

臨床試験を開始するにあたっての 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



薬機法80条2の9

厚生労働大臣は、治験使用薬物等の使用による**保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要がある**と認めるときは、治験の依頼をしようとし、若しくは依頼をした者、自ら治験を実施しようとし、若しくは実施した者又は治験の依頼を受けた者に対し、治験の依頼の取消し又はその変更、治験の中止又はその変更その他必要な指示を行うことができる。

安全性が担保されていれば
行政が臨床試験の開始を止めることはありません。
つまり、今後の開発の展望や有効性管理の適切性については
必ずしも行政が認めたわけではないということです。

最低限(安全性)を満たしても開発者としての責務を果たしたことはない

樋口範雄 東京大学名誉教授 監訳
日本医師会 訳

世界医師会ヘルシンキ宣言
人間の参加者を含む医学研究のための倫理的原則

7. 人間の参加者を含む医学研究の第一の目的は、疾病の原因、発症および影響を理解するための知識を生み出し、予防、診断および治療介入を改善し、最終的には個人の健康と公衆衛生を向上させることである。

これらの目的は、個々の研究参加者の権利および利益よりも優先されることがあってはならない。

治療介入の改善 → 医薬品の開発。

CIOMS

GUIDELINE 1:

SCIENTIFIC AND SOCIAL VALUE AND RESPECT FOR RIGHTS

The ethical justification for undertaking health-related research involving humans is its scientific and social value: the prospect of generating the knowledge and the means necessary to protect and promote people's health. Patients, health professionals, researchers, policy-makers, public health officials, pharmaceutical companies and others rely on the

GUIDELINE 1: Scientific and social value and

人間を対象とする健康関連研究の倫理的正当性が認められるのはその科学的・社会的価値による。

GCP省令に基づいた臨床試験である以上は最終的に製品として承認されるものを開発するために十分に計画する必要がある

Although scientific and social value are the fundamental justification for undertaking research, researchers, sponsors, research ethics committees and health authorities have a moral obligation to ensure that all research is carried out in ways that uphold human rights, and respect, protect, and are fair to study participants and the communities in which the research is conducted. Scientific and social value cannot legitimate subjecting study participants or host communities to mistreatment, or injustice.

臨床試験開始前に十分ではなかった有効性の担保方法や製造の頑健性の確保は治験薬の製造等の知識を適切に収集し承認申請までに行うことが原則。

臨床試験の開始が許容されるラインと
承認申請審査に耐えるライン
市場で安定供給を続けるラインは全て異なっています。

市場で安定供給可能な品質管理

- ・リアルワールドで患者さんに適切な品質を提供可能な管理。
- ・リアルワールドで安定供給が可能な製造の頑健性。

承認審査で認められる品質管理

- ・行政が納得するレベルの有効性・安全性の担保が可能な品質管理。
- ・代表例(PV)の製造で一定の製造の頑健性が示している。

臨床試験に入れる品質管理

- ・保健衛生上の被害がない

ライフサイクルを通じたデータ取得は
開発者の責務

画期的なエンジンでも車体が段ボールだと走りません



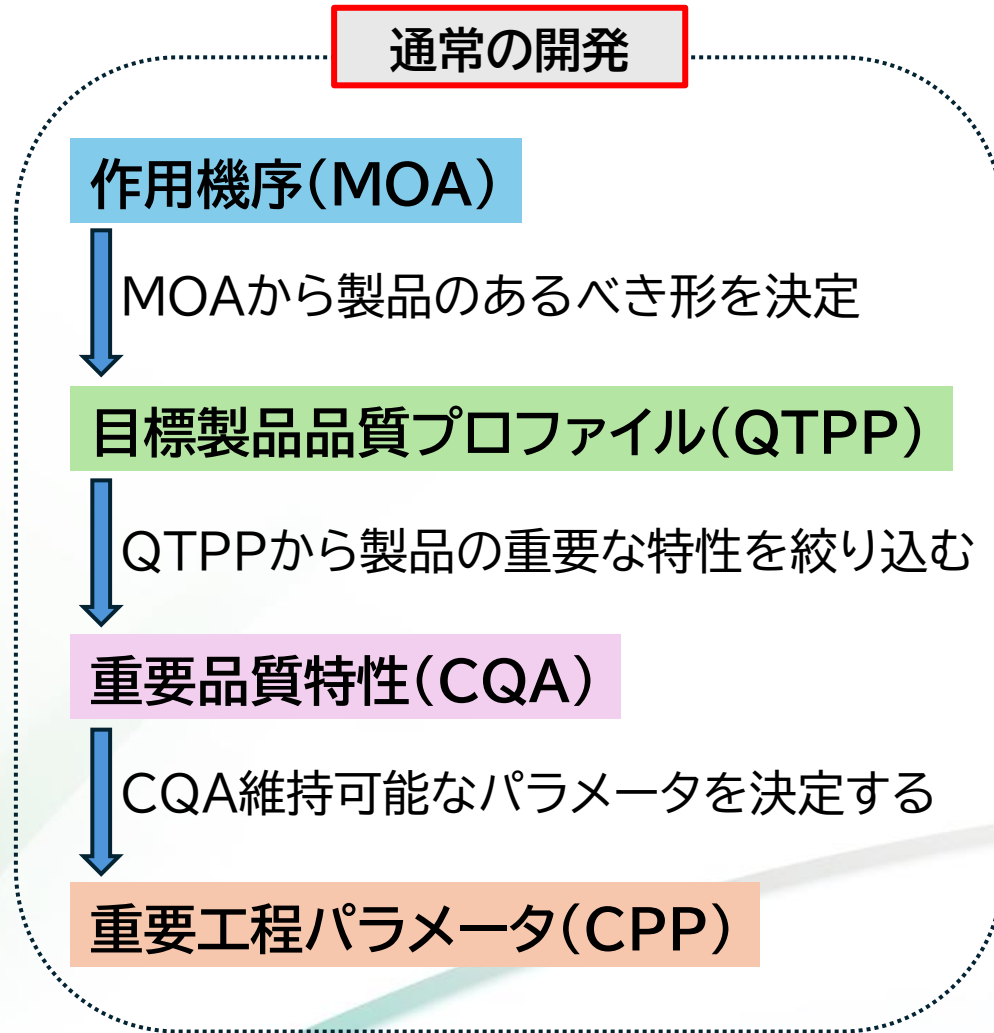
画期的な**基盤技術**でも**製剤設計**が不適切だと医薬品にはなりません

潜在能力の高い素晴らしい技術
(エンジン)



能力を生かせない製剤設計
(車体)

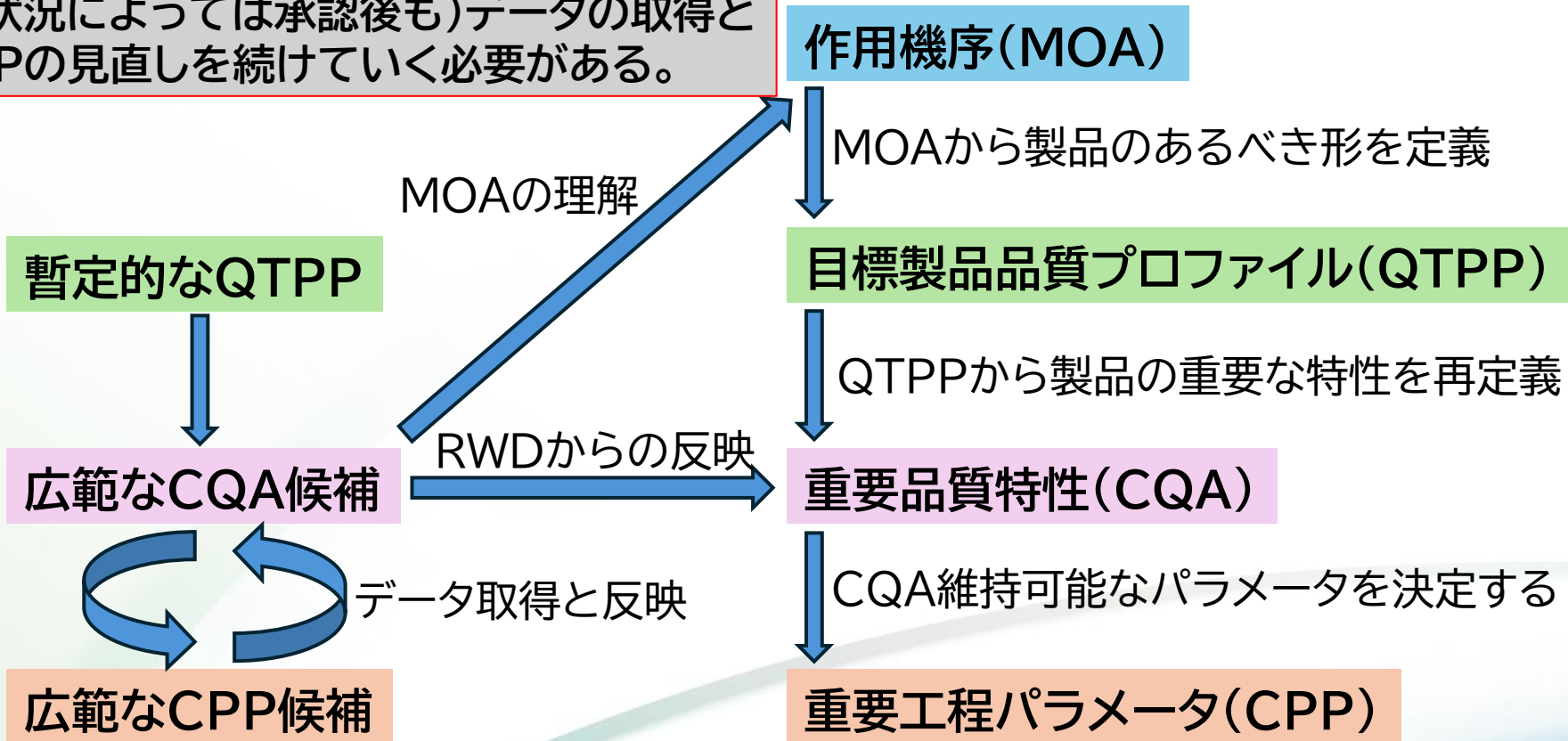
製剤設計や管理戦略の構築はどのようにおこなわれるか？



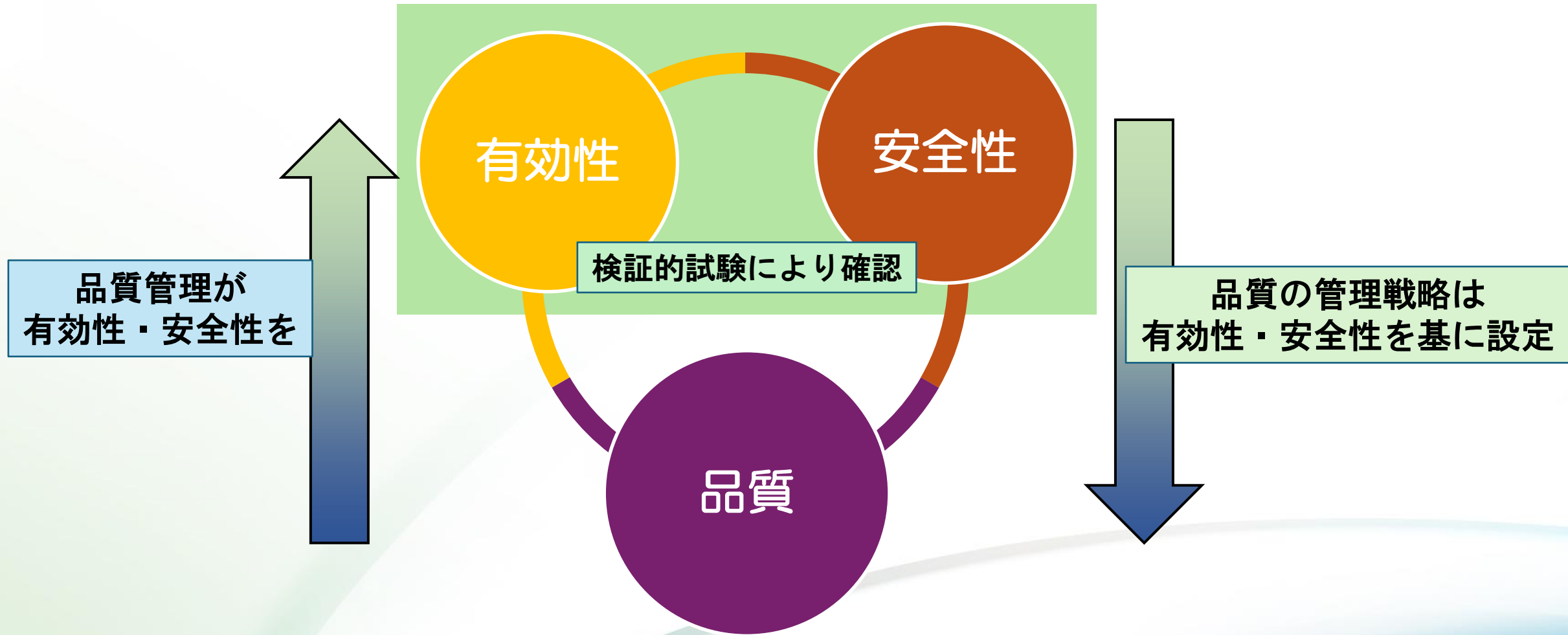
製剤設計や管理戦略の構築はどのようにおこなわれるか？

MOAがクリアでない製品の開発

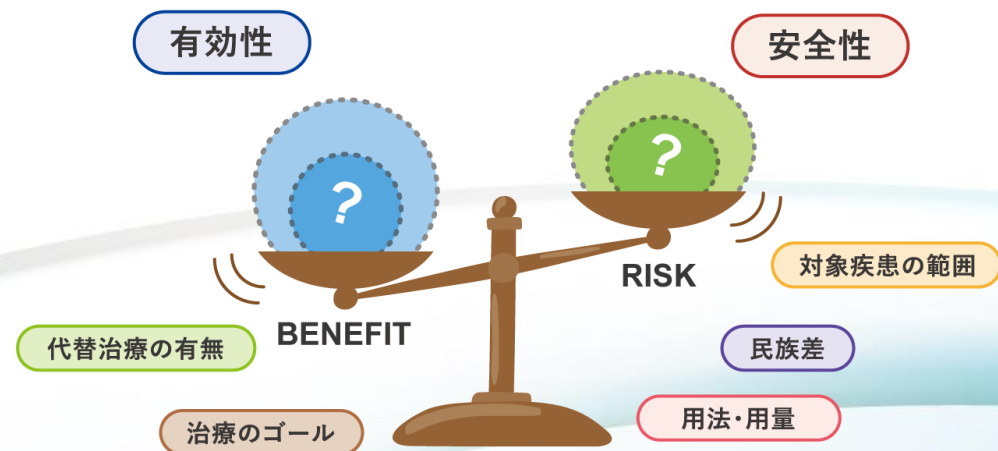
つまりは開発全体(状況によっては承認後も)データの取得とMOAの理解、QTPPの見直しを続けていく必要がある。



有効性・安全性は品質により担保される



安全性



外来性感染性物質のリスク管理

令和7年1月9日に日本語版発出

ICH Q5A (R2) ガイドライン

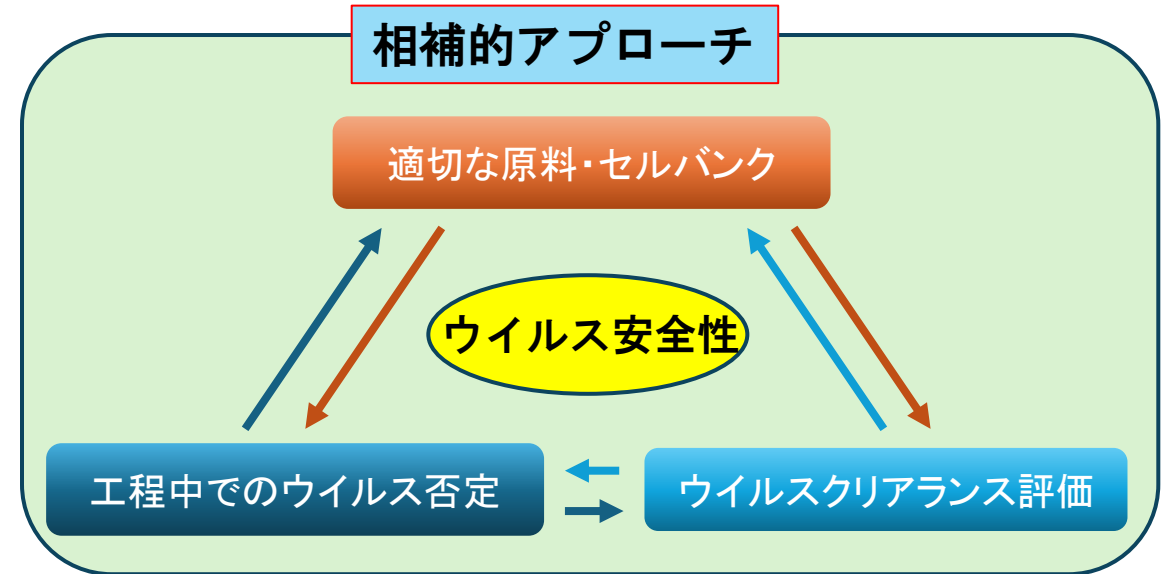
1. 緒言

本ガイドラインは、バイオテクノロジー応用医薬品及び遺伝子治療用製品（以下、バイオテクノロジー応用医薬品等と呼ぶ）のウイルスクリアランス及び試験法を含むウイルス安全性に関わる評価のあり方に関するものであり、これらのバイオテクノロジー応用医薬品等の製造販売承認申請資料に添付されるべきデータの概略を述べたものである。バイオテクノロジー応用医薬品等には、ヒト又は動物（哺乳類、鳥類、昆虫類等）由来細胞株から生産されたバイオ医薬品及び一部の生物起源由来医薬品が含まれる。本ガイドラインにおいて、「ウイルス」という用語には、哺乳類のプリオンに関連するような従来にはない伝播因子は含まないものとする（例：ウシ海綿状脳症（BSE）、スクレイピー）。伝染性海綿状脳症に関しては、本ガイドラインの適用範囲外であるので、申請者が規制当局に個別に相談すること。

本ガイドラインは、サイトカイン、モノクローナル抗体（mAb）及びサブユニットワクチン等、遺伝子組換え技術を用いて *in vitro* 細胞培養により製造される医薬品を対象とする。また、本ガイドラインは、製品の品質に負の影響を及ぼすことなくウイルスクリアランスが可能であれば、遺伝子組換えウイルスベクターやウイルスベクター由来製品（例：ウイルスベクターワクチン、遺伝子治療用製品）にも適用する。これらの製品には、一過性又は安定的にトランスフェクションされた細胞株を用いるか又は遺伝子組換えウイルスを用いた感染によって産生されるウイルスベクター、例えばアデノ随伴ウイルス（AAV）が含まれる。さらに、バキュロウイルス発現によるウイルス様粒子（VLP）、タンパク質サブユニット及びナノ粒子ベースのタンパク質ワクチンや治療薬等、ウイルスベクター由来製品も含まれる。さらに、単純ヘルペスウイルスやアデノウイルス等をヘルパーウイルスとして用いることにより製造される AAV 遺伝子治療用製品も適用範囲とする。遺伝子組換えウイルスベクター及びウイルスベクター由来製品に関する具体的なガイダンスは付録6に記載されている。

不活化ウイルスワクチンや自己複製因子を含む弱毒化ウイルス生ワクチンは本ガイドラインの適用範囲から除外する。ヒト及び動物細胞加工製品は本ガイドラインの適用範囲外であるが、（例えば、生物由来出発物質や生物由来原料には）本ガイドラインの原則を適用することができる。

ICH-Q5Aの原則



三要素が相補しあって
ウイルス安全性が担保される

外来性感染性物質のリスク管理

令和7年1月9日に日本語版発出

ICH Q5A (R2) ガイドライン

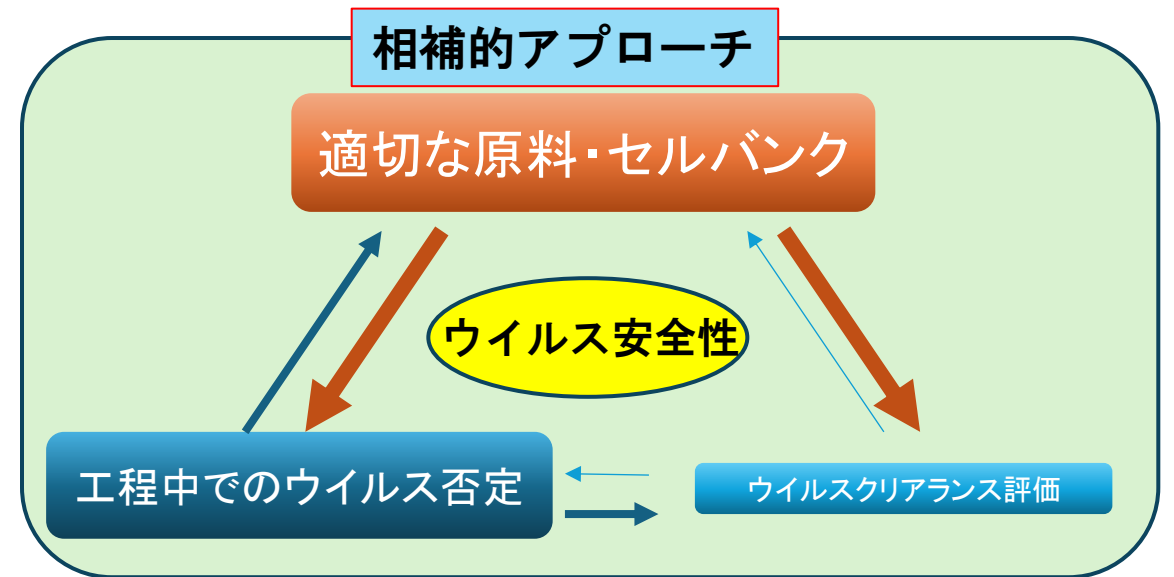
1. 緒言

本ガイドラインは、バイオテクノロジー応用医薬品及び遺伝子治療用製品（以下、バイオテクノロジー応用医薬品等と呼ぶ）のウイルスクリアランス及び試験法を含むウイルス安全性に関わる評価のあり方に関するものであり、これらのバイオテクノロジー応用医薬品等の製造販売承認申請資料に添付されるべきデータの概略を述べたものである。バイオテクノロジー応用医薬品等には、ヒト又は動物（哺乳類、鳥類、昆虫類等）由来細胞株から生産されたバイオ医薬品及び一部の生物起源由来医薬品が含まれる。本ガイドラインにおいて、「ウイルス」という用語には、哺乳類のプリオンに関連するような従来にはない伝播因子は含まないものとする（例：ウシ海綿状脳症（BSE）、スクレイピー）。伝染性海綿状脳症に関しては、本ガイドラインの適用範囲外であるので、申請者が規制当局に個別に相談すること。

本ガイドラインは、サイトカイン、モノクローナル抗体（mAb）及びサブユニットワクチン等、遺伝子組換え技術を用いて *in vitro* 細胞培養により製造される医薬品を対象とする。また、本ガイドラインは、製品の品質に負の影響を及ぼすことなくウイルスクリアランスが可能であれば、遺伝子組換えウイルスベクターやウイルスベクター由来製品（例：ウイルスベクターワクチン、遺伝子治療用製品）にも適用する。これらの製品には、一過性又は安定的にトランスフェクションされた細胞株を用いるか又は遺伝子組換えウイルスを用いた感染によって産生されるウイルスベクター、例えばアデノ随伴ウイルス（AAV）が含まれる。さらに、バキュロウイルス発現によるウイルス様粒子（VLP）、タンパク質サブユニット及びナノ粒子ベースのタンパク質ワクチンや治療薬等、ウイルスベクター由来製品も含まれる。さらに、単純ヘルペスウイルスやアデノウイルス等をヘルパーウイルスとして用いることにより製造される AAV 遺伝子治療用製品も適用範囲とする。遺伝子組換えウイルスベクター及びウイルスベクター由来製品に関する具体的なガイダンスは付録6に記載されている。

不活化ウイルスワクチンや自己複製因子を含む弱毒化ウイルス生ワクチンは本ガイドラインの適用範囲から除外する。ヒト及び動物細胞加工製品は本ガイドラインの適用範囲外であるが、（例えば、生物由来出発物質や生物由来原料には）本ガイドラインの原則を適用することができる。

ICH-Q5Aの原則



ウイルス不活化除去工程が設定できないため
原料の管理は極めて重要となる

自己由来

薬食発第0208003号
平成20年2月8日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長

ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の
品質及び安全性の確保について

ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性を確保するために必要な基本的要件については、平成12年12月26日付け薬食発第1314号厚生省医薬安全局長通知「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」の別添2「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」（以下「平成12年指針」という。）を定め運用してきたが、その後の科学技術の進歩や経験の蓄積を踏まえ見直しを進めてきたところである。

今般、ヒト由来の細胞・組織のうち、自己由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「自己由来細胞・組織加工医薬品等」という。）の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件について別添「ヒト（自己）由来細胞・

同種由来

薬食発第0912006号
平成20年9月12日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長

ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の
品質及び安全性の確保について

ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」という。）の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件については、平成12年12月26日付け薬食発第1314号厚生省医薬安全局長通知「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」の別添2「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」（以下「平成12年指針」という。）を定め運用してきたが、その後の科学技術の進歩や経験の蓄積を踏まえ見直しを進めてきたところである。

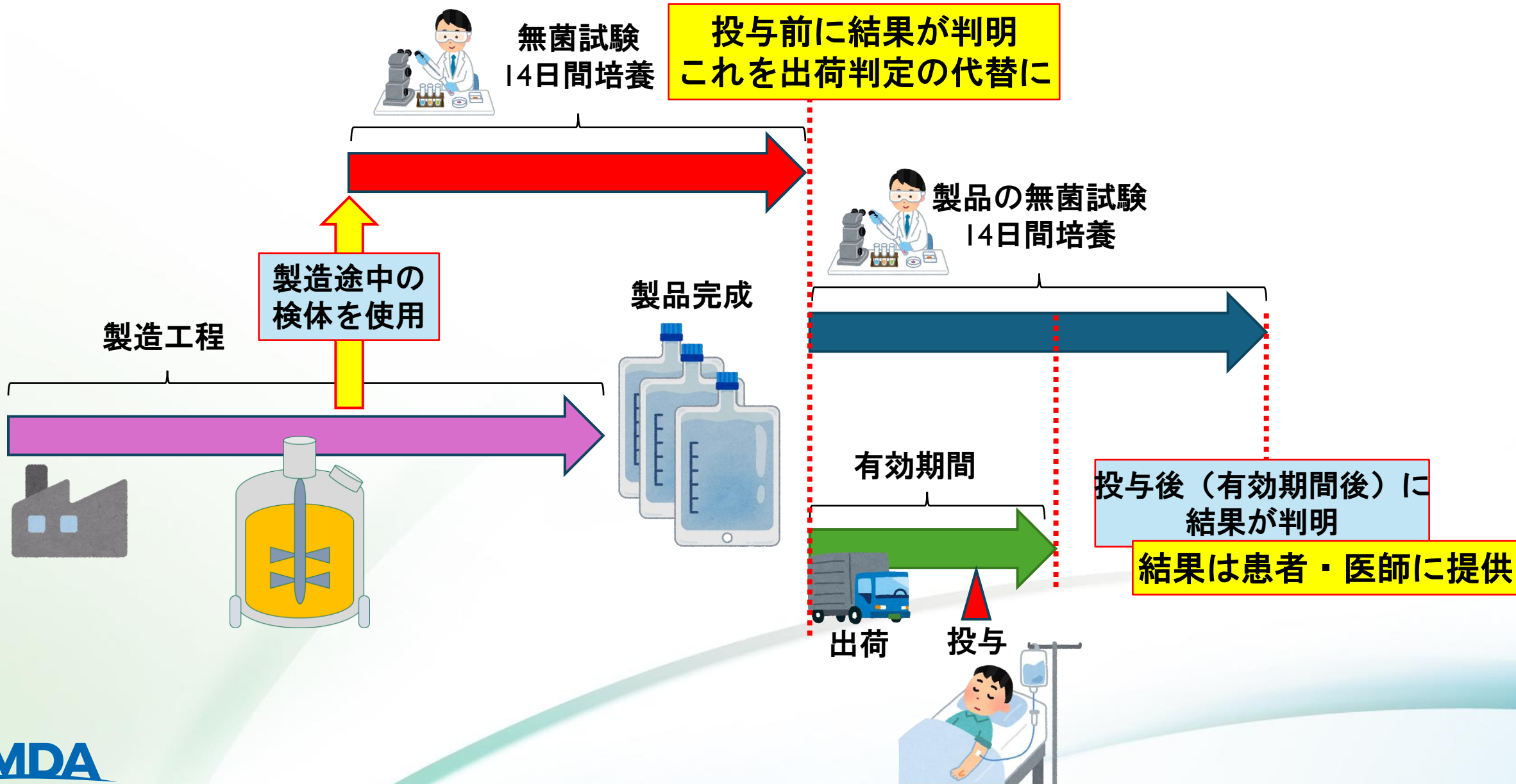
ヒトの自己由来の細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件については、平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機

自己と同種で要求事項が異なることに注意。

各安全性試験の実施にも制限がかかる場合もある

どこまでのリスクが許容されるか、ではなく
最大限の努力にもかかわらず対応しきれない要素が出てきたときに
製品のベネフィット等を勘案して許容されるかを検討する。

前倒しの試験を活用して可能な限りの安全性確保（例）



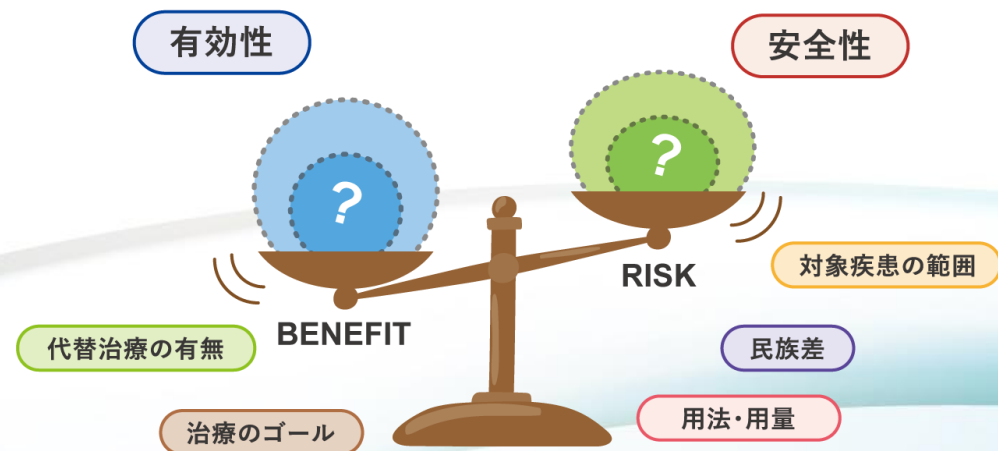
製品の特性によっては前倒しの試験で出荷の判定をせざるを得ない。



安全性確保の最大限の努力と
リスク以上のベネフィットが必要。

- 少しでも安定した製剤設計の検討
- 重篤な疾患に対しての著しい有効性
- 少しでも結果が早く得られる試験法の採用

有効性



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

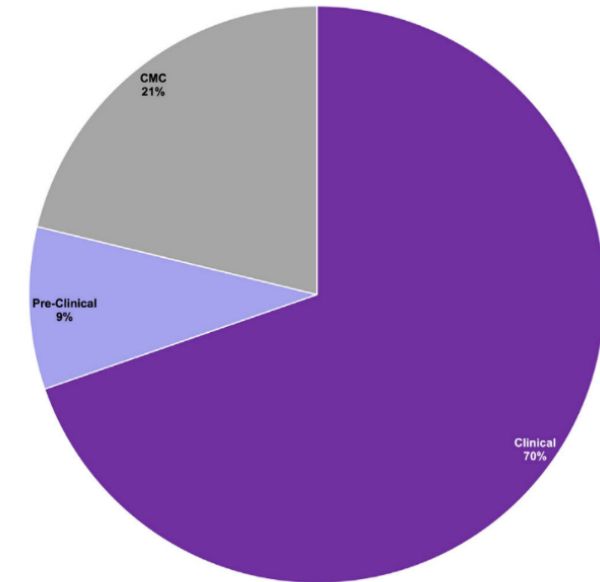


Figure 1. Reported causes of clinical holds

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。

普段行っている試験は本当に製品の本質をとらえていますか？

同等/同質性

【出荷試験】

糖度
pH
含量

①



②



③



有効性を決定づけるCQA

臨床試験開始前ではMOAがクリアでない場合があり
その場合は管理項目やCPPを決定できない。



想定されるCQA候補は網羅的にデータを取得すべき。
開発後期にはMOAの理解を深め真のCQAを見つける。

クリアでない場合は承認後もMOAの理解を深める必要アリ。

同等/同質性が開発で問題となること

- スケールアップ・スケールアウト
データ不足だとスケールアップ・スケールアウト・技術移管でトラブルに
- 原材料の確保
特に生原料はロットが変わっただけで製品特性が変わることもあり

まとめ

- QTPPの決定において、MOAがクリアでないとする程度推測に頼らざるを得ない。
将来的に有効性・安全性を担保可能なCQA候補を幅広く
可能な限りMOAを理解する→最終的な管理項目の決定に
- ウイルス安全性・無菌性についてはほぼすべての品目でCQA
安全性の確保には制限があっても最大限の努力を払う必要がある
- 同等性の説明のためにも開発初期からCQAの把握に全力を尽くすべき

The logo for the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) features the acronym "PMDA" in a bold, blue, sans-serif font. A thick blue horizontal line is positioned below the letters, extending slightly beyond the left and right edges of the text.

健やかに生きる世界を、ともに