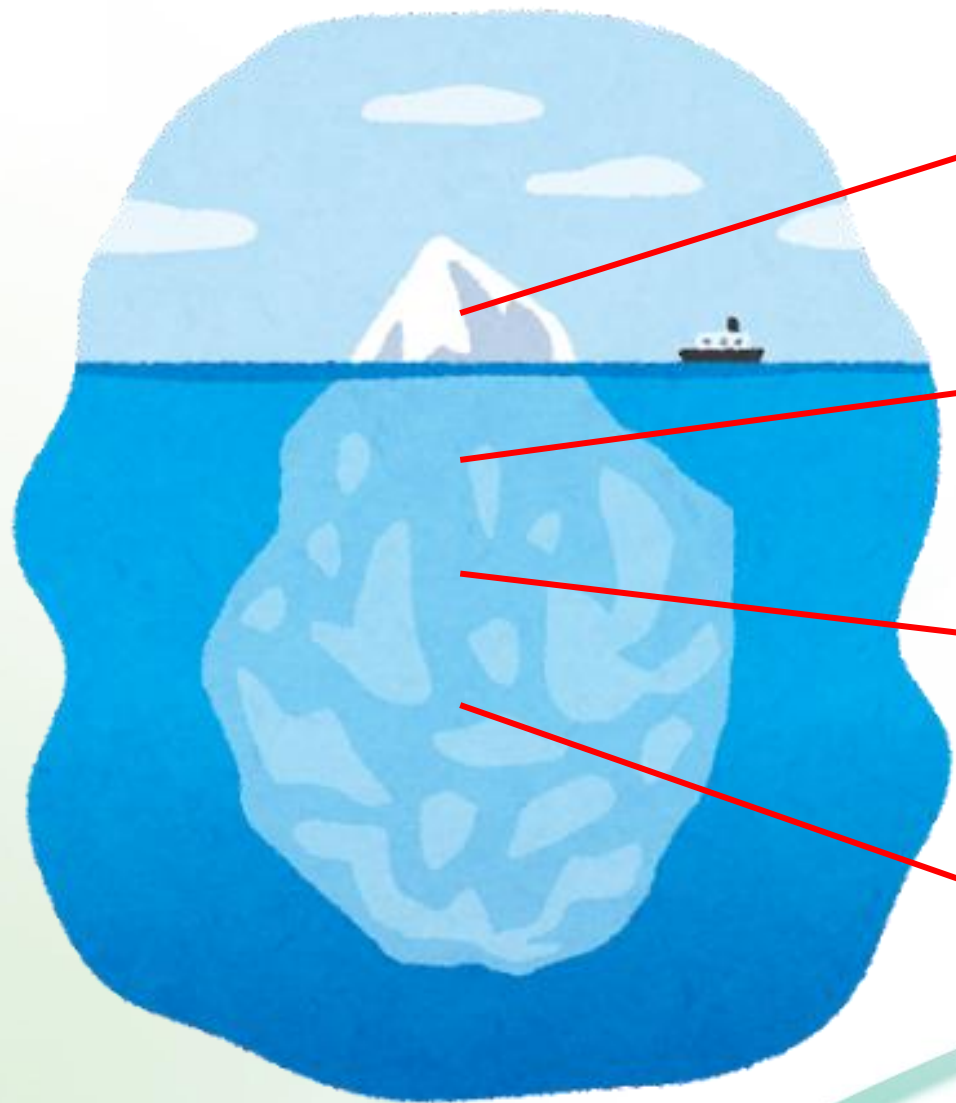
開発ステージ



開発においては何度もスケールアップ、技術移転（製造所変更）を伴う。
これらの製造変更の際に製造できなくなることが多発。

バイオを専門とする企業でも失敗が起こりえる工程

製造トラブルは表現型に過ぎない



製造上のトラブルが発生しなかなか解決しない

研究者の基礎検討が不十分

- ・研究費目的の拙速な開発
- ・開発初期にニーズと製剤設計が検討されていない

製造開発が杜撰

- ・本邦のバイオ製造技術が低い
- ・開発を積極的に支援・助言可能なCDMOがほぼない。

大企業の開発支援がみこめない

- ・杜撰な開発品に手は出さない
- ・企業が求めるものは品質開発が最小限ですむ候補品。

製造トラブルは表現型に過ぎない

製造上のトラブルが発生しなかなか解決しない

研究者の基礎検討が不十分

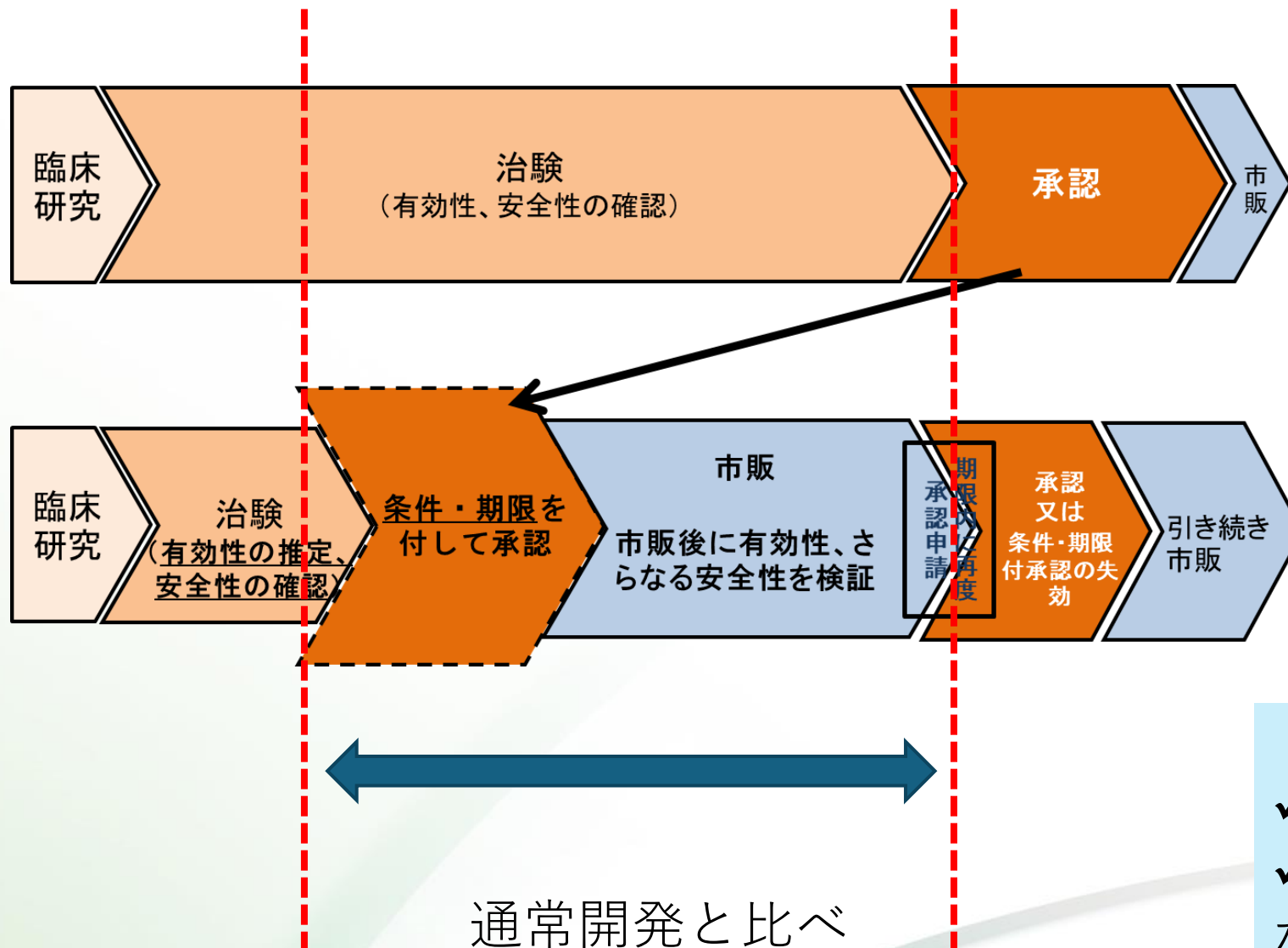
- ・ 研究費目的の拙速な開発
- ・ 開発初期にニーズと製剤設計が検討されていない

つまりは、製造工程の作りこみが十分ではない
条件（製造スケール、製造場所）が変わっただけで
まともに製造できなくなることが多い

IOがほぼない。

大企業の開発支援がみこめない

- ・ 杜撰な開発品に手は出さない
- ・ 企業が求めるものは品質開発が最小限ですむ候補品。



通常開発と比べ
検証試験分（数年）製法の検証ができない！

製造トラブルは
✓ 市販での供給問題
✓ 承認後の検証試験の失敗
などに発展します

現実問題

期限条件付き早期承認を望む会社は
アカデミア発の小さなベンチャー企業などが多い。

製造方法を早期に作りこむだけの余力がないことが多い。
また、採算性が見えない段階での予算投入も厳しい。
しかし作りこめていないと市販後の供給や検証試験に問題あり。

ベンチャーがじっくり開発できる環境づくりが必須か？

まとめ

- 再生医療等製品の薬事承認を目指すのであれば製法を作りこむ必要アリ。
- 迅速承認は製法を作りこむ時間が短くなる恐れがある。
- 再生医療等製品では製造のトラブルが多く、迅速承認はそれを加速させる。
- 製造トラブルは承認後の安定供給や検証試験に致命傷となりえる。
- 体力のないベンチャーにどのように製法を作りこませるか議論が必要。



健やかに生きる世界を、ともに