

# 遺伝子治療用製品の品質

---

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

2017.7.19 JSGT臨床試験トレーニングコース

2017JSGT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。

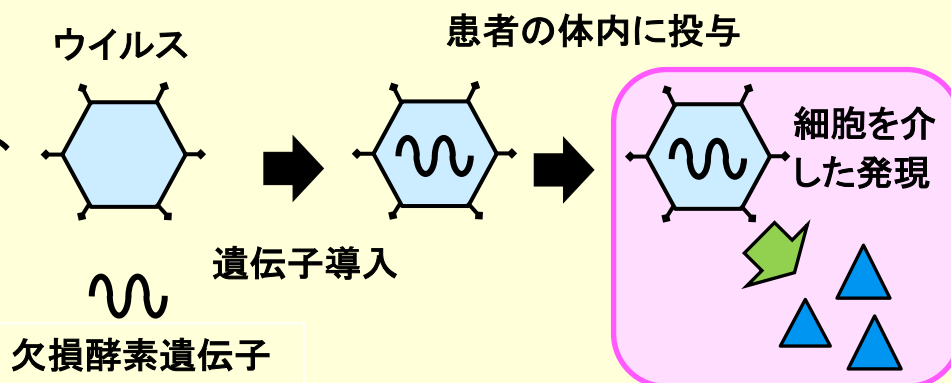
本発表は演者の個人的見解を示すものであり、  
所属する組織の公式な見解ではないことをご留意ください。

## 定義

- 人又は動物の疾病の治療に使用されることか〇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、これらの体内で〇発現する遺伝子を含むもの（「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び〇安全性の確保等に関する法律」）

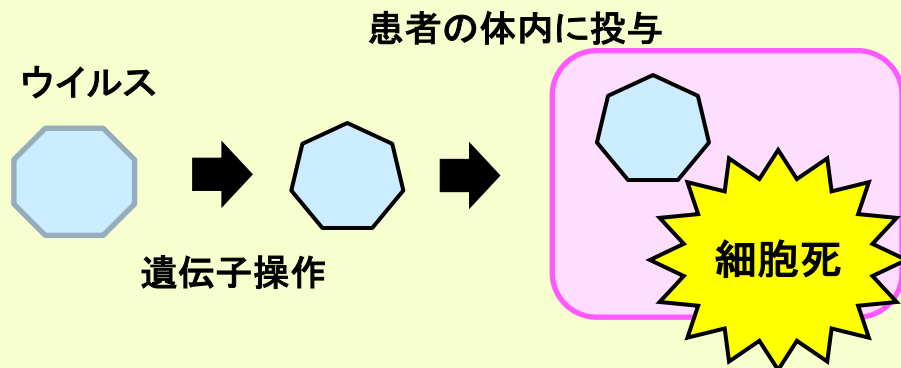
### 【例：遺伝性疾患治療製品】

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増殖し、腫瘍組織を溶解させるウイルス。がん細胞の細胞死及び患者の免疫応答の活性化による治療効果が期待される。



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

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

## ●品質の考え方 （基本的には医薬品と同様である）

### 医薬品に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）

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。

（安全性と有効性を確保するための必須要件）

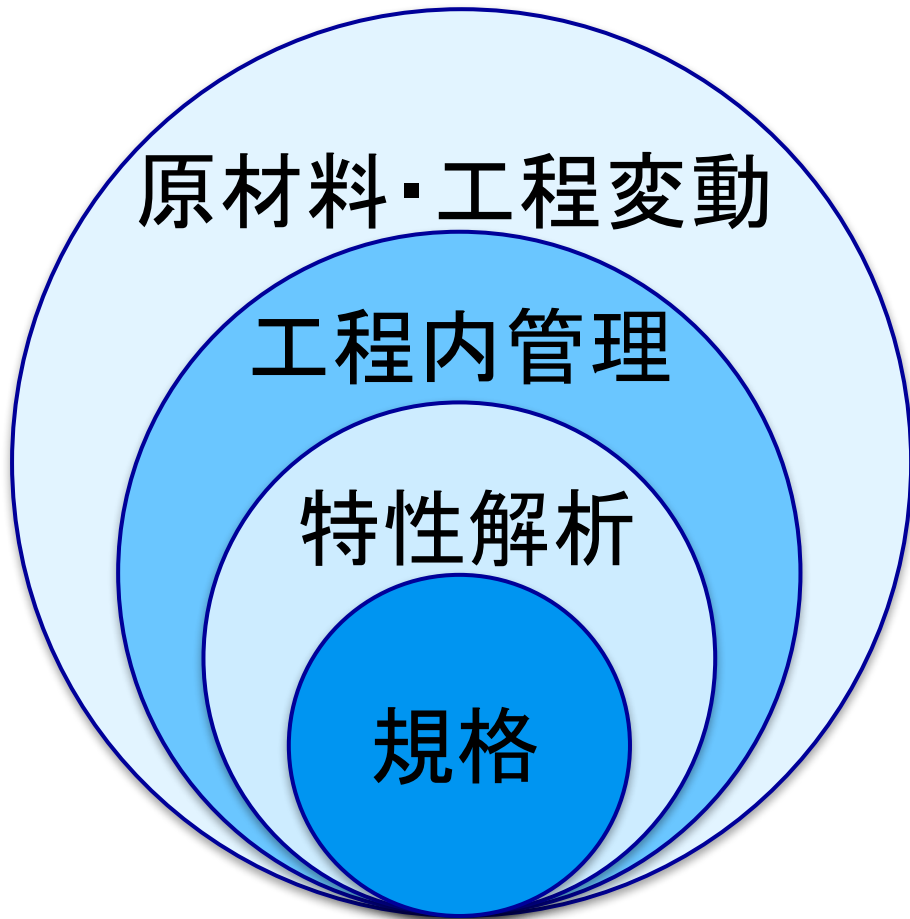
- 複雑かつ多様な製品（ウイルス製品、プラスミド製品、核酸分子）
- 不活化されていないウイルスを含む（ウイルス製品の場合。予防ワクチンを除く）
- 不均一性が高い（ウイルス粒子の構造的差異等）
- 感染性・増殖性・発現量等は、ベクター設計や試験系の影響を受けやすく、有効性及び安全性に関する品質特性を正確に把握することが難しい
- 細胞を用いる試験法が必要であるため、試験方法が複雑であり、精度や感度の管理が難しい
  - ⇒ 最終製品に対する試験で品質は確保できるか？

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、全塩基配列 等
純度試験	サイズ及び構造に関する試験等
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

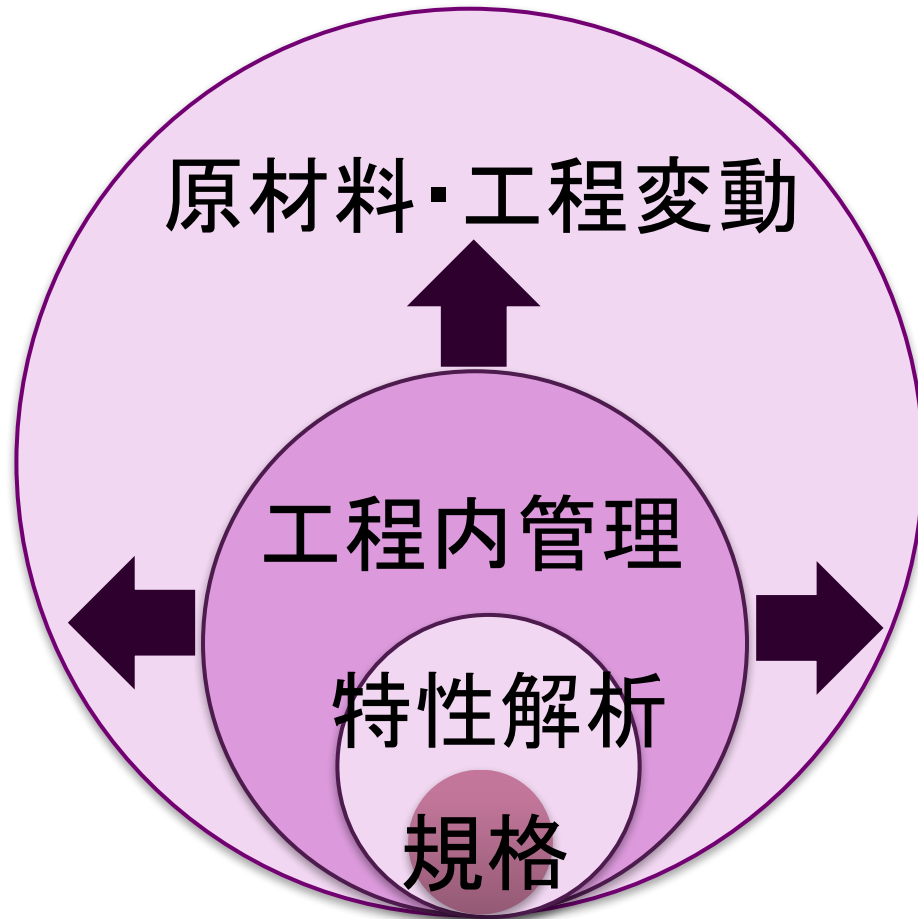
- 有効性及び安全性に関係のある品質特性が重要品質特性となりえるが、ベクターの特性と製品コンセプトを踏まえた議論が必要



## バイオ医薬品のイメージ

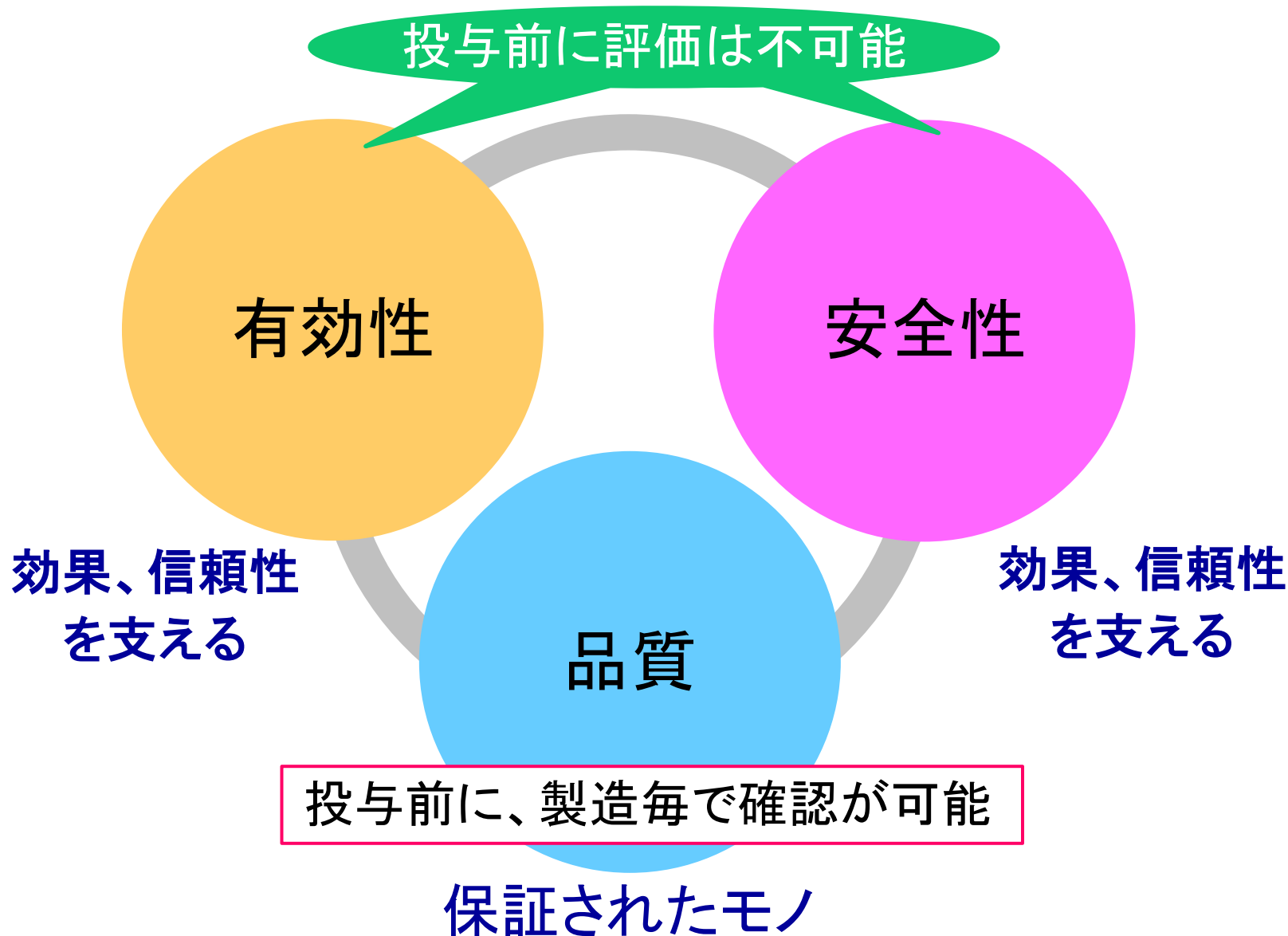


## 遺伝子治療用製品のイメージ



- 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。

# ●開発における留意点



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

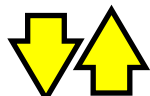
# 一般的な研究開発の全体像

臨床試験

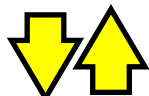


目的とする  
製品の特性

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

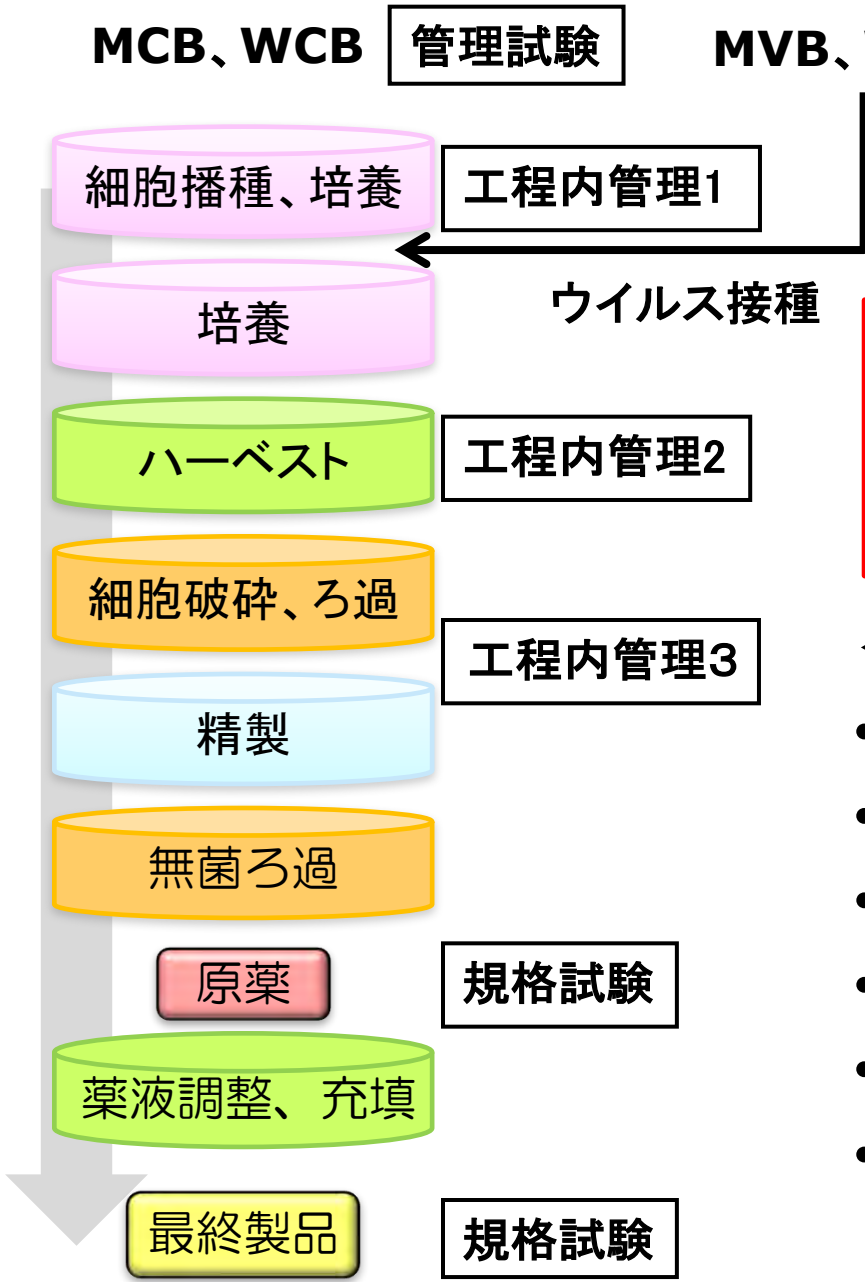
品質の一貫性

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

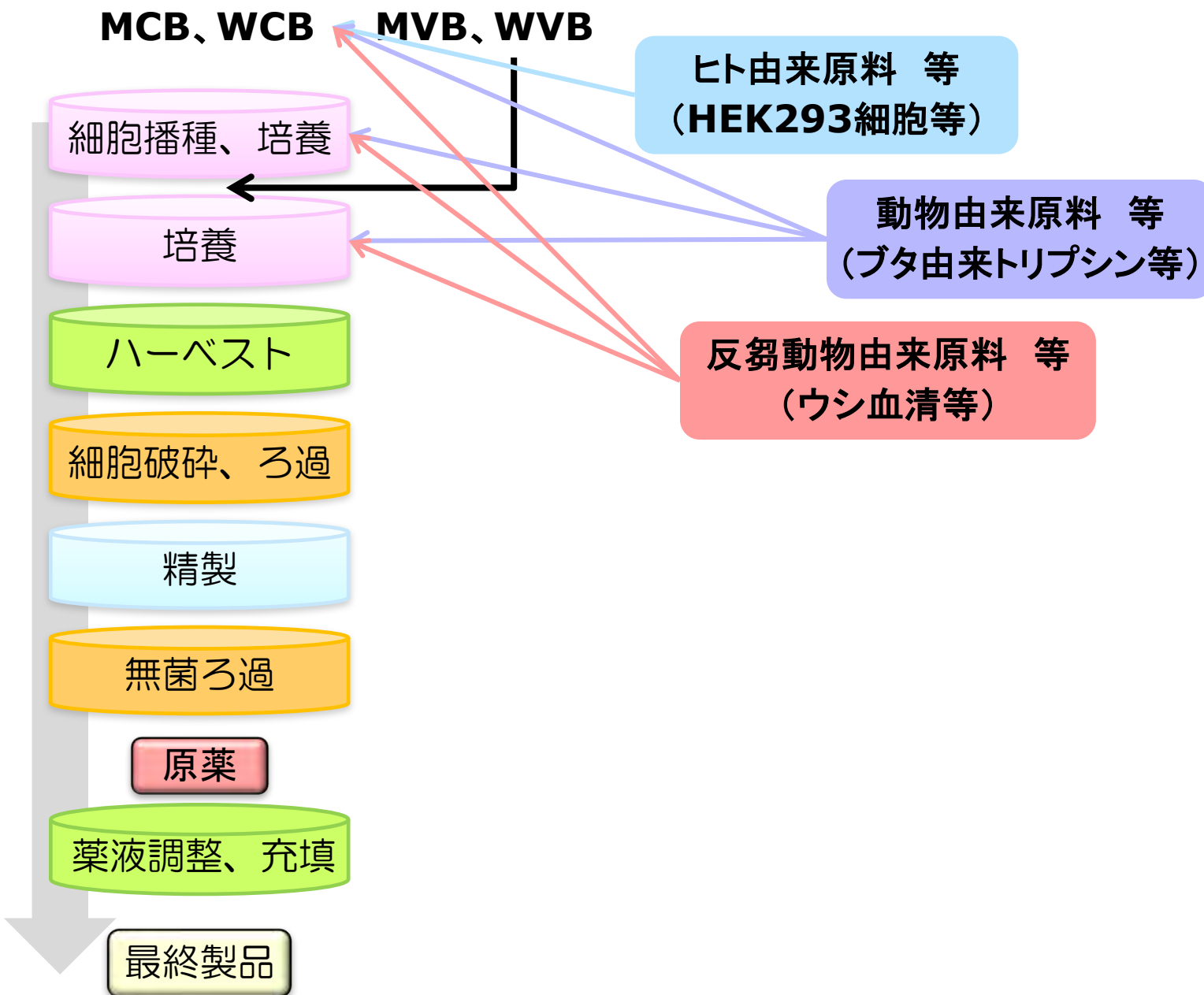
- 遺伝子治療用製品の品質について
  - 遺伝子治療製品の特徴
  - 品質の基本の考え方
  - 開発における留意点
  
- 薬事戦略相談の事例から
  - ＜原材料の管理＞
    - 生物由来原料基準
    - セルバンク／ウイルスバンク
  - ＜工程内管理＞
    - 工程由来不純物／目的物質由来不純物



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
- 未精製ハーベストの管理
- マイコプラズマの管理
- 工程内管理
- 原薬及び製剤の規格試験



○再生医療等製品は、製造工程中にウイルス等の感染性物質を不活化／除去する工程を設定することが困難であることが多い。。。

原料・材料からの感染性物質が製造工程に混入しないようにすることが重要！

## 生物由来原料基準における安全性確保の考え方

### ①ドナー(ドナー動物)の適格性

ドナー適格性を判断(問診及び検査)する、ドナー動物の健康状態を管理する。

### ②ウイルス試験の設定及び製造工程中のウイルス不活化／除去工程の設定

混入が想定されるウイルスの情報をもとにウイルスの混入リスクを管理する項目を設定する。ウイルス不活化／除去処理が可能であれば、原則、実施する。

### ③トレーサビリティの確保

原料の製造年月日、ロット等の記録の保管

## ●生物由来原料基準の運用について

(平成26年10月2日付け薬食審査発1002第1号、薬食機参発1002第5号)

- ◆ 生物由来原料基準の用語の解説について記載されている。

(例)

### 動物由来原料基準の要件(1)

医薬品等の原料等として用いる動物に由来するもの((略))については、健康な動物に由来する場合を除き、無菌性の担保、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項が行われていることを確認しなければならない。

### 運用通知の7(2)

動物由来原料基準(1)の「健康な動物」とは、第十六改正日本薬局方参考情報18. 日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件4 の 4.1 に規定するものであり、...

## ●生物由来原料基準の運用に関する質疑応答集(Q&A)について

(平成27年6月30日付け事務連絡)

- ◆ 生物由来原料基準に関する製造販売承認書の記載を修正する際の事務手続き等について、主にQ&Aとしてまとめられている。
- ◆ 生物由来原料基準の解釈についてのQ&Aもあるので、参照していただきたい。



## <目次>

### 第1 通則

### 第2 血液製剤総則

- 1 輸血用血液製剤総則
- 2 血漿分画製剤総則

### 第3 ヒト由来原料総則

- 1 ヒト細胞組織原料基準
- 2 ヒト尿由来原料基準
- 3 ヒト由来原料基準

### 第4 動物由来原料総則

- 1 反芻動物由来原料基準
- 2 動物細胞組織原料基準
- 3 動物由来原料基準

### 第1 通則

本基準の対象を規定し、用語を定義。

### 第3 ヒト由来原料総則

#### 1 ヒト細胞組織原料基準

再生医療等製品の原料となる細胞は、本基準への適合性を説明する必要がある。

#### 3 ヒト由来原料基準

再生医療等製品の材料として使用されるヒト由来の成分は本基準への適合性を説明する必要がある。(例: ヒト血清トランスフェリン、ウイルスベクター製造に使用したHEK293細胞等)

### 第4 動物由来原料総則

#### 1 反芻動物由来原料基準

再生医療等製品の材料として使用される反芻動物由来の成分は本基準への適合性を説明する必要がある。(例: FBS等)

#### 3 動物由来原料基準

再生医療等製品の材料として使用される動物由来の成分は本基準への適合性を説明する必要がある。(例: FBS、ブタ由来トリプシン等)

要件	
(1)	<p>医薬品等の原料等として用いる動物に由来するもの(動物細胞組織原料等及び細菌、真菌、ウイルス等の感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとするものを除く。以下「動物由来原料等」という。)については、健康な動物に由来する場合を除き、無菌性の担保、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項が行われていることを確認しなければならない。</p>
(対応例)	<p>原料等の由来動物が、ヒトの消費のために動物の解体を行うと畜場において、適切な管理のもとでと畜されていることを確認する。</p>
(3)	<p>動物由来原料等について、製造工程において、細菌、真菌、ウイルス等を不活化又は除去する処理を行わなければならない。ただし、当該処理を行わない合理的な理由がある場合であって、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りでない。</p>
(対応例)	<p>原料等の製造工程におけるウイルス不活化／除去能について、ウイルスバリデーション試験結果等の科学的な根拠に基づいて評価する。</p>

## ■ 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

品目毎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)

MCB、WCB

MVB、WVB

細胞播種、培養

培養

ハーベスト

細胞破碎、ろ過

精製

無菌ろ過

原薬

薬液調整、充填

最終製品

### 【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、逸脱に対処できる可能性がある

- 遺伝子治療用製品の品質は、規格設定のみで担保できるものではない。
- 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ある。
- 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ある。
- 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ある。

個々の製品に応じて留意すべき点は異なるため、懸念点がある場合には、 [PMDAのRS戦略相談等をご利用ください。](#)

ご静聴ありがとうございました。



<http://www.pmda.go.jp/> (日本語)

<http://www.pmda.go.jp/english/index.html> (英語)