

治験に入るための品質管理の考え方

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

Disclosure

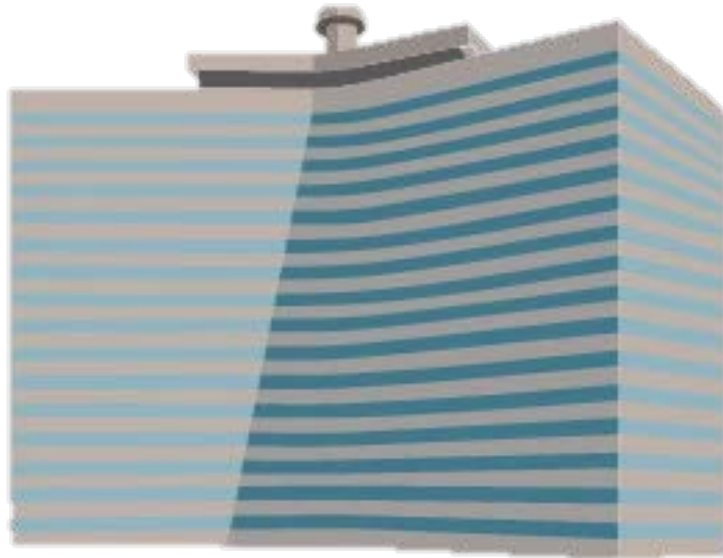
発表演者は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の職員です。

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。

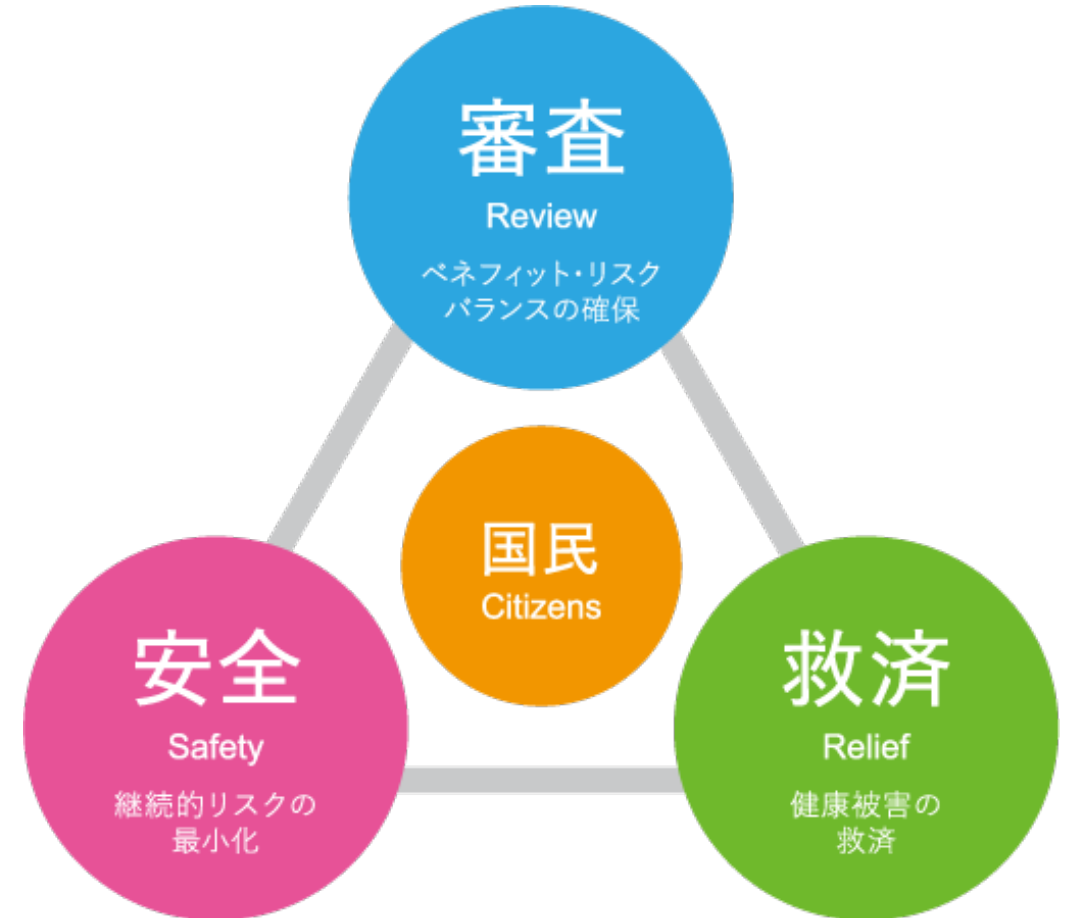
そもそもPMDAとは何か

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency(PMDA)

設立 : 2004年4月1日
職員数 : 1056名(2025年(令和7年)7月1日現在)
所在地 : 東京都千代田区霞が関3-3-2

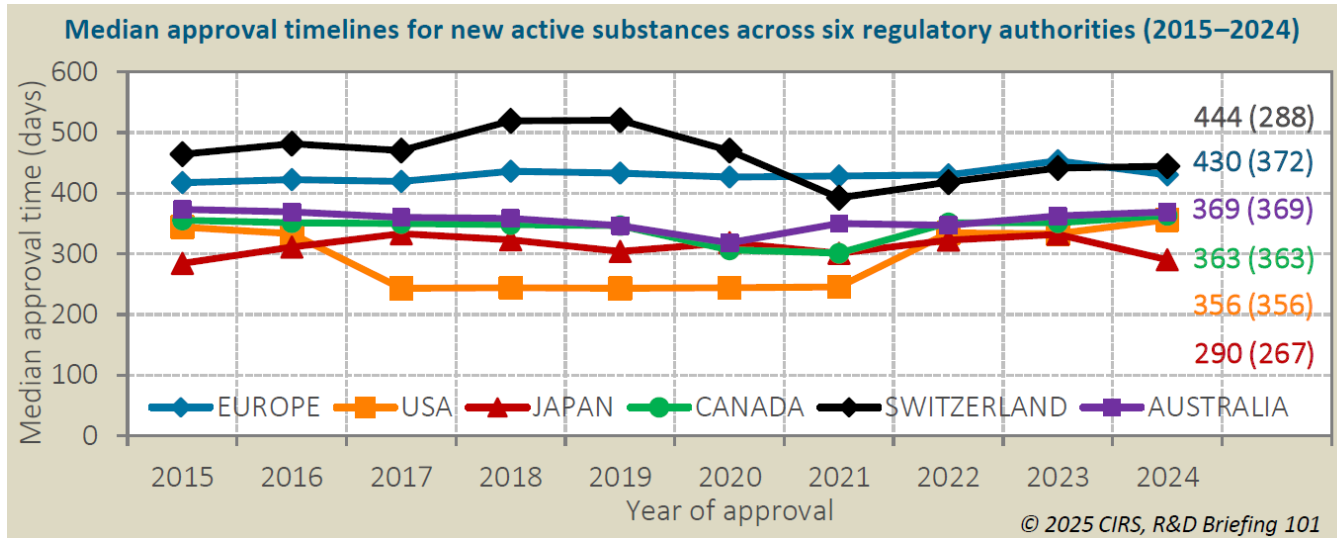


新霞が関ビル

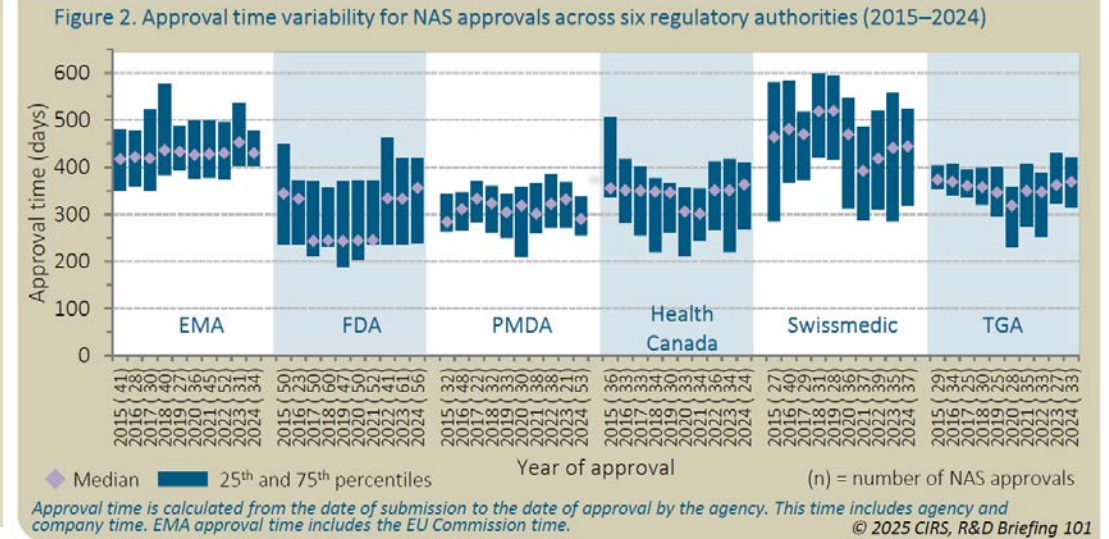


医薬品の承認審査、上市後の安全対策、副作用の救済まで
医薬品の安全性を1組織で総合的にやっている

New drug approvals by six major authorities 2015-2024: Trends in an evolving regulatory landscape



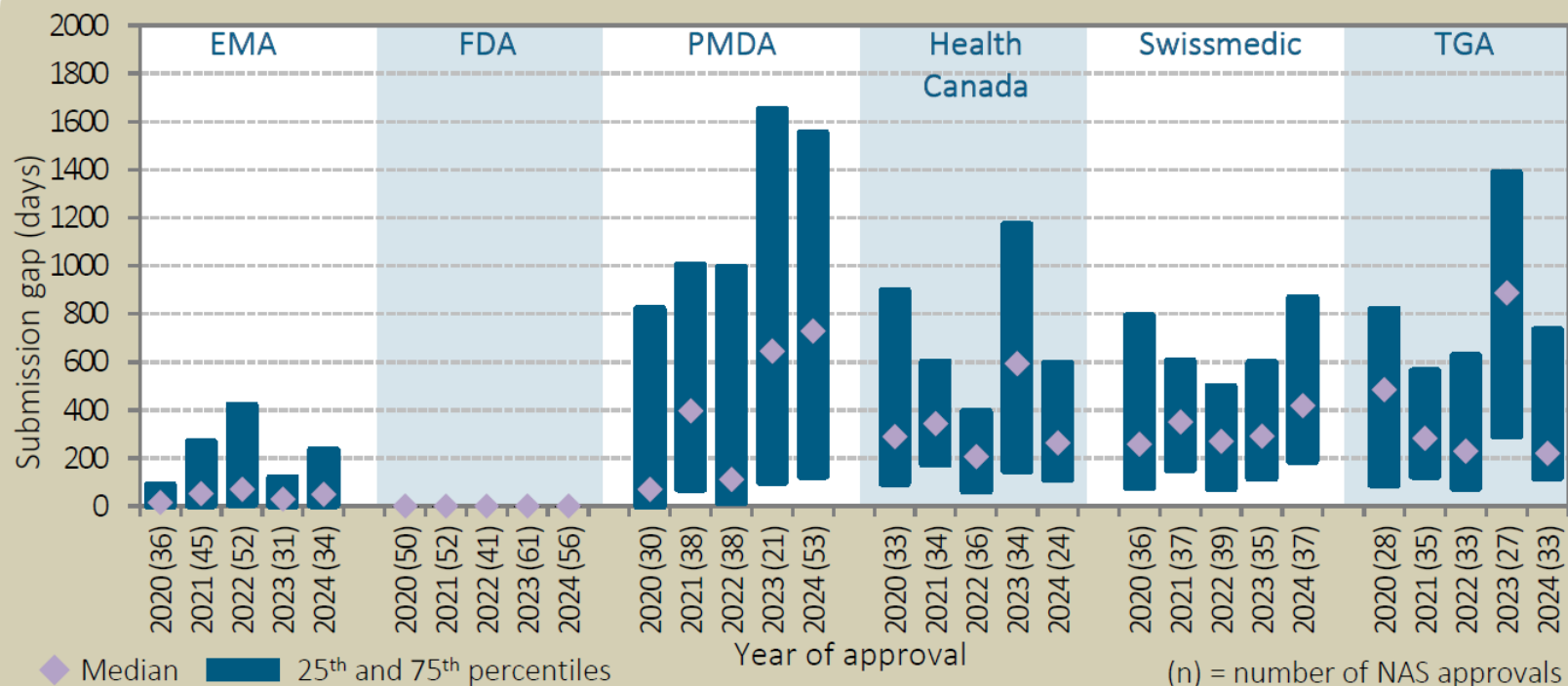
審査速度は世界トップクラス
(2014-2016, 2022-2024年は世界トップ)



審査ラグは解消済み

Submission gap

Figure 3. Submission gap variability for NAS approvals across six regulatory authorities (2020–2024)



Submission gap is calculated as the time from the date of submission at the first regulatory authority to the date of regulatory submission to the target regulatory authority.

© 2025 CIRS, R&D Briefing 101

今の課題は申請ラグ
ドラッグロス

品質を管理するとは？

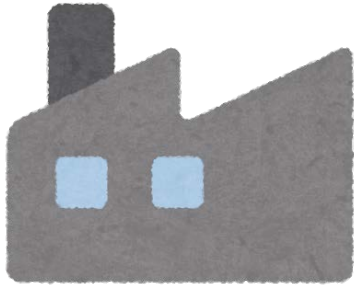
開発に際して理解しておくべきこと

薬機法に基づく医薬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

医薬品等に置き換えてみると

医薬品・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

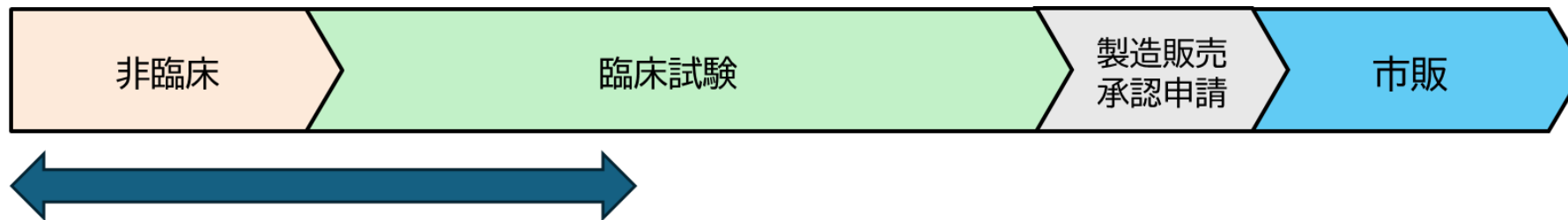
- ・日本全国に出荷可能な生産量
- ・長時間の輸送に耐えられる容器・品質
- ・味の不均一さは大問題
- ・異物の混入などもってのほか

- ・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

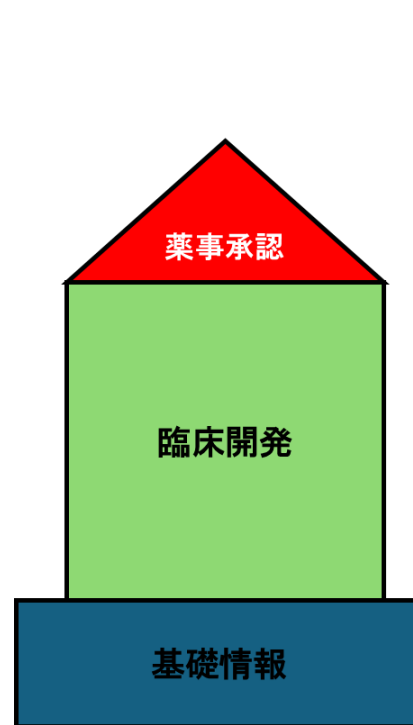
臨床研究、自由診療、先進医療などで対応すべき

開発計画

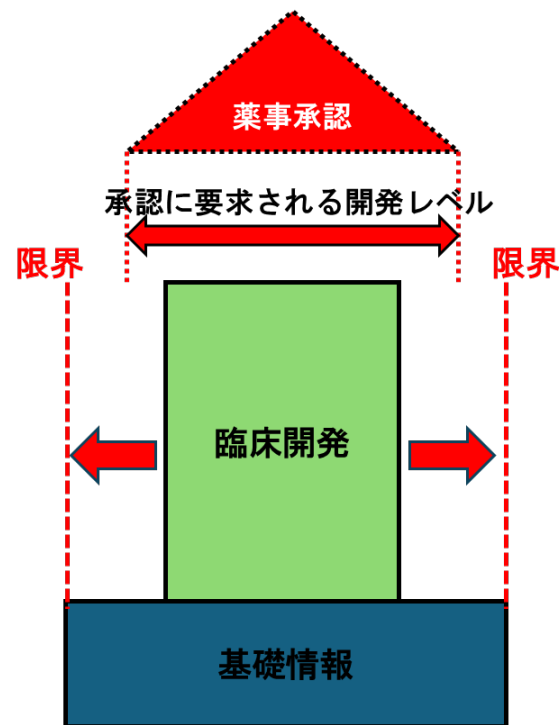


一般的にアカデミアが関与するのは臨床試験初期ぐらいまで

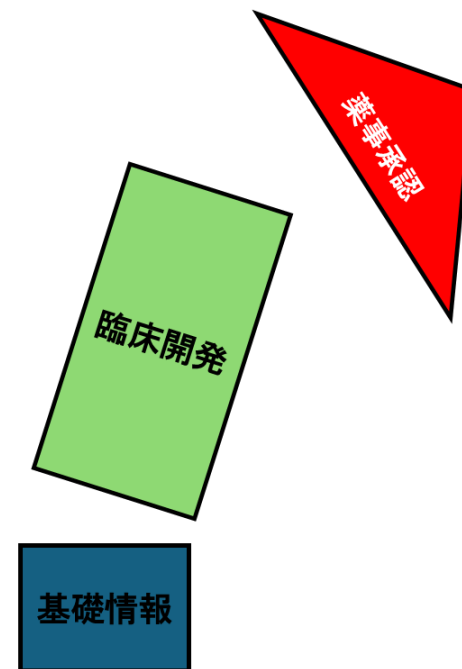
初期のデータ不足は
そのまま開発失敗につながります



承認には
しっかりした基礎が必要



承認内容に見合った開発が必要
基礎情報が開発の限界に影響



基礎情報が貧弱だと
承認には至らない

治験の開始



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にはならない

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

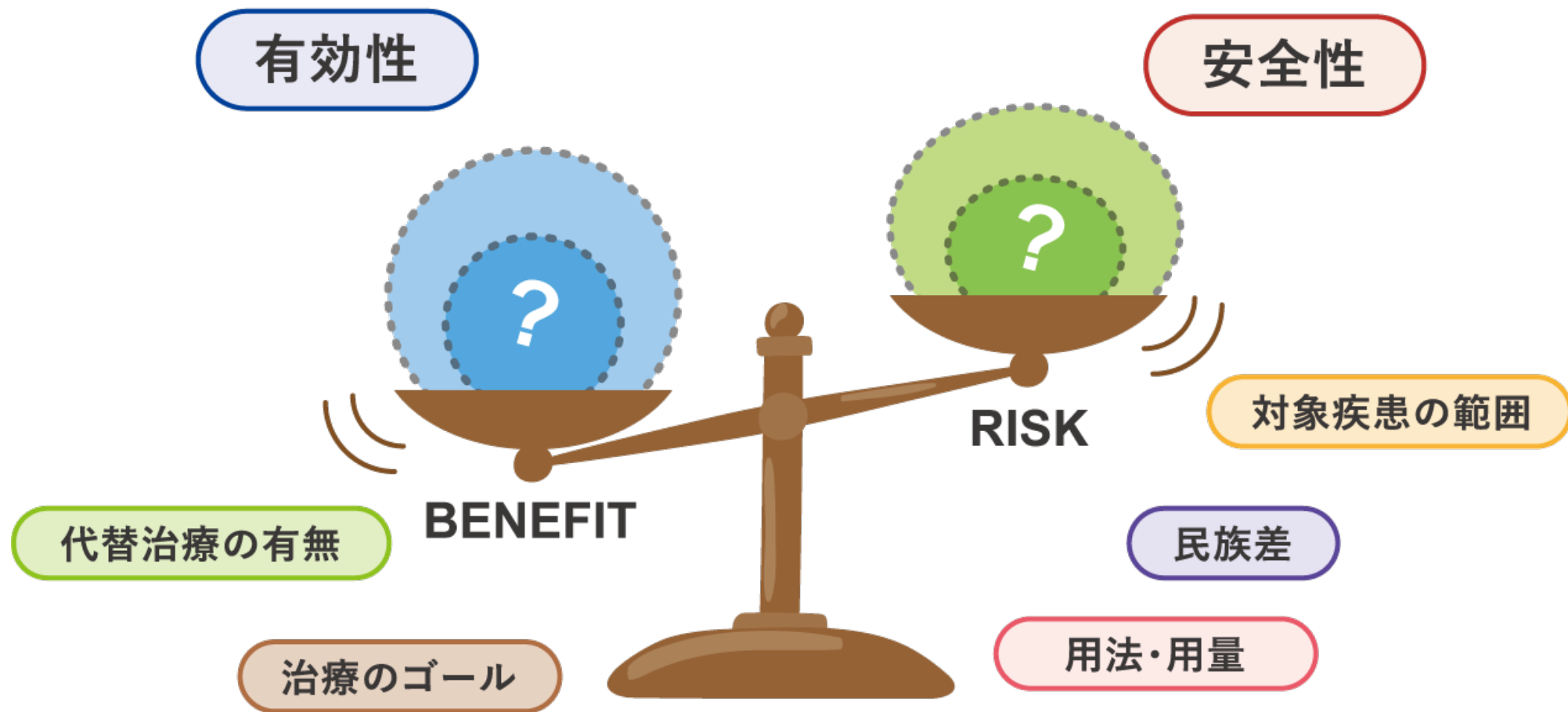
人間を対象とする健康関連研究の倫理的正当性が認められるのは
その科学的・社会的価値による。

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。

多要素間のバランス



ベネフィット・リスクのバランスが重要

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せている。

臨床試験に入れる品質管理

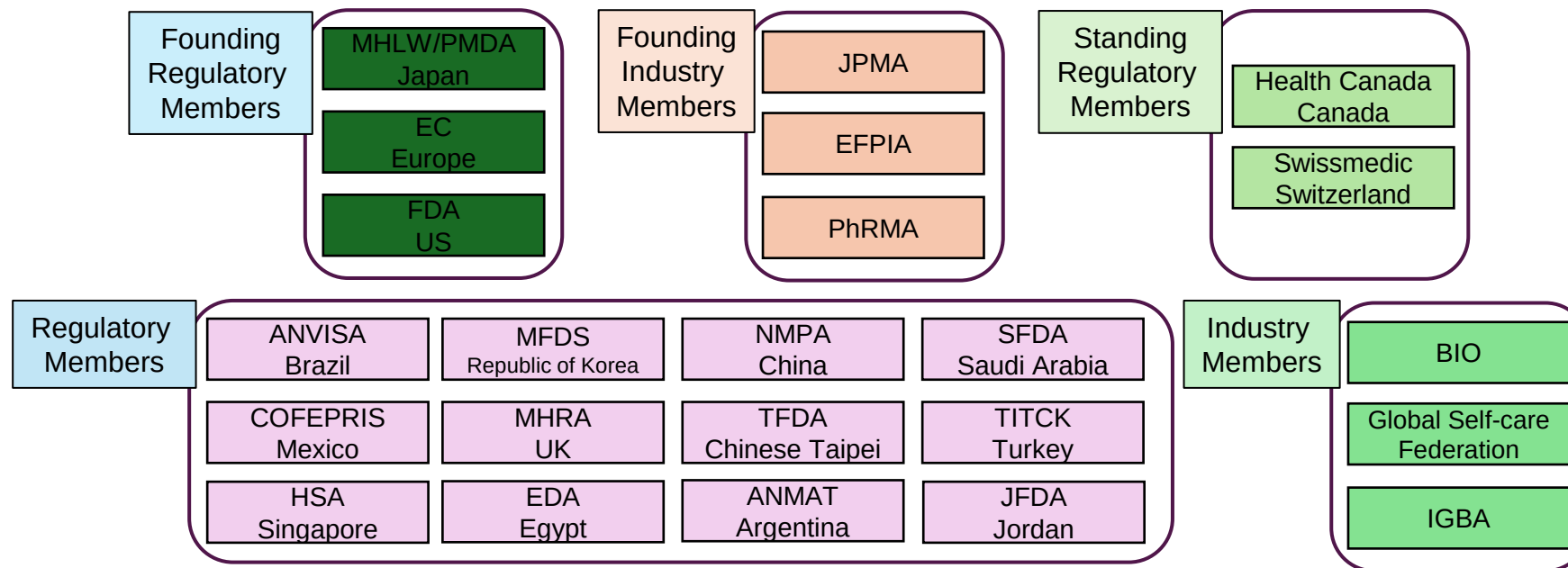
- ・保健衛生上の被害がない

ライフサイクルを通じたデータ取得は
開発者の責務

ICHとは

ICH: 医薬品規制調和国際会議

International Council for Harmonisation of Technical Requirement for Pharmaceuticals for Human Use



WHO、IFPMAなど他にオブザーバー41団体

医薬品規制当局と製薬業界の代表者が協働して、医薬品規制に関する国際的に調和されたガイドラインを科学的・技術的な観点から作成する国際会議

ICH品質ガイドライン一覧

番号	タイトル	枝番
ICH-Q1	安定性	A～E
ICH-Q2	分析バリデーション	A～B
ICH-Q3	不純物	A～D、E(step3)
ICH-Q4	薬局方	－
ICH-Q5	生物薬品の品質	A～E
ICH-Q6	規格及び試験方法	A～B
ICH-Q7	GMP	－
ICH-Q8	製剤開発	－
ICH-Q9	品質リスクマネジメント	－
ICH-Q10	品質システム	－
ICH-Q11	原薬の開発と製造	－
ICH-Q12	ライフサイクルマネジメント	－
ICH-Q13	連続生産	－
ICH-Q14	分析法の開発	－

素晴らしい基礎研究データが出た、さあ医薬品にしよう！

研究データ



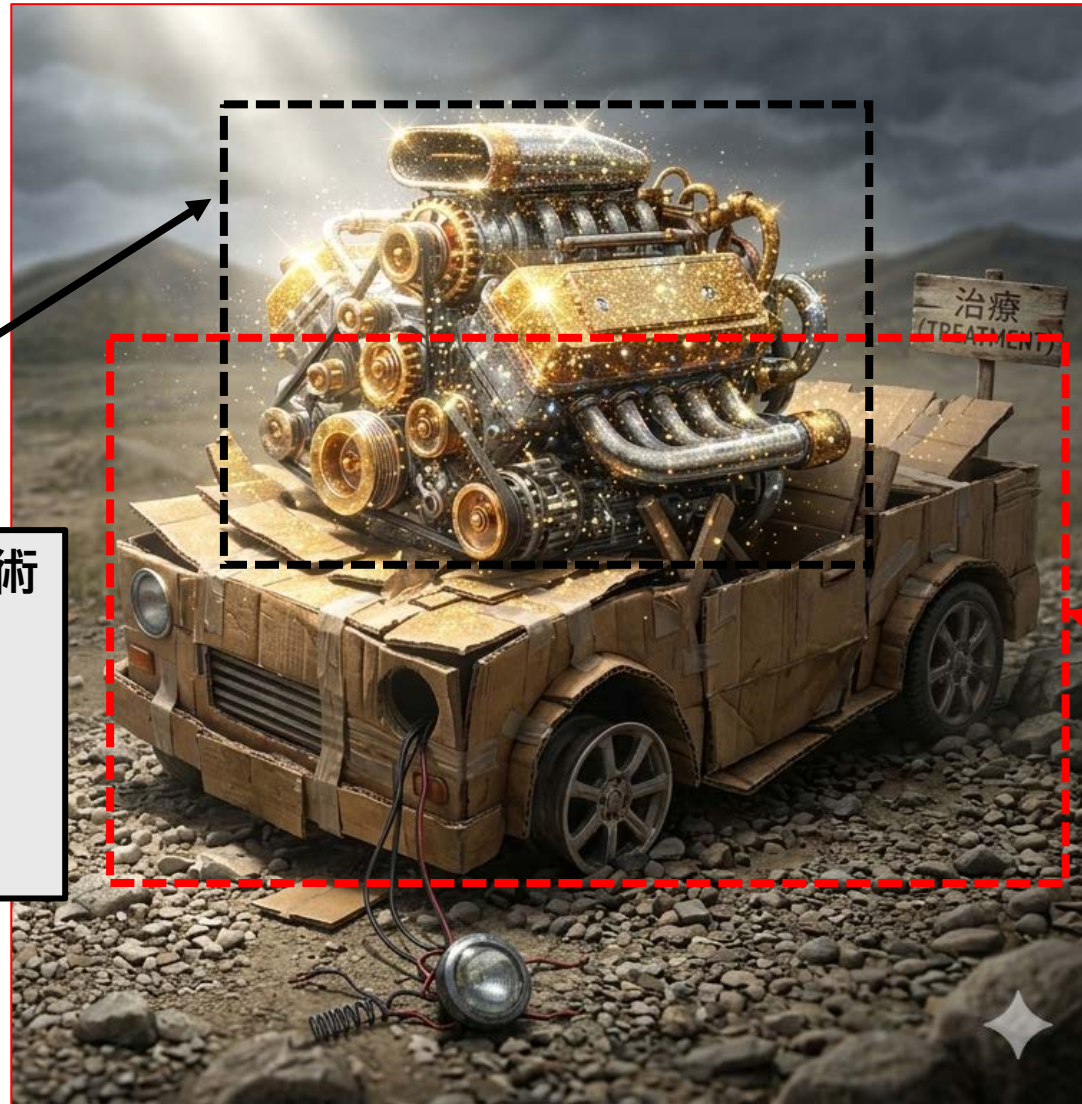
医薬品



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



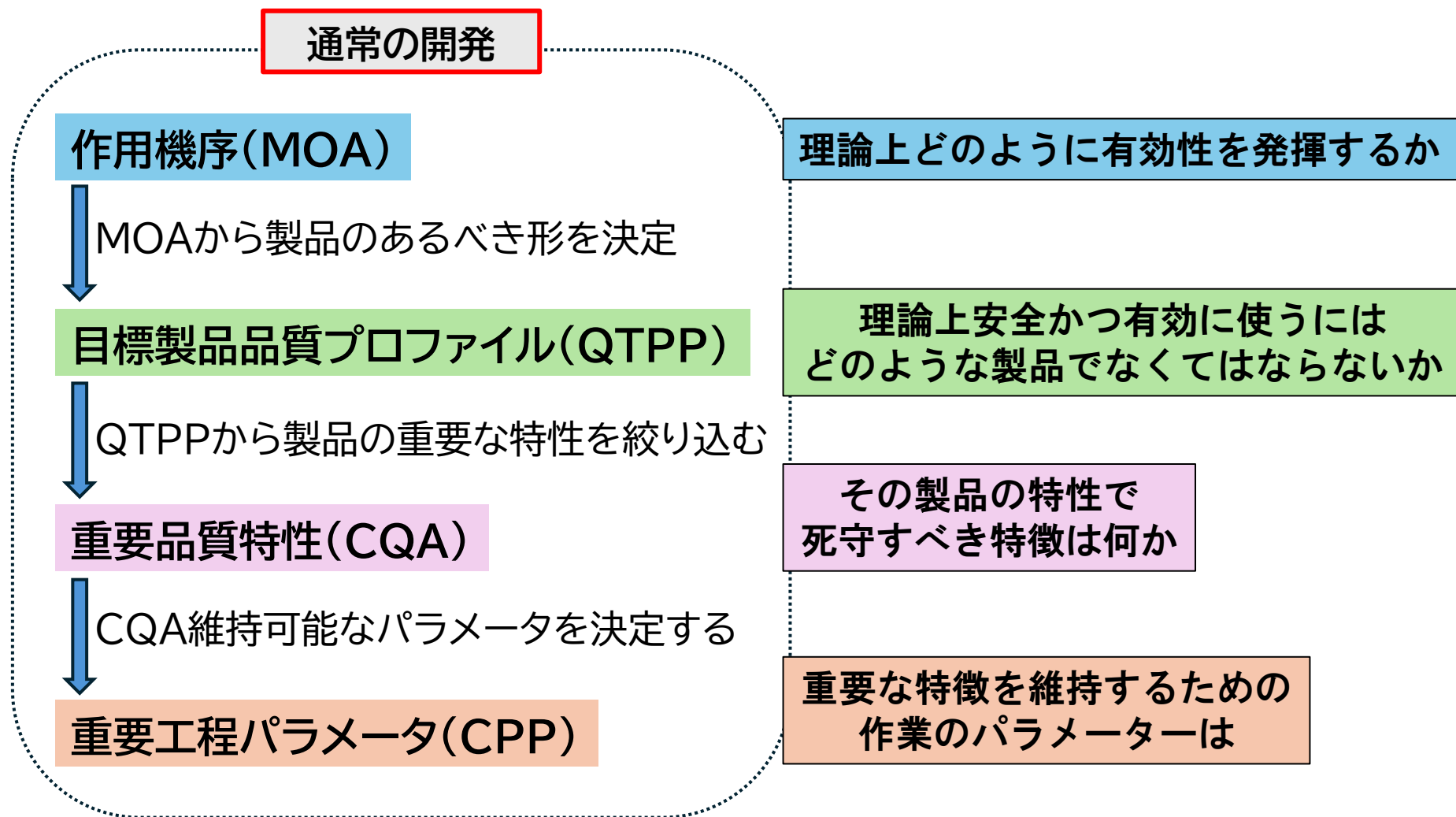
潜在能力の高い素晴らしい技術
(エンジン)



能力を生かせない製剤設計
(車体)



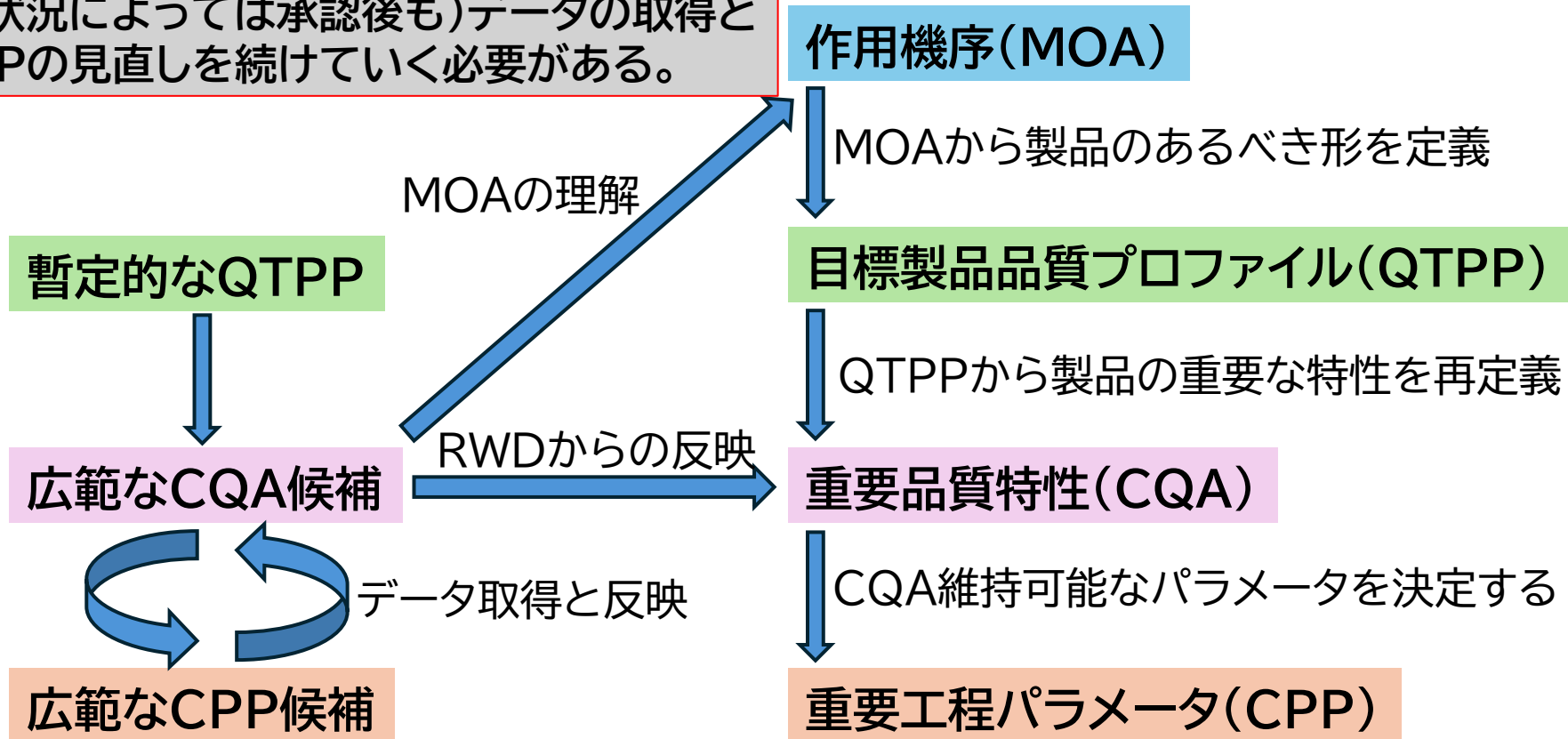
製剤設計や管理戦略の構築はどのようにおこなわれるか？



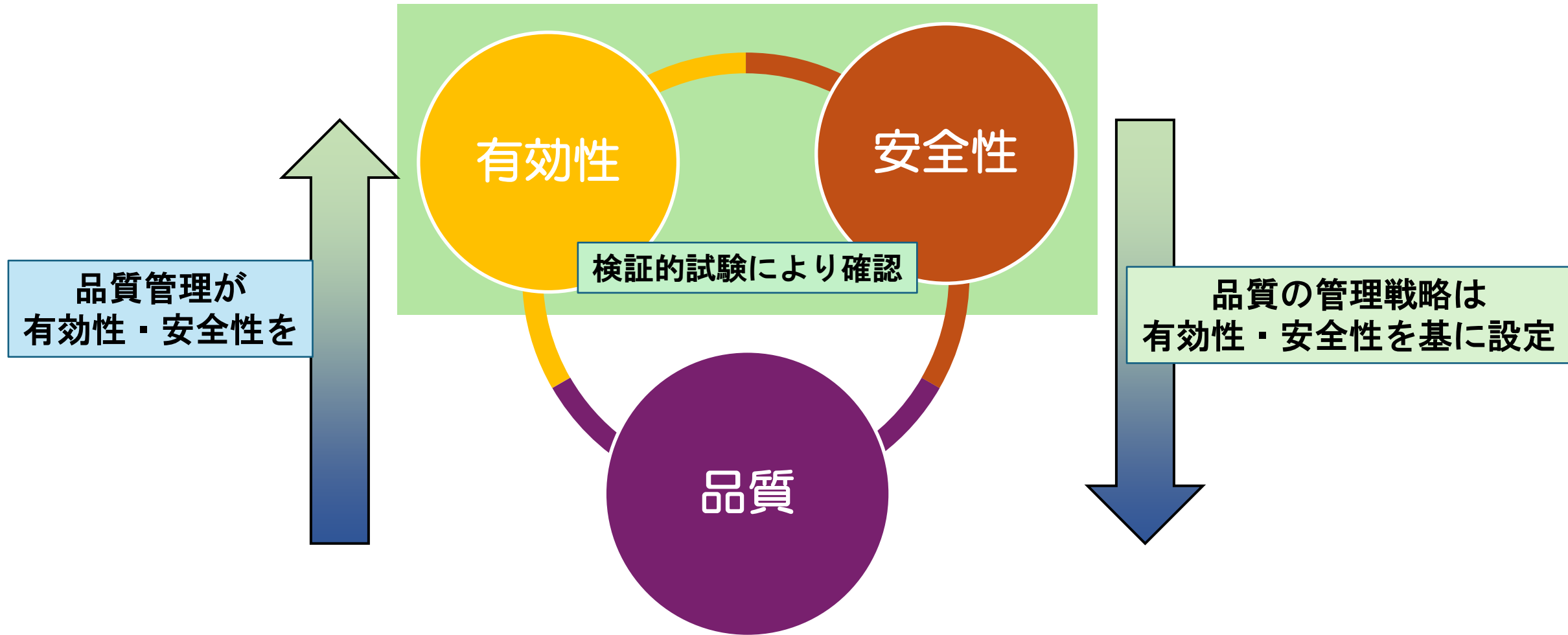
製剤設計や管理戦略の構築はどのようにおこなわれるか？

MOAがクリアでない製品の開発

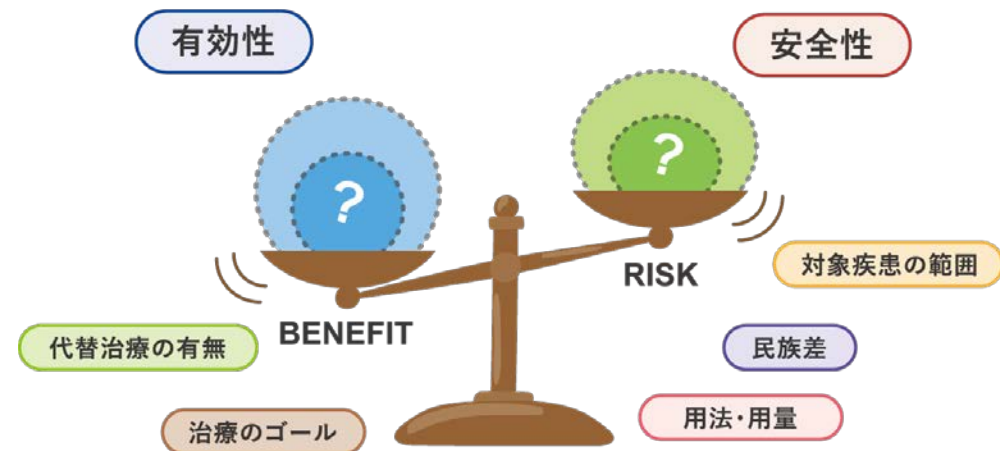
つまりは開発全体(状況によっては承認後も)データの取得とMOAの理解、QTPPの見直しを続けていく必要がある。



有効性・安全性は品質により担保される



安全性



目的物質（有効成分）に由来するもの

- 目的物質の切断体
- 目的物質の修飾体
- 目的物質の凝集体

など

目的物質（有効成分）に由来しないもの

- 細胞基材由来のタンパク、DNA等
- 培地由来の抗生物質、血清等
- 製造工程に由来するもの
(カラム担体、溶媒等)

目的物質と同等の活性
安全性に悪影響なし

目的物質に対し、
有効性又は安全性に劣る

目的物質
関連物質

目的物質由来
不純物

製造工程由来不純物

不純物として管理の必要性を検討する

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

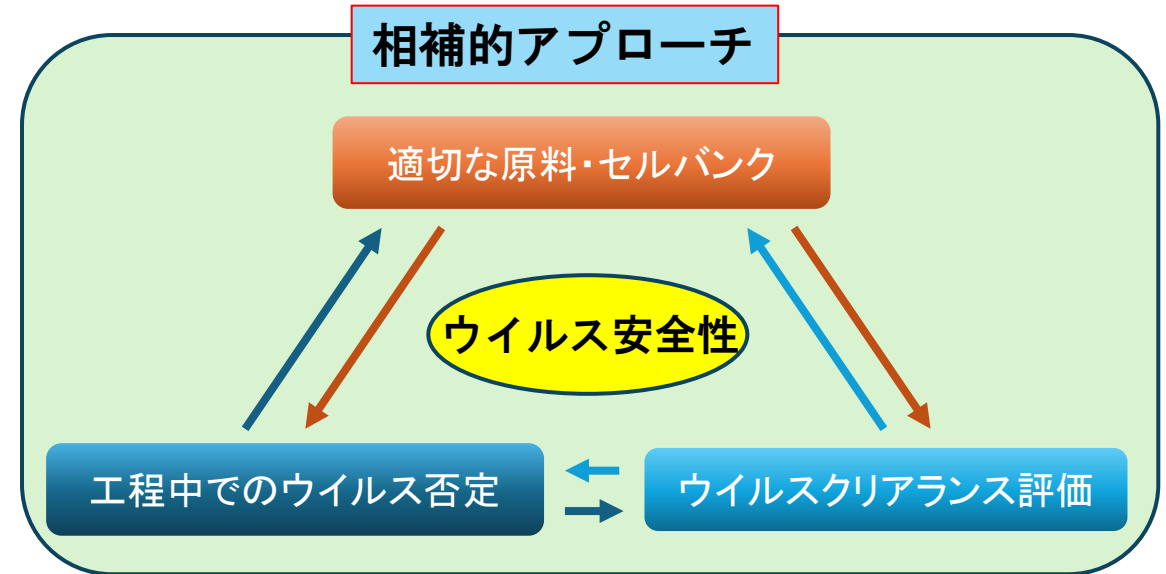
1. 緒言

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の範疇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。

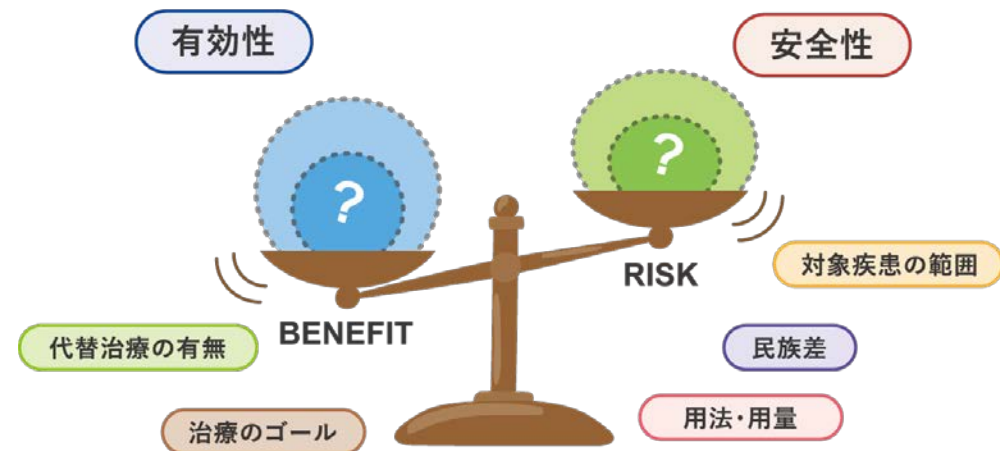
不活化ウイルスワクチンや自己複製因子を含む弱毒化ウイルス生ワクチンは本ガイドラインの適用範囲から除外する。ヒト及び動物細胞加工製品は本ガイドラインの適用範囲外であるが、（例えば、生物由来出発物質や生物由来原料には）本ガイドラインの原則を適用することができる。

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

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

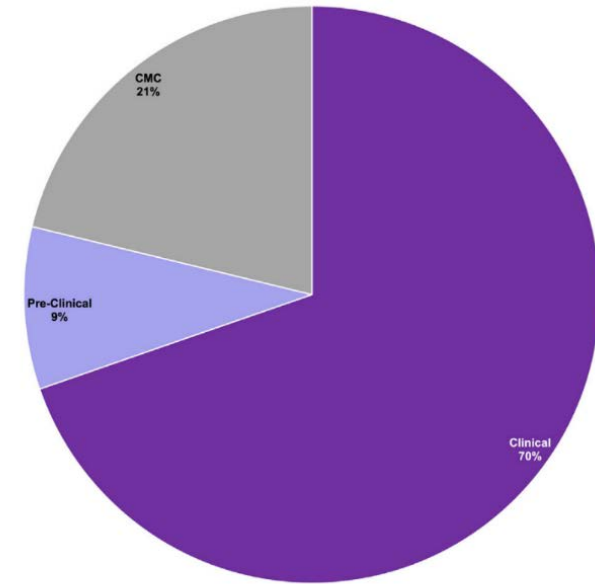


Figure 1. Reported causes of clinical holds

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。

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

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の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。

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



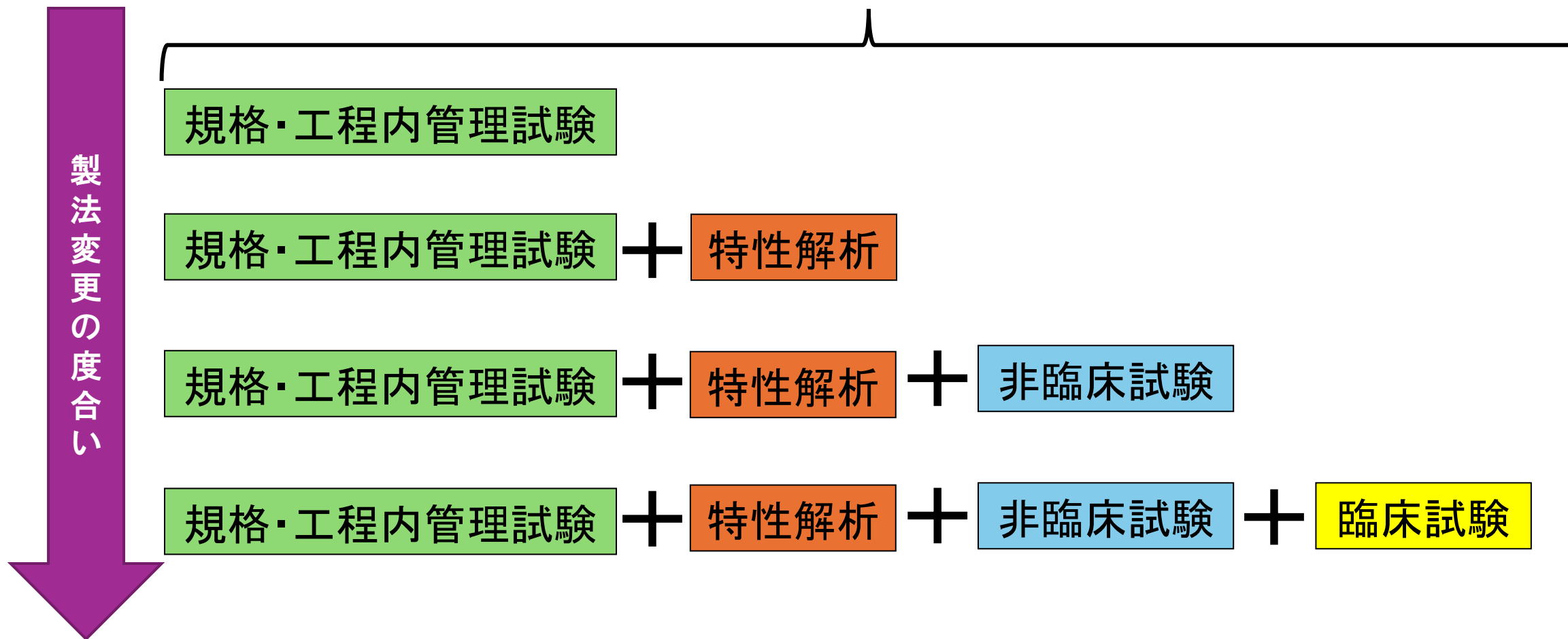
②



③



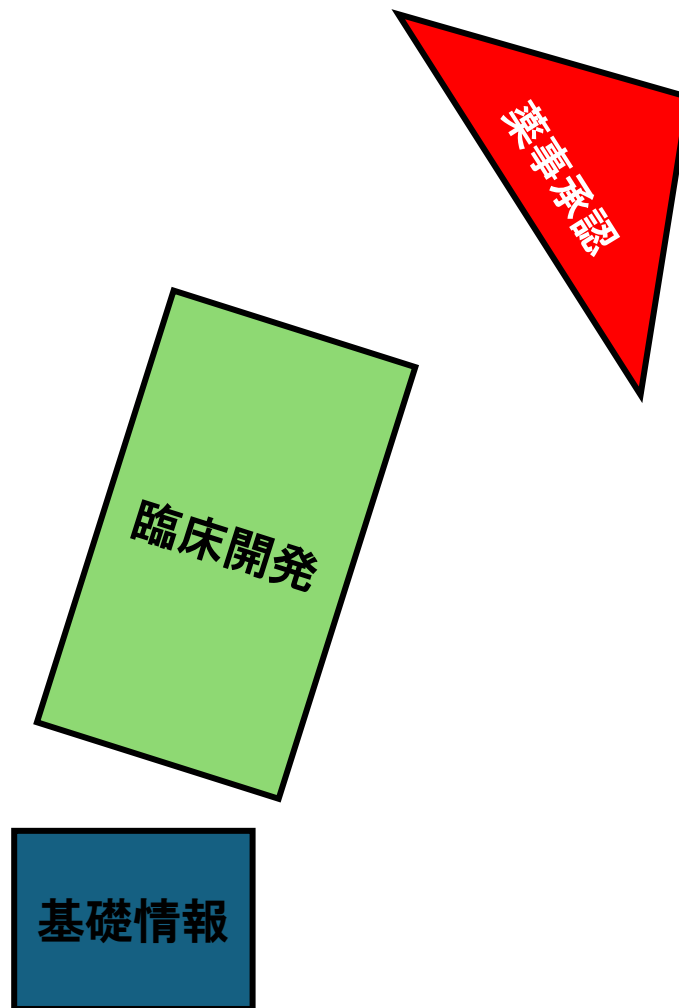
同等性の評価に必要な項目



変更は可能な限り最小限の回数・影響の範囲で行うべき

変更前後の同等性を考えるには
変更前の情報が必須
(比較対象がなければ同等性の説明は無理。)

つまり、開発初期から
幅広いデータ取得が肝となります。



基礎情報が貧弱だと
承認には至らない

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ます
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。

品質管理のまとめ

- 最終形は製品として市場に出るというイメージを持っておくこと。
- そのために何（データ、製剤設計など）が必要かを考え続けること。
- 基礎データ不足はその後の開発の遅延・断念につながるので
開発の専門知識のある人間と初期から情報交換することが望ましい。

カルタヘナ法とは？

カルタヘナ法違反で33医療機関が処分



Press Release

令和8年5月27日

【照会先】

医政局研究開発政策課

再生医療等研究推進室

(代表電話) 03(5253)1111(内線 4051)

(直通電話) 03(3595)2430

報道関係者 各位

「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」
に基づく措置命令について

厚生労働省及び環境省は、本日、医療機関33施設（別添1参照）に対して、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号。以下「カルタヘナ法」という。）第10条第1項に基づく措置命令を行いましたのでお知らせいたします。

これは、当該医療機関が実施していた、遺伝子組換え生物等を用いた医療（別添1参照）について、カルタヘナ法第2条第5項に規定される第一種使用等に該当し、本来同法第4条第1項に基づく主務大臣の承認を受ける必要があったところ、必要な承認を受けずに第一種使用等を行っていたことに対する処分です。

具体的には、再発防止のため、法の理解及び遵守を徹底すること、当該医療機関が所有する遺伝子組換え生物等について、適切な方法により直ちに不活化させた上で適切に廃棄し、遅滞なく廃棄状況を報告することを命じています。

事務連絡

令和8年5月27日

各 { 都道府県
保健所設置市
特別区 } 衛生主管部（局）御中

厚生労働省医政局研究開発政策課

再生医療等の提供に関連した「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に基づく手続等について（再々周知）

平素より厚生労働行政に御協力いただき厚く御礼申し上げます。

遺伝子組換え生物等を作成し又は輸入して第一種使用等（施設、設備その他の構造物の外の大気、水又は土壌中への遺伝子組換え生物等の拡散を防止する意図をもって行う使用等であることを明示する措置等を執らないで行う使用等をいう。以下同じ。）をしようとする者その他の遺伝子組換え生物等の第一種使用等をしようとする者は、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号。以下「カルタヘナ法」という。）第4条第1項の規定に基づき、遺伝子組換え生物等の種類ごとにその第一種使用等に関する規程を定め、これにつき主務大臣の承認を受ける必要があります。

カルタヘナ法とは

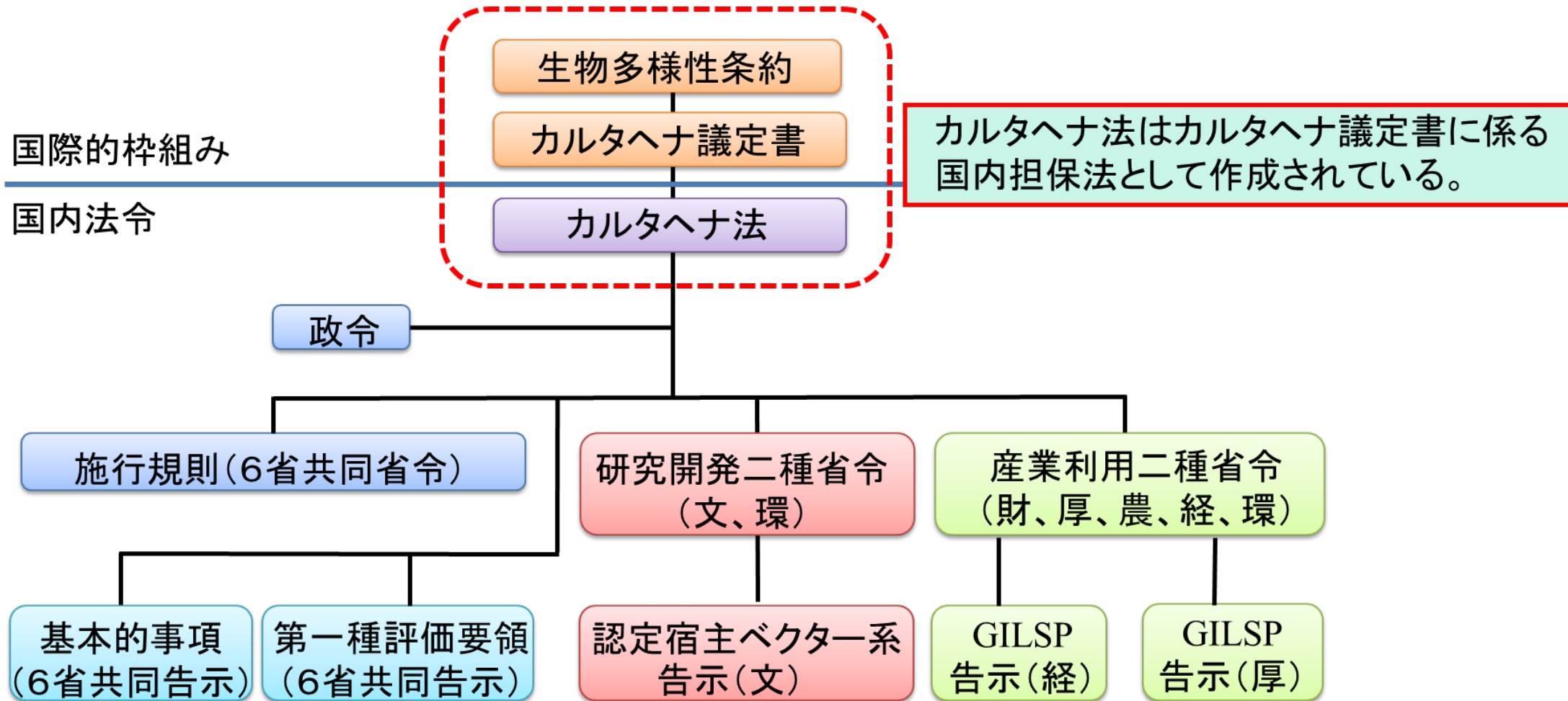
正式名称：
遺伝子組換え生物等の使用等の規制による**生物の多様性の確保**に関する法律
(平成15年法律第97号)

カルタヘナ法は略称です。

生物多様性条約における
「**生物の多様性に関する条約**のバイオセーフティに関する**カルタヘナ**議定書」
に基づいて制定されたため、カルタヘナ法と呼ばれる。

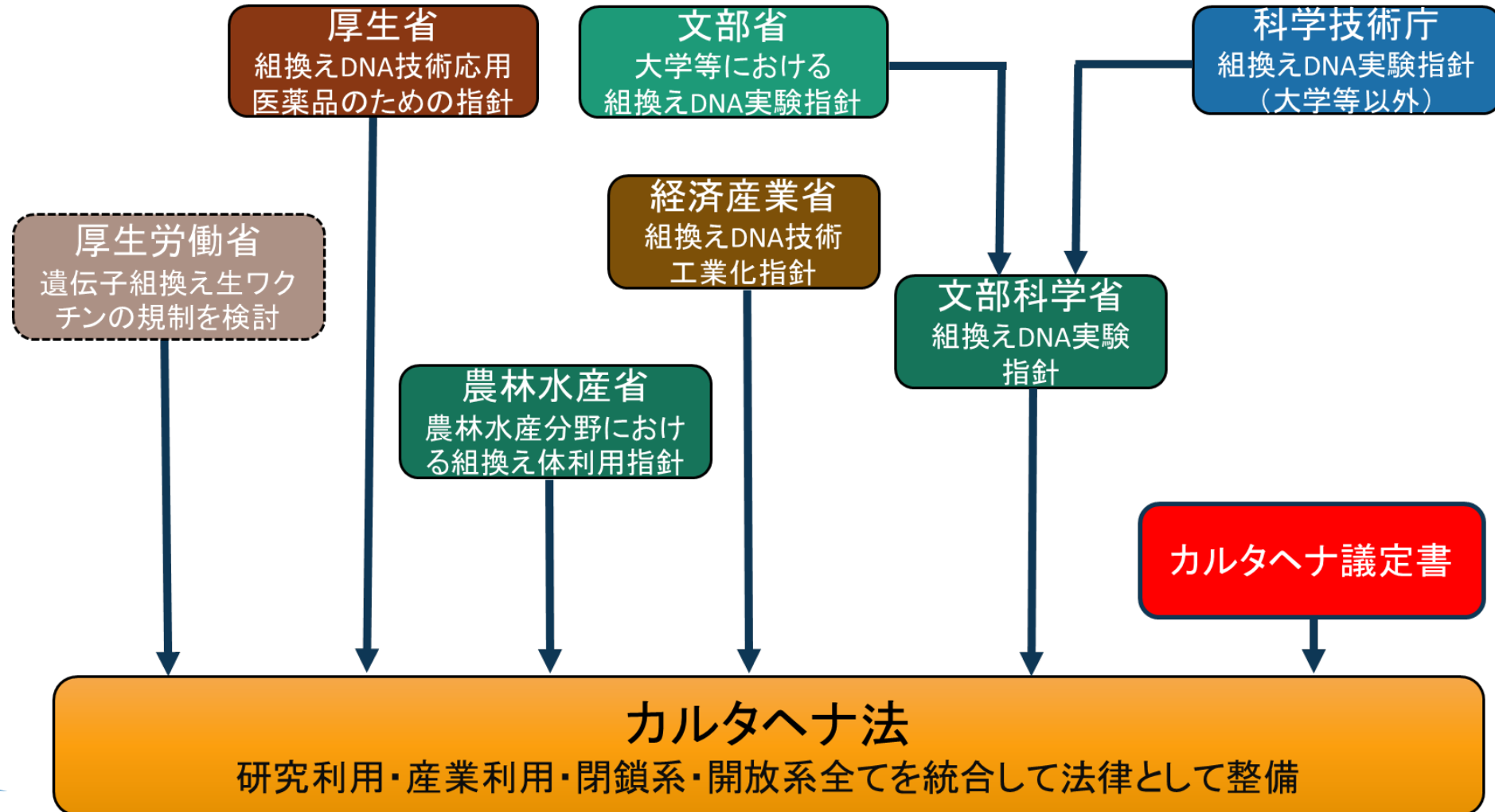
この法律の目的は生物の多様性を守ること

研究や農業も範疇です。



カルタヘナ法の経緯

議定書よりも広い適用範囲。



各省庁の所掌のイメージ

研究二種



研究
文部科学省

市場流通を想定しない

産業二種



農業・畜産等
農林水産省

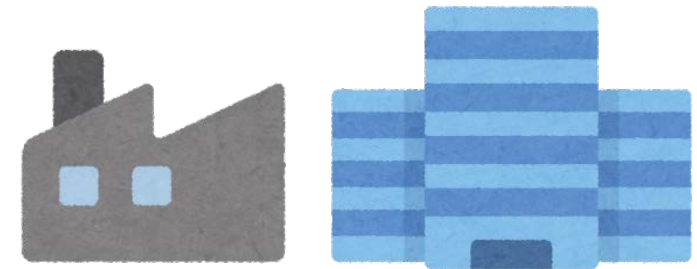


ヒト用医薬品等
厚生労働省

市場流通するもの



酒類
財務省

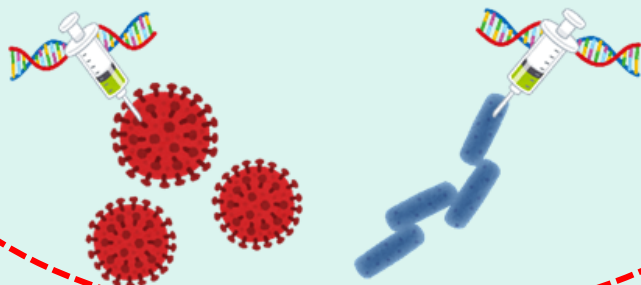


それ以外の流通品
経済産業省

カルタヘナ法の対象となる遺伝子組換え生物

カルタヘナ法上の組換え生物

遺伝子操作されたウイルス・細菌

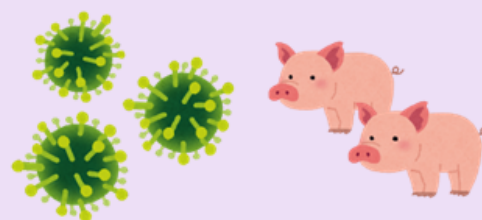


遺伝子操作された動植物

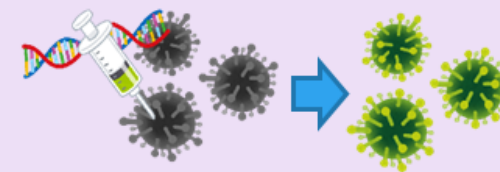


カルタヘナ法上の組換え生物には該当しない例

遺伝子組換えに該当しない

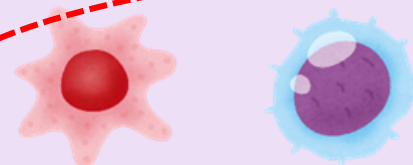


自然発生又は交配による作成



遺伝子操作後が自然界のものと同等

「生物」に該当しない



自然条件で個体にならないもの
(培養細胞など)



人間

カルタヘナ法の区分

区分	使用方法	審査のポイント	例示
第一種 使用規程 (承認)	開放系	設定した使用方法において、環境への影響及び第三者への伝播を防止可能かという観点で審査する。	遺伝子治療用ウイルスベクター
	閉鎖系による拡散防止措置をとることなく、遺伝子組換え生物等を使用する		
第二種 拡散防止 措置 (確認)	閉鎖系	閉鎖系を構築する拡散防止措置が、対象となる遺伝子組換え生物等に対して適切に拡散を防止可能かを審査する。	CAR-T細胞を作成するためのウイルスベクター、タンパク質発現大腸菌など
	閉鎖系で遺伝子組換え生物等を使用する		

第一種使用規程と第二種使用等拡散防止措置の根本的な違い

第一種使用規程は、**対象となる遺伝子組換え生物等を本邦で用いるためのルール**。
国内で用いる限り全員がこのルールに従う必要がある。
したがって、施設ごとに出す必要はない。

国内全体が影響を受けます。

第二種使用等拡散防止措置は、**対象となる遺伝子組換え生物等を申請した施設で用いるときのシステム**。遺伝子組換え生物等と施設の組み合わせごとに別途設定される。

対象施設のみで完結します。

第一種使用規程の範囲のイメージ

製造
産業二種

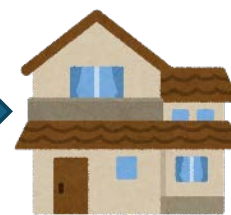
病院への輸送



病院での使用



退院後の患者



第一種使用規程



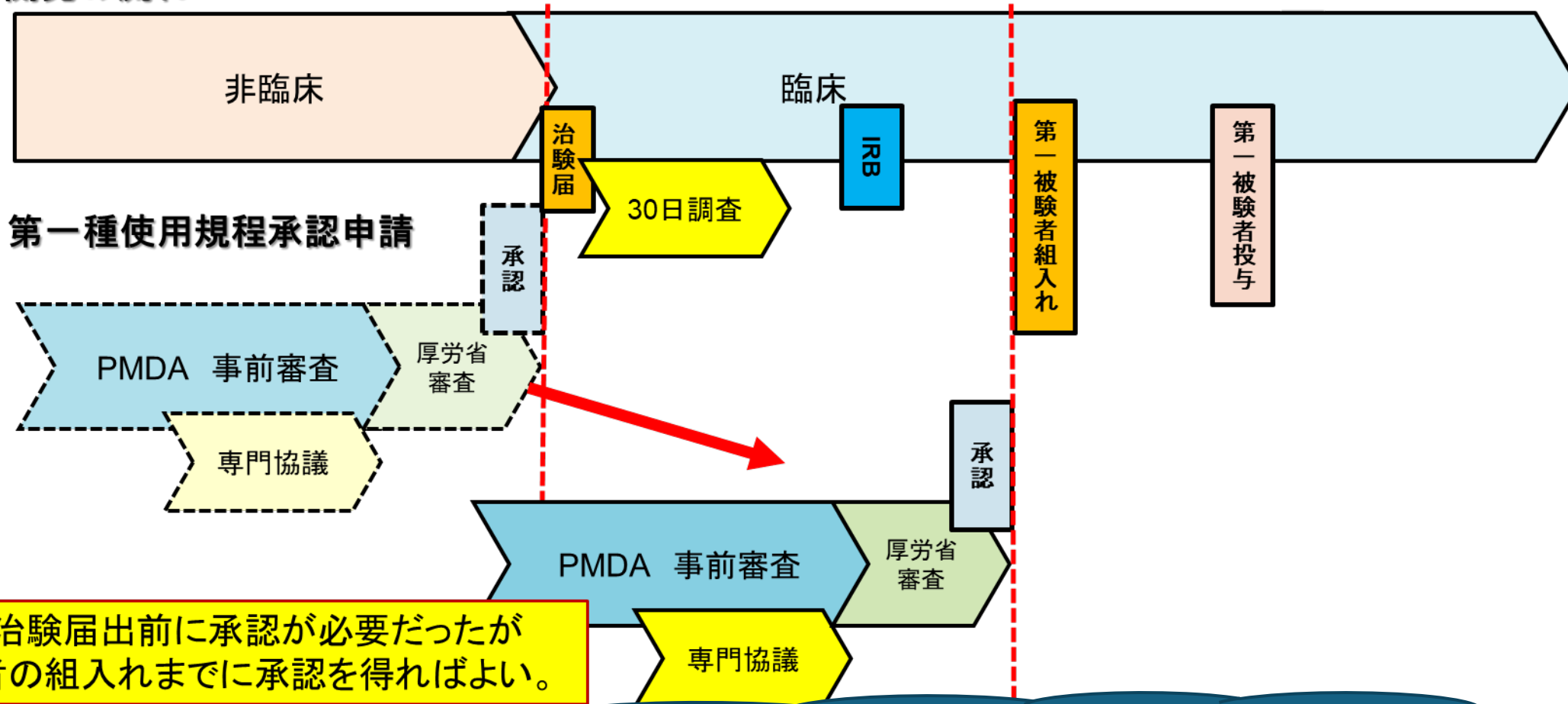
検体分析



研究二種
又は一種で規定

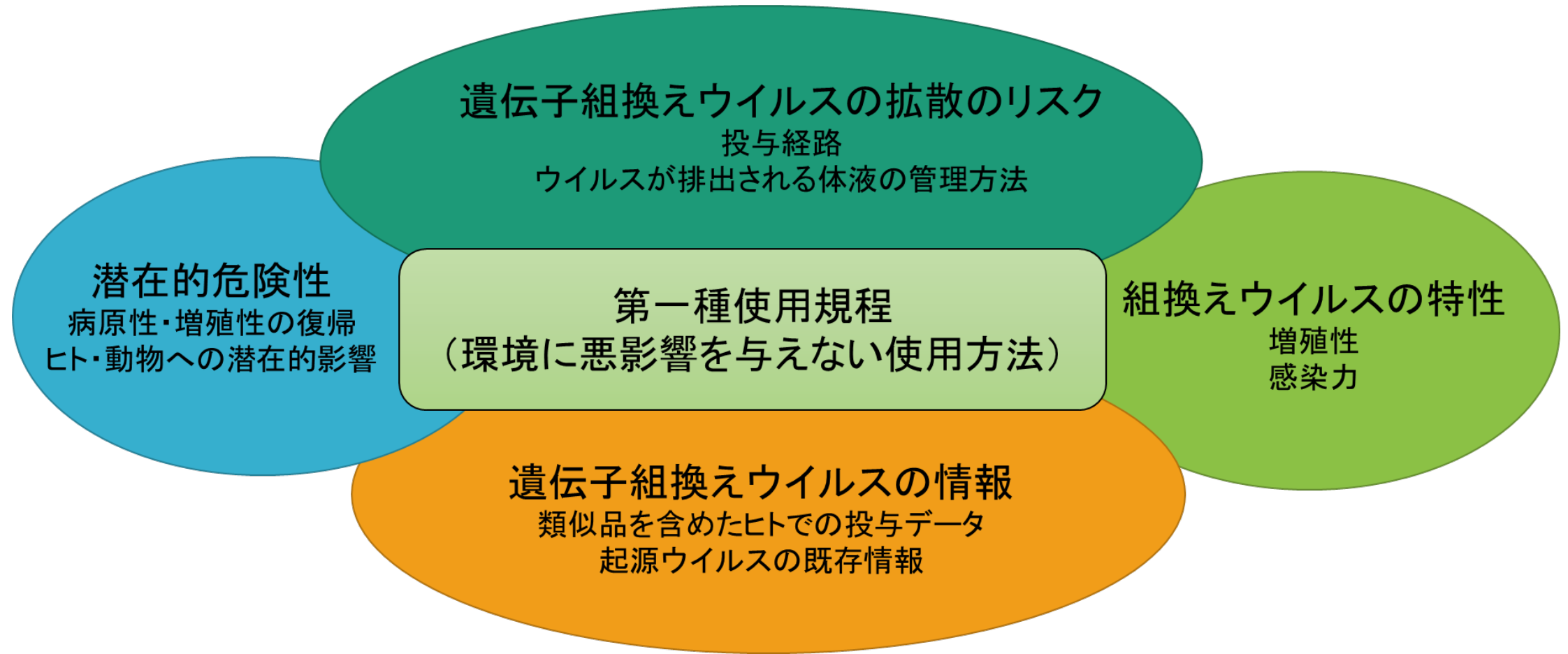
第一種使用規程承認のリミット

開発の流れ



これまでは治験届出前に承認が必要だったが
今後は被験者の組入れまでに承認を得ればよい。

環境へ悪影響を与えないルールを設定する

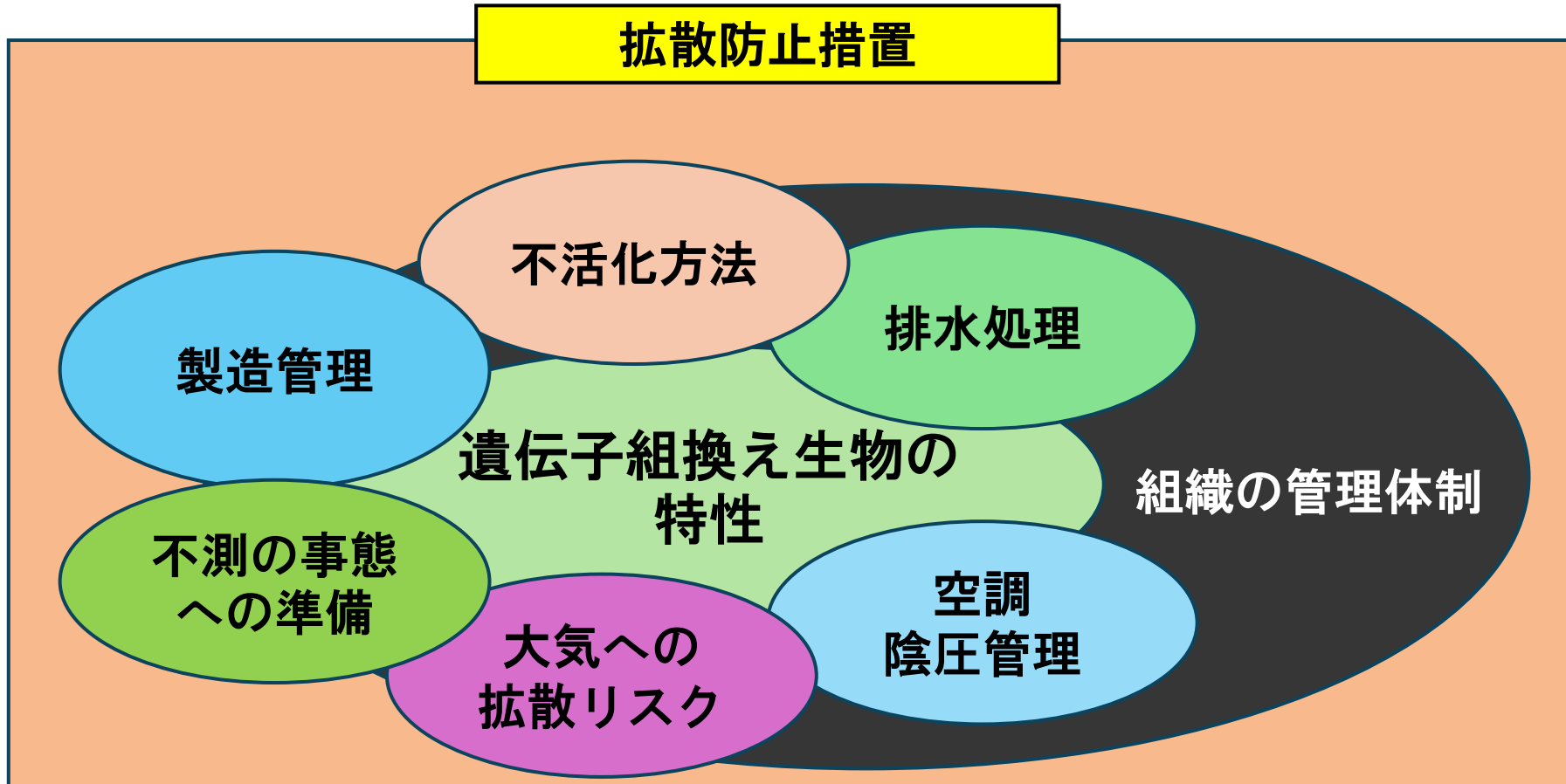


- 2019年以降のカルタヘナ第一種／第二種申請事務処理期間

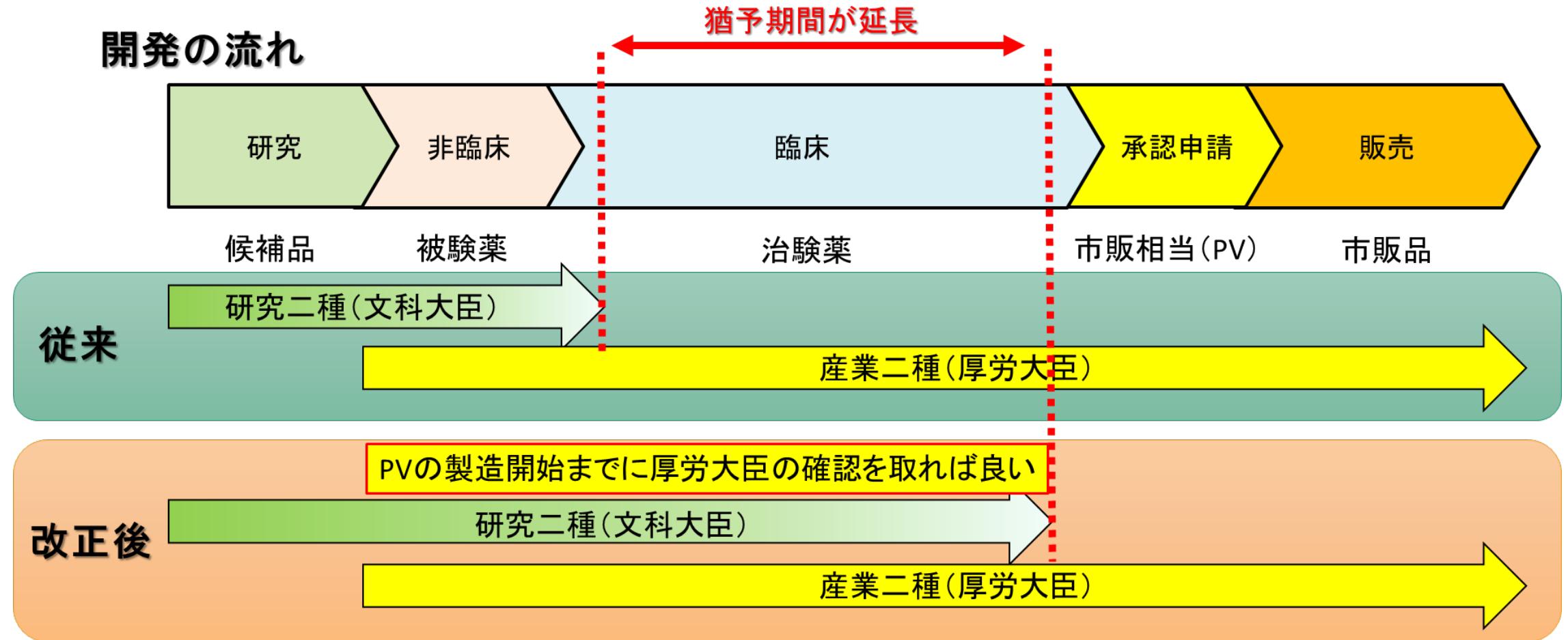
第一種	2019年度 (8件)	2020年度 (6件)	2021年度 (8件)	2022年度 (15件)	2023年度 (5件)	2024年度 (9件)
行政側事務処理期間 中央値 (最小値-最大値) [月]	4.7 (2.6-6.6)	4.2 (3.6-6.3)	3.2 (0.9-4.3)	3.3 (1.3-5.3)	2.8 (1.1-4.0)	3.5 (2.0-4.5)
総事務処理期間 中央値 (最小値-最大値) [月]	5.9 (3.2-9.9)	6.6 (5.1-10.5)	3.5 (0.9-4.9)	5.0 (1.3-7.5)	3.1 (1.2-7.1)	4.2 (2.8-7.2)

- 通知上の処理期間：6カ月
- 2019年以降の運用改善により、申請者側の手続きの利便性が向上しており、2021年度には大幅な事務処理期間の改善も認められている。
- COVID-19ワクチンの審査は特例対応により数週間で審査を終えているため集計からは除外。
- 申請者の処理期間について目標値は設定していないため、総事務処理期間は参考値。
- 2018年度以前は運用が大きく異なり比較できないため除外。

環境へ放出しない体制を構築する



第二種使用等拡散防止措置確認のリミット



本邦開発なら研究二種でPV製造直前まで猶予期間があります。

カルタヘナ法のまとめ

- 遺伝子組換え生物を用いる場合はカルタヘナ法の規制の範囲となる。
ウイルスは規制対象だが、ヒトや培養細胞は規制対象外。
- 治験の開始前には第一種の承認が必要。
開放系で環境への影響がない使い方を規定する。
- 製造は第二種が必要だが、市場出荷レベルに到達する前は文科省でよい。
(文科省の場合は、多くの場合機関内承認であり大臣確認にいくのはまれ)



健やかに生きる世界を、ともに