

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 細胞加工製品の製造工程の変更に伴う同等性/同質性評価のあり方に関する研究
(英語) Study on Comparability of Cell-Based Therapeutic Products Subject to
Changes in Their Manufacturing Process

研究開発実施期間: 平成31年4月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 佐藤 陽治
(英語) Yoji SATO

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立医薬品食品衛生研究所・再生・細胞医療製品部・部長
(英語) Head, Division of Cell-Based Therapeutic Products, National Institute of Health Sciences

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

(日本語)

【目的】従来の医薬品等の製造工程変更前後の同等性/同質性の考え方、及び再生医療に用いられる細胞加工製品における同等性/同質性評価の考え方に関する国内外の規制当局・関連企業団体等の動向を理解した上で、細胞加工製品の品質・安全性・有効性に対して製造工程の変更が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たガイドライン案を作成することを目的とした。

【必要性】細胞加工製品の品質を考える場合、従来の生物薬品と比べて特徴的なこととして、1) 動的で複雑な生きた細胞を含む製品である、2) 有効性・安全性に関する品質特性が特定しづらい、3) 不均一性が高い、4) 標準化されていない試験法が多い、5) 適切な標準品がないといったことが挙げられる。一方で細胞加工製品は、細胞培養方法の変更、汚染物質不活化法の変更、製造の効率向上・コスト削減・スケールアップなど、基礎から臨床までの開発段階に応じた製法変更が多い。従って、製法の変更時には上記の特徴を考慮しつつ、製造工程変更前後での製品の品質の同等性/同質性を示す必要が生じる。従来のバイオ医薬品の製造工程の変更前後の同等性/同質性評価に関する指針として ICH Q5E ガイドラインがあるが、細胞加工製品については上記の特徴により、ICH Q5E をそのまま適用することが必ずしも合理的ではなく、製品の特性に応じた新たな考え方が必要となる。ICH Q5E の個々の記載内容つき、細胞加工製品に適用することの是

非を開発側と審査側が逐一検討するのではなく、細胞加工製品の製造工程変更前後の同等性／同質性評価における考え方に特化した指針（案）を作成し、関係者間で共有することができれば、細胞加工製品の開発をより円滑に進めることが可能となる。特に国内では現在、iPS 細胞加工製品の開発が推進されており、効率的な原材料供給と免疫拒絶リスク低減のために、HLA 三座ホモ iPS 細胞株を多数ストックする国家事業が進行している。しかし、患者の免疫型に応じて原料の iPS 細胞株を変えて製造される iPS 細胞加工製品間の品質の同等性／同質性をどう担保すべきかについては、国内外にコンセンサスはなく、本邦が世界に先駆けて考え方を提示せねばならない課題となっている。

【研究方法】「医薬品等の製造変更前後の同等性／同質性評価」という課題は、多くのアカデミアの研究者にとって、触れることが希な非常に特殊な領域であり、薬事審査又は製品開発を行った者以外の者は具体的なイメージをつかむことが難しい。そこで、本研究開発課題では、研究開発代表者と細胞加工製品のレギュラトリーサイエンスに精通した専門家がワーキンググループを組織することにより研究を展開した。具体的には、ワーキンググループは、研究開発代表者・佐藤陽治（国立医薬品食品衛生研究所）の他に、再生医療等製品の薬事審査・相談業務の経験を持つ研究者である荒戸照世（北海道大学、以下敬称略）、梅澤明弘（国立成育医療研究センター）、笹井雅夫（大阪大学）、早川堯夫（国立医薬品食品衛生研究所）、および再生医療等製品・バイオ医薬品製造の専門家である紀ノ岡正博（大阪大学）、岡崎利彦（大阪大学）、内田和久（神戸大）で構成された。なお、本研究開発課題の中での議論には、厚生労働省・PMDA・AMED・再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）及び京都大学 iPS 細胞研究所（2021 年度より iPS 細胞研究財団）からのオブザーバーを招聘した。

【研究経過】2019 年度はまず、1) 議論を細胞加工製品のうちヒト細胞加工製品に絞ること、2) バイオ医薬品の製造工程の変更前後の同等性／同質性評価に関する国際指針 ICH Q5E の構成・原則、3) ヒト細胞加工製品の品質管理戦略、に関してワーキンググループ内での認識の共有を図り、2)と 3)との間のギャップを明確化した。なお、国内外での関係者らによる議論の文献調査をしている中で、2019 年 12 月に欧州医薬品庁（EMA）より“Questions and answers: Comparability considerations for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)” [6 December 2019, EMA/CAT/499821/2019] が発出された。本文書は細胞加工製品や遺伝子治療用製品のような先端的医療製品（ATMP）の製造工程変更前後の品質の同等性／同質性評価に関するいくつかの短い Q&A から成るものであり、同文書内では、細胞加工製品の同等性／同質性評価においては、細胞集団の不均一性を示す表現型マーカーの解析だけに頼ることはできず、製品の動的な性質をも評価する必要があると述べられていると同時に、細胞加工製品には原料や最終製品の複雑な生物学的特徴や品質のばらつきがあるため、ICH Q5E はそのまま適用できないと述べられている。一方で、ICH Q5E の原則は細胞加工製品や遺伝子治療用製品にも適用可能とも述べられている。これらは、ワーキンググループの認識とほぼ一致しており、結局のところ、ICH Q5E の原則の適用を困難にしているのは、細胞加工製品の同等性／同質性評価のために必要十分な細胞の品質特性を現時点の科学技術で把握できるとは限らないという現実世界におけるギャップであることが再認識された。

2020 年度は、前年度までに認識された問題点を克服するには何が必要か、ということについて議論が行われた。品質特性に関する評価により、変更前後の製品に類似性がうかがわれる場合には、製造販売業者は以下のいずれかの結果を得て対応することになる：

- ① 変更前後の製品には類似性がうかがわれるが、製品の品質特性の比較検討により差異を認め、有効性及び安全性に有害な影響が及ぶ可能性が否定できない。このような場合、品質特性についての追加データを収集・解析するだけでは、変更前後の製品を同等／同質とするには不十分と考えられる。したがって、同等性／同質性評価のための一定程度の非臨床試験や臨床試験の実施を検討すべきである。

- ② 変更前後の製品には高い類似性がうかがわれるが、使用した分析方法では当該製品の有効性及び安全性に影響を及ぼし得るような変化を十分に識別できない場合は、明確な結論を得るために、品質に関する追加試験、あるいは非臨床試験や臨床試験の実施を考慮すべきである。ただし、
- ③ 変更前後の製品には高い類似性がうかがわれるが、製品の品質特性には製造工程変更前後で多少の差異も認められる。しかし、それまでに蓄積してきた経験及び関連する情報並びにデータに基づき、有効性及び安全性に有害な影響を及ぼさないと考えられる場合には、変更前後の製品は同等／同質であるとすることができる。
- ④ 関連する品質特性を、現時点の科学技術の水準に照らして技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で比較した結果、製造工程変更前及び変更後の製品の類似性が高く、当該変更が製品の有効性及び安全性を保証するために必須の品質特性（必須品質特性）に影響を及ぼさない、すなわち同等／同質であると考えられ、有効性及び安全性に悪影響が及ぶとは考えられない。このような結論に至る場合には、それ以上の同等性／同質性評価作業は必要ない。

従って、追加の動物試験や臨床試験を回避するには、蓄積された経験／関連情報やデータに基づき、有効性及び安全性に有害な影響を及ぼさないことをいかに説明できるか（すなわち上記の③か④とみなせるか）がカギとなる。このことについては、指針（案）の中では一般原則として掲げることとした。また、品質特性を網羅的に把握することが困難なヒト細胞加工製品の製造工程変更の有効性・安全性・品質への影響を理解するためには、新規変動要因若しくは新規品質特性指標の探索及びその測定の必要性を検討することも重要であるとの認識が共有された。

2021年度もヒト細胞加工製品の同等性／同質性評価作業における基本的考え方とは何か、という議題について集中的に議論が進められた。製造の出発原料としての細胞株やセル・バンクの変更時に関する議論では、最終製品としてのヒト細胞加工製品の有効性若しくは安全性又はこれらを担保する品質特性における同等性／同質性が説明できて、はじめて細胞株やセル・バンクが同等／同質であるかどうかの議論が可能となるのであって、その逆ではないという認識が共有された。すなわち、細胞生物学の領域で一般的に語られる特性において細胞株やセル・バンクが同等／同質であるという結果のみでは、最終製品としてのヒト細胞加工製品の品質の同等性／同質性や、非臨床・臨床試験の結果の同等性／同質性を論ずることはできるとは限らない。細胞生物学で一般的に語られる特性のみでは、ヒト細胞加工製品の有効性と安全性を確保するのに必須品質特性を十分又は適切に網羅しているとは限らないからである。一方、患者から採取した細胞を用いるヒト細胞加工製品については、必ずしも最終製品を用いた同等性／同質性の評価がそぐわないこともありうる。すなわち、患者から得た自己由来細胞を出発原料とした製品では、製造工程の変更に伴う変化よりも、患者の個体差の方が品質特性又は有効性若しくは安全性に与える影響が大きい可能性がある。このような場合、最終製品を用いた広範囲な解析や非臨床試験等を行ってばらつきの大きいデータを収集するよりも、変更部分に関連する項目に限定し、加工や変更の程度、対象疾患等に応じて合理的な範囲で影響を評価する方が、実質的に明確な評価が可能な場合もありうる。

上記のような議論を踏まえた上で、ワーキンググループは指針（案）を整理して「第1版」を作成し、関連業界団体・学会（再生医療イノベーションフォーラム、日本製薬工業協会、日本医療機器テクノロジー協会、日本再生医療学会）に対してこの第1版についての意見募集を行った。寄せられた意見（のべ264件）を指針（案）に反映させるべくすべての意見を精査し、回答・対応を検討するとともに、これらを踏まえて指針（案）の修正を行い、第2版を作成した。

【将来展望】 今後は、本指針（案）の行政通知化について国内規制当局と議論を進めると同時に、海外の規制当局・関連業界団体にも提示し、内容の妥当性及び将来の国際規制調和の可能性を議論することを検討している。このような活動を通じ、本研究開発課題で作成された指針（案）は細胞加工製品のより円滑な開発・実用化に大きく貢献することが期待できる。

(英 語)

[Objective] The purpose of this study was to better understand the approach to comparability assessment of the quality of conventional pharmaceuticals before and after changes in the manufacturing process, to clarify challenges in comparability assessment for the quality of cell-processed therapeutic products (CTPs), and to develop draft guidelines intended to advise what data and information should be collected to show that changes in the manufacturing process have no adverse effect on the quality, safety, and efficacy of CTPs.

[Background] When considering the quality of CTPs, the following characteristics are more unique compared to conventional biopharmaceuticals: 1) they are dynamic and complex products containing living cells, 2) quality attributes related to efficacy and safety are difficult to identify, 3) they are highly heterogeneous, 4) many test methods are not standardized, and 5) there are no appropriate reference materials. 5) lack of appropriate reference standards. On the other hand, CTPs are often subject to changes in manufacturing methods according to the development stage from basic to clinical, such as changes in cell culture methods, changes in methods for inactivating contaminants, and improvements in manufacturing efficiency, cost reduction, and scale-up. Therefore, it becomes necessary to demonstrate the comparability of product quality before and after the manufacturing process change, while taking the above characteristics into consideration. The ICH Q5E guideline has been used as a guideline document for evaluating the comparability of biopharmaceuticals before and after changes in the manufacturing process. However, due to the above characteristics of CTPs, it is not always reasonable to apply ICH Q5E as is, and a new way of thinking is keenly anticipated according to the characteristics of the product. If a draft guideline that specifically addresses the concept of comparability assessment of CTPs before and after changes in the manufacturing process can be provided and shared among the stakeholders, the development of CTPs can be proceeded more smoothly. In this research project, a working group of experts from the field of the regulatory science of CTPs, their manufacturing and/or quality control was organized to develop a draft guideline document on the comparability assessment of the quality of CTPs before and after changes in their manufacturing process. Observers from the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), Japan Agency for Medical Research and Development (AMED), Forum for Innovation in Regenerative Medicine (FIRM), and the Center for iPS Cell Research and Application (CiRA) at Kyoto University (CiRA Foundation since FY2021) were invited to participate in discussions of the working group.

[Drafting Guideline Documents] In FY2019, the working group shared the understanding on 1) focusing the discussion on human-derived CTPs (hCTPs) among CTPs, 2) the principles of ICH Q5E, and 3) quality control strategies for hCTPs, as well as 4) the challenges in the comparability assessment of the quality of CTPs before and after changes in their manufacturing process. In FY2020, the working group discussed what are needed to overcome the challenges identified in the previous year. Then, the working group organized the draft guidelines and prepared the "Version 1" by winter 2021. The working group solicited opinions on the first version from related industry groups and academic societies (Forum for Innovative Regenerative Medicine, Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, Japan Medical

Device Technology Association, and Japanese Society for Regenerative Medicine). All 264 comments received were examined and discussed responses and actions to reflect them in the draft guideline, which led to the development of the second version.

[Future Direction] In the future, we will proceed with discussions with domestic regulatory authorities on the conversion of this draft guideline into an administrative notice, and at the same time, we are considering presenting it to overseas regulatory authorities and related industry associations to discuss the appropriateness of its contents and the possibility of international regulatory harmonization.