

# 治療ベクターの品質

---

医薬品医療機器総合機構(PMDA)  
再生医療製品等審査部 藤田 理恵

2016.7.27 遺伝子治療臨床試験トレーニングコース

2016JSGT臨床試験トレーニングコース  
COI開示

発表者名： 藤田 理恵  
演題発表に関連し、開示すべきCOI  
関係にある企業等はありません。

本発表は演者の個人的見解を示すものであり、  
所属する組織の公式な見解ではないことをご留意ください。

- 遺伝子治療製品の品質について
- 薬事戦略相談の事例から

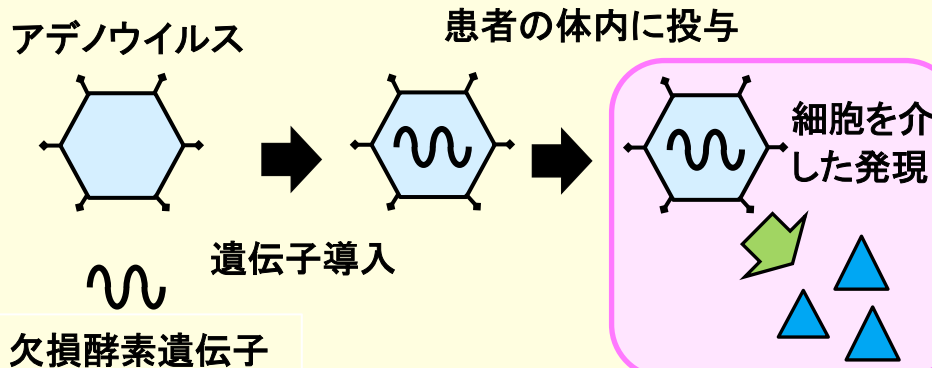
- 遺伝子治療製品の品質について
  - 遺伝子治療製品の特徴
  - 品質の基本の考え方
  - 開発における留意点
  
- 薬事戦略相談の事例から

## 定義

- 人又は動物の疾病の治療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に導入され、これらの体内で発現する遺伝子を含むもの（「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」）

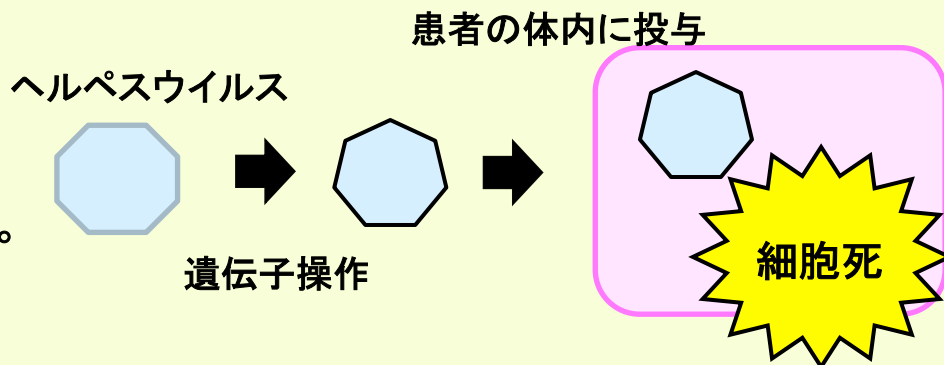
### 【例：遺伝性疾患治療製品】

先天的に欠損した遺伝子（例えば、アデノシンデアミナーゼ遺伝子等）をウイルスに保持させ、患者投与後に導入遺伝子が発現することで、遺伝性疾患の治療効果が期待される。



### 【例：腫瘍溶解性ウイルス】

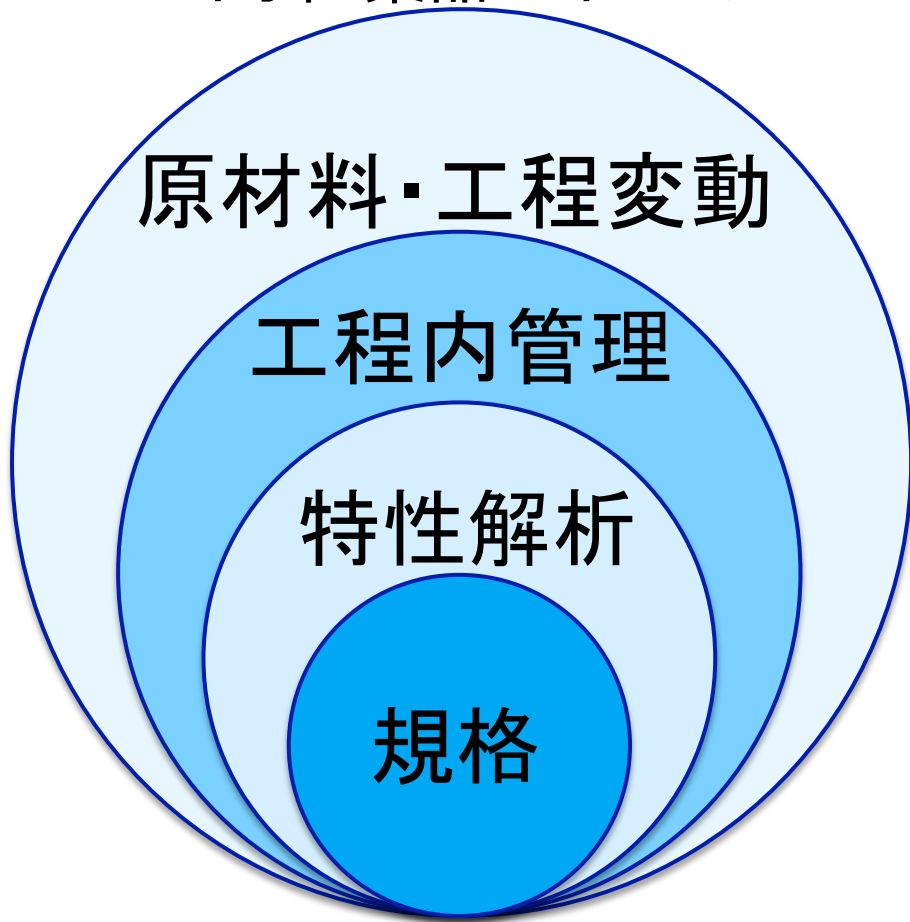
がん細胞で選択的に複製し、これを溶解させるウイルス。患者投与後に、腫瘍細胞の細胞死及び免疫応答による癌の治療効果が期待される。



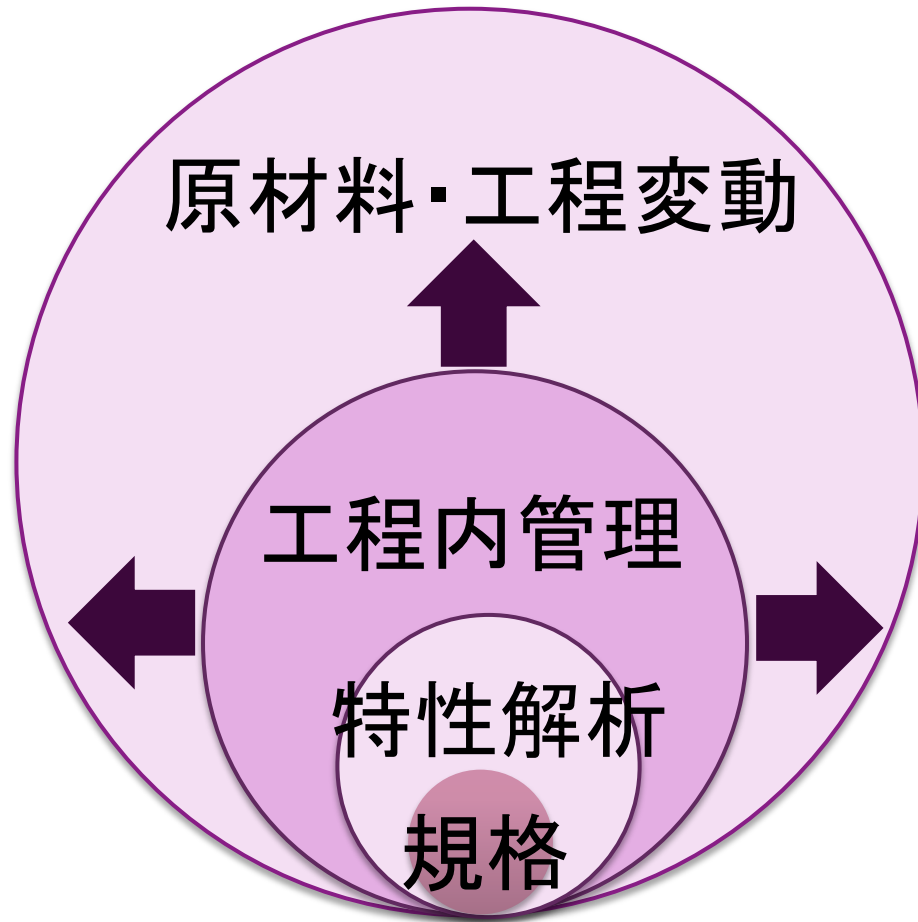
評価項目の例	試験項目の例 (試験の位置づけに応じてケースバイケース)
確認試験	性状、制限酵素マッピング、ベクター確認試験等
純度試験	変異型ウイルス等
製造工程由来不純物	製造工程由来物質(培地添加物)、宿主由来タンパク質、宿主由来DNA等
目的物質由来不純物	非感染性粒子等
安全性	増殖性ウイルス(RCV)、エンドトキシン、無菌等
力価試験	感染性試験、比活性、導入遺伝子発現等
含量	ウイルス粒子数、ウイルス力価、プラスミドDNA濃度等
その他	pH、不溶性微粒子、不溶性異物等

- 有効性及び安全性に関係のある品質特性が重要品質特性となりえるが、ベクターの特性と製品コンセプトを踏まえた議論が必要

### バイオ医薬品のイメージ



### 遺伝子治療用製品のイメージ



- 規格で品質をすべて把握することは困難。再生医療等製品ではその特徴から限られた情報しか得られない。
- 製造工程のコントロールにより品質を管理する考え方が重要となる。

**品質とは、「要求事項が達成されているか判断するための特性全体」**

医薬品規制における「品質」とは、物質として医薬品であり、医薬品の構造、特性、製造方法、規格及び試験方法、安定性にて記述されるもの。

ISO9000:

品質とは、「本来備わっている特性の集まりが、要求事項を満たす程度」と定義されている。特性とは、「そのものを識別するための性質」のこと。

JIS Z 8101:

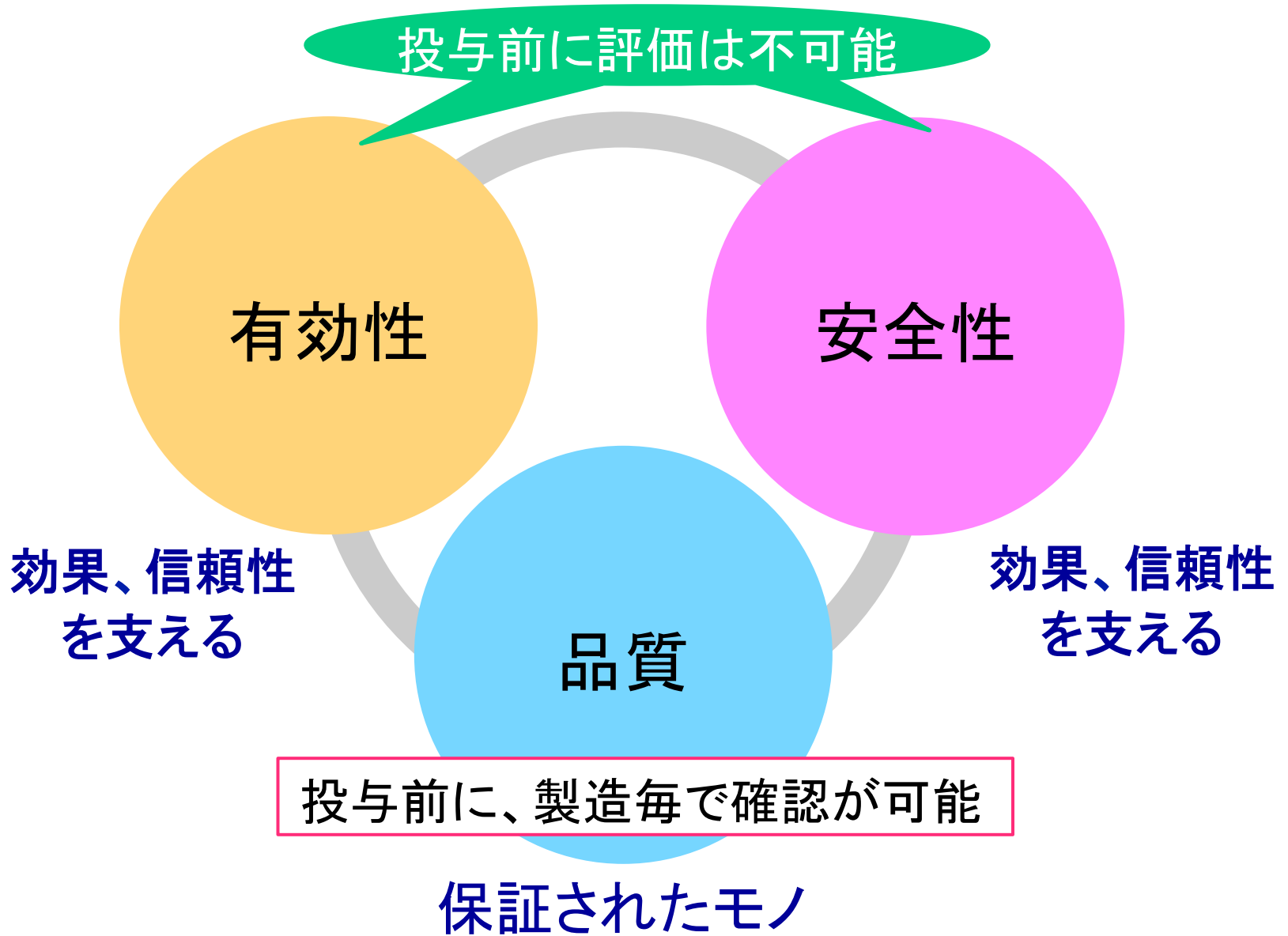
品質とは、「品物またはサービスが、使用目的を満たしているかどうかを決定するための評価の対象となる固有の性質・性能の全体」。品質は品質特性によって構成される。

## 医薬品の求められる要求事項

- ◆ 効果が望めないならクスリになり得ない(有効性)
- ◆ 効果があってもそれ以上に危険であれば使用できない(安全性)
- ◆ 有効かつ安全と確認できたものをつくる必要がある(品質)

品質は有効性と安全性の土台となるもの  
(安全性と有効性を確保するための必須要件)





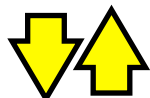
有効性及び安全性に関連する重要な品質特性が事前に特定される必要がある

## 臨床試験

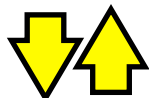


目的とする  
製品特性

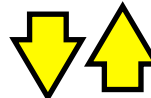
設計品質と製品品質の確立が重要



治験製品の管理戦略



治験製品の管理戦略



治験製品の管理戦略

製品品質の  
管理戦略/  
品質照査

品質特性の抽出

重要品質特性の決定

プロセスパラメータの検討

重要パラメータの決定

知識管理／品質リスクマネジメント

品質の一貫性

品質の同等性

治験製品の製造管理及び品質管理

市販製品のGCTP

## ■ 遺伝子治療製品の品質について

- 遺伝子治療製品の特徴
- 品質の基本の考え方
- 開発における留意点

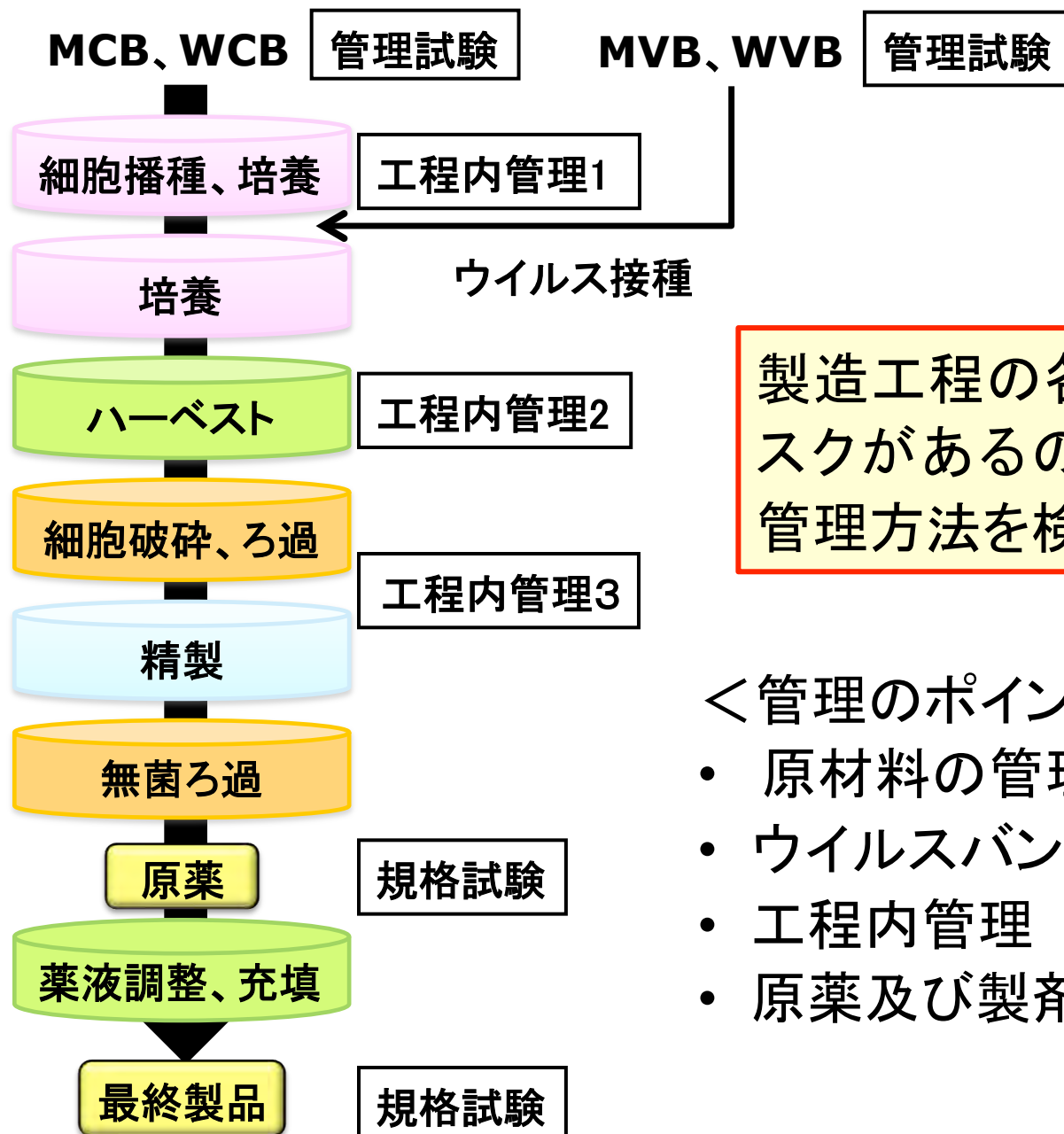
## ■ 薬事戦略相談の事例から

### <原材料の管理>

- 生物由来原料基準
- セルバンク／ウイルスバンク

### <工程内管理>

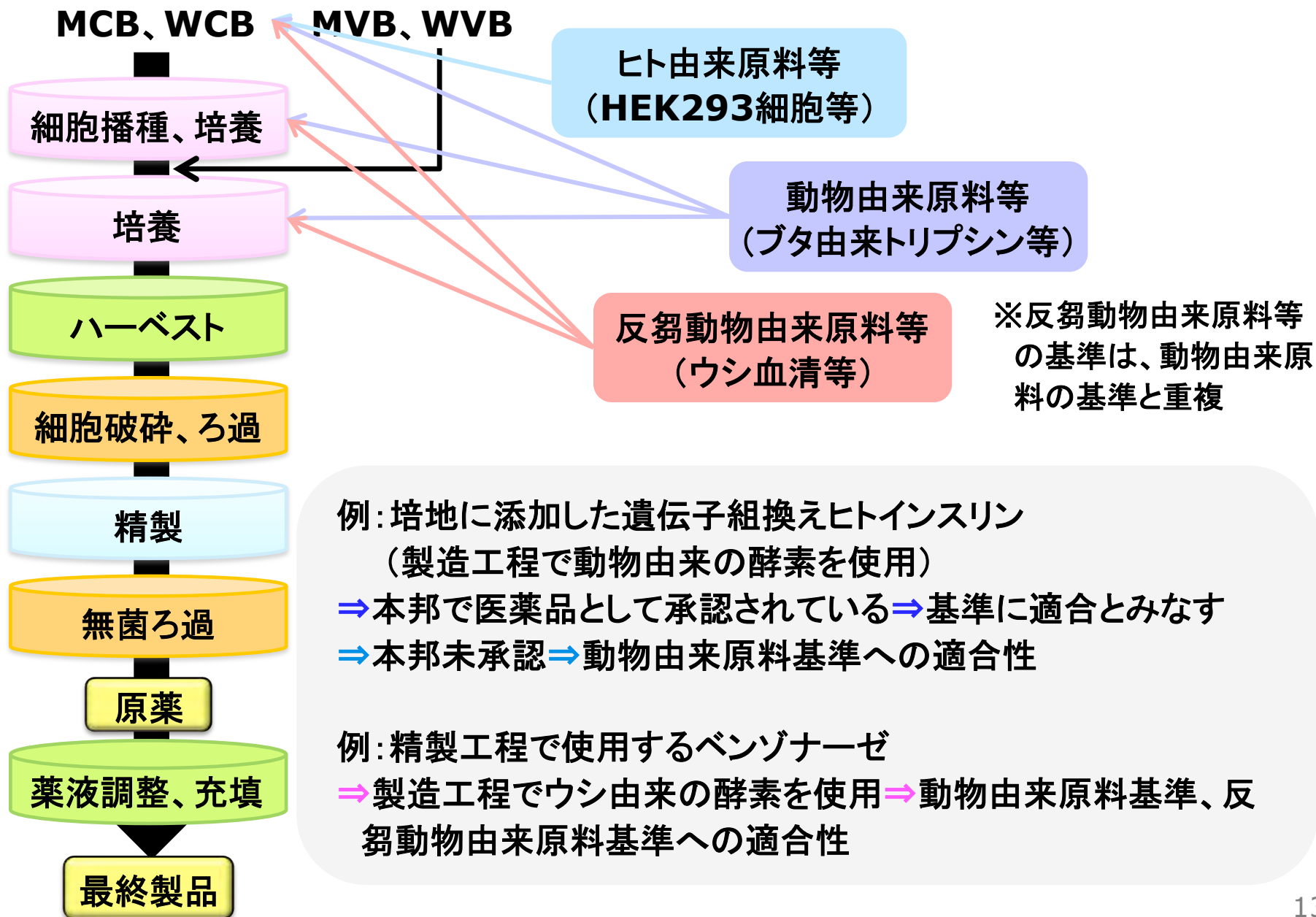
- 工程由来不純物／目的物質由来不純物



製造工程の各段階でどのようなリスクがあるのか、リスクに応じた管理方法を検討することが重要

## <管理のポイント>

- 原材料の管理
- ウイルスバンク、セルバンクの管理
- 工程内管理
- 原薬及び製剤の規格試験



- 生物由来原料基準(平成15年5月20日厚生労働省告示第210号)  
最終改正:「生物由来原料基準の一部を改正する件」(平成26年9月26日  
厚生労働省告示375号)

→医薬品医療機器等法第42条に基づき定める基準

- 「生物由来原料基準の一部を改正する件について」  
(平成26年10月2日薬食発1002第27号)

→平成26年の改正の施行通知

- 「生物由来原料基準の運用について」  
(平成26年10月2日薬食審査発1002第1号、薬食機参発1002第5号)

→生物由来原料基準の運用解釈を示した通知

<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/ctp/0007.html>

## ■ MCB／WCB

- 構築方法
- 特性解析

安全性(無菌試験、マイコプラズマ否定試験、**in vivo**及び**in vitro**迷入ウイルス試験、最終製品での増殖性ウイルス試験等)

同一性、純度、特性(細胞確認試験、生存率等)、安定性

- 管理方法

## ■ MVB／WVB

- 製造方法
- 特性解析

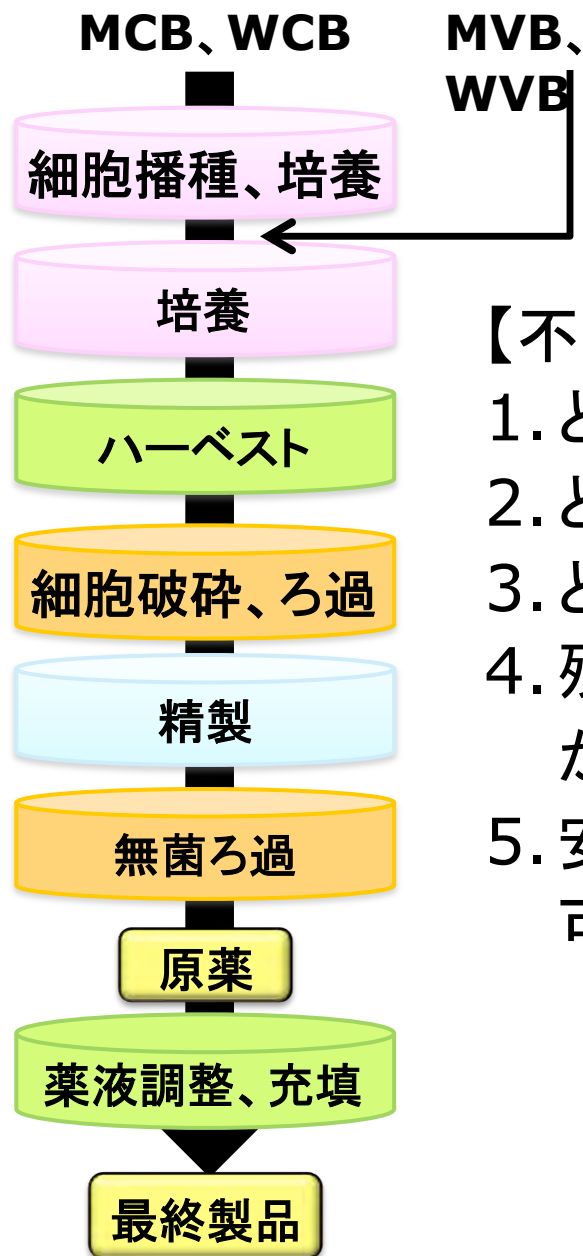
安全性(無菌試験、マイコプラズマ否定試験、**in vivo**及び**in vitro**迷入ウイルス試験、増殖性ウイルス試験等)、ベクターの構造解析

- 管理方法

品目ごとにケースバイケースで検討する必要があるが、  
**ICH Q5A、Q5Dガイドライン等が参考となる**

「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」(ICH-Q5A)

「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物期限由来医薬品)製造用の由来、調整及び特性開発」(ICH-Q5D)



【不純物の考え方】

1. どの工程で、何が混入する可能性があるか？
2. どの段階で除去されるのか？
3. どこまで低減化されるのか？
4. 残留していたとして、どのレベルまで許容可能か？ = **安全**
5. 安全性の確認された範囲内で、恒常的に製造可能か？ = **品質**



## 【不純物の具体的な考え方】

1. どの工程で、何が混入する可能性があるか？  
→原材料のリストアップ
2. どの段階で除去されるのか？  
→不活化工程、精製工程の検討
3. どこまで低減化されるのか？  
→クリアランスの検討
4. 残留していたとして、どのレベルまで許容可能か？  
＝**安全性**（非臨床安全性試験、過去の臨床投与経験）
5. 安全性の確認された範囲内で、恒常的に製造可能か？  
＝**品質**（ロット分析結果の検討）

製造工程で何らかの逸脱が起きた場合、工程由来不純物の変動をモニタリングしておくことで、その以上に対処できる可能性がある

- 遺伝子治療等製品の品質は、規格設定のみで担保できるものではありません。
- 開発初期においては、幅広い品質特性を検討し、個々の製品に応じた重要品質特性を絞り込んでいく過程が必要です。
- 重要品質特性を、原材料、細胞やウイルスバンク、製造工程内管理、原薬及び製剤の規格、いずれの段階で管理すべきか十分に検討し、設定することが必要です。
- 一度決めた管理項目は、開発を通じて得られた情報に基づき、常に見直しを行うことが重要です。
- 個々の製品に応じて留意すべき点は異なります。懸念点がある場合には、PMDAの薬事戦略相談等をご利用ください。

## ■ 医薬品医療機器総合機構 再生医療等製品

→生物由来原料基準、ICH Q5A～E、Q6B等のガイドライン

ホーム>審査関連業務>承認審査業務(申請、審査等)>審査等について>再生医療等製品

<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/ctp/0007.html>

## ■ 医薬品医療機器総合機構 遺伝子治療関連情報

→遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針、遺伝子治療臨床研究の指針、ICH見解

ホーム>審査関連業務>承認審査業務(申請、審査等)>審査等について>再生医療等製品  
>遺伝子治療関連情報

<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/ctp/0006.html>

## ■ 医薬品医療機器総合機構 薬事戦略相談

→品質、無菌試験及びマイコプラズマ否定試験、並びに非臨床安全性に関する  
チェックポイント

ホーム>審査関連業務>相談業務>薬事戦略相談>対面助言

<http://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/strategies/0005.html>