

*ex vivo*遺伝子治療用製品の品質管理戦略の留意点

Points to consider on quality control strategy for *ex vivo* gene therapy products

医薬品医療機器総合機構(PMDA)
再生医療製品等審査部 吉田 貴明

2018.7.25 遺伝子治療臨床試験ワークショップ

第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会
COI開示

発表者名： 吉田 貴明
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。

- 遺伝子治療用製品/細胞加工製品の品質について
 - 遺伝子治療用製品/細胞加工製品の特徴
 - 品質の基本的な考え方
 - 製品開発における留意点
 - ・ ①生物由来原材料
 - ・ ②工程内管理・規格
 - ・ ③安定性
 - ・ ④製造工程由来不純物
- RS戦略相談の紹介

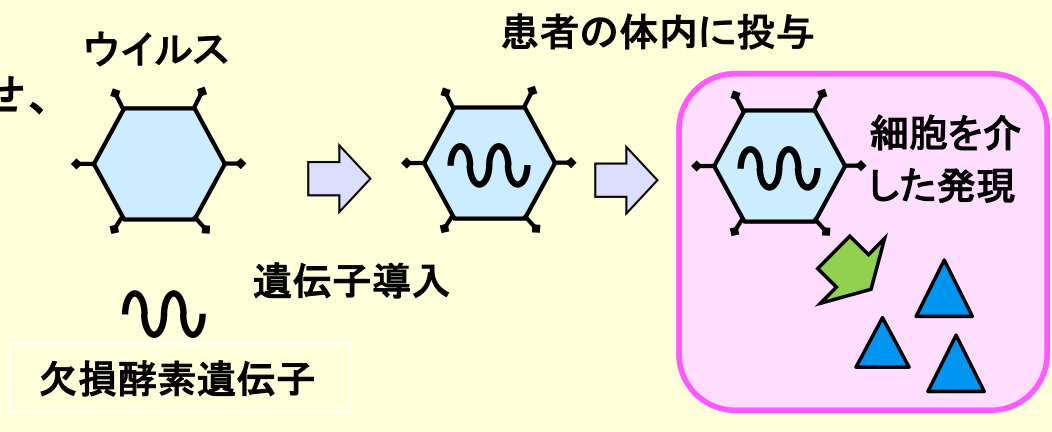
- 遺伝子治療用製品/細胞加工製品の品質について
 - 遺伝子治療用製品/細胞加工製品の特徴
 - 品質の基本的な考え方
 - 製品開発における留意点
 - ・ ①生物由来原材料
 - ・ ②工程内管理・規格
 - ・ ③安定性
 - ・ ④製造工程由来不純物
- RS戦略相談の紹介

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」)

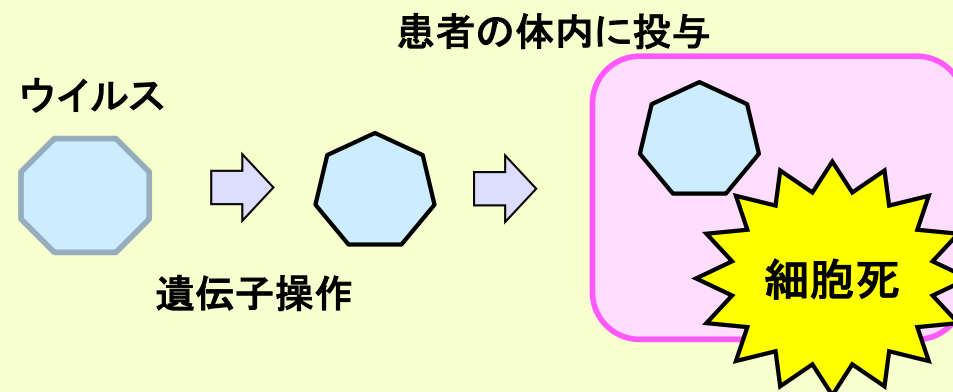
【例: 遺伝性疾患治療製品】

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。



Ex vivo遺伝子治療用製品の特徴

Ex vivo遺伝子治療製品は細胞加工製品であるが、遺伝子治療用製品の特徴も併せ持つ

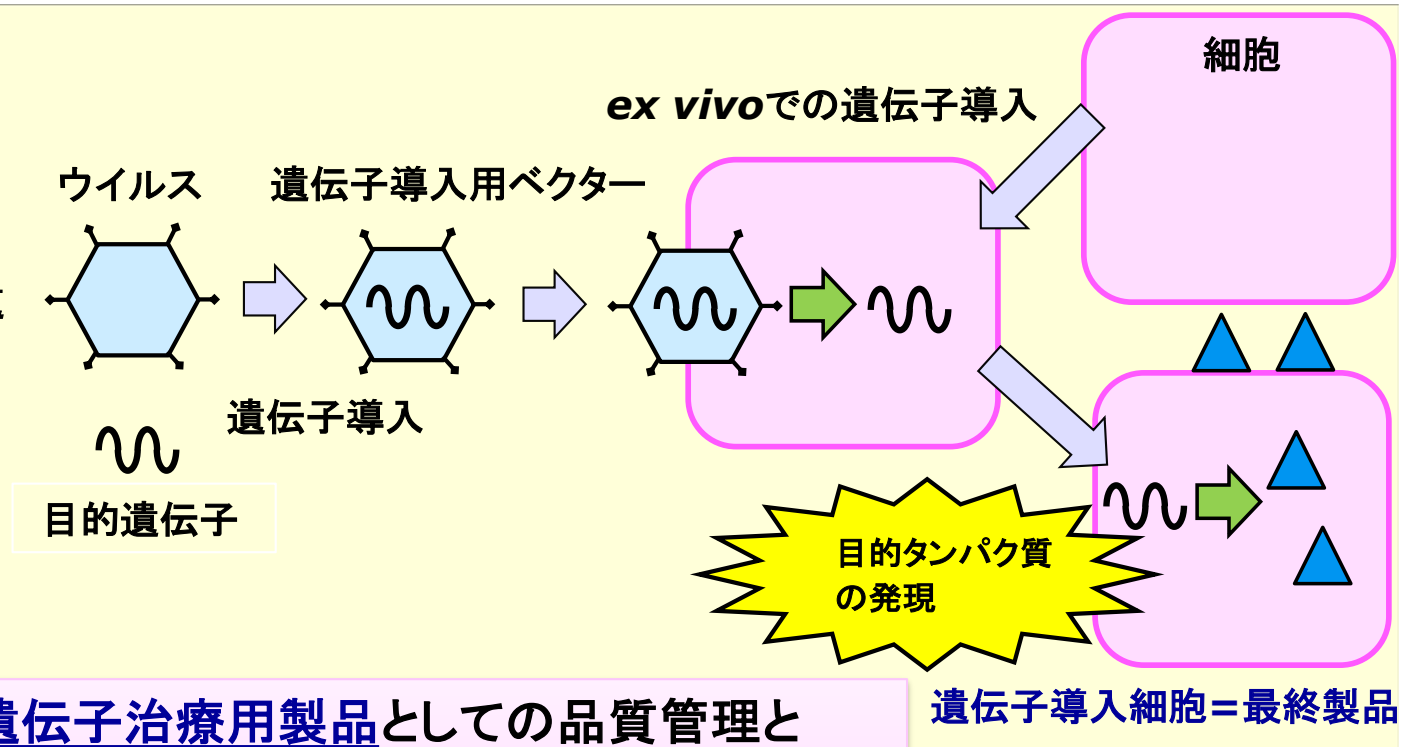
細胞加工製品の定義（「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」）

次に掲げる医療又は獣医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培養その他の加工を施したもの

- ・ 人又は動物の身体の構造又は機能の再建、修復又は形成
- ・ 人又は動物の疾病の治療又は予防

【例：CAR-T細胞製品】

T細胞にがん抗原特異的CAR遺伝子を導入し、細胞表面上に発現させることで、細胞傷害活性が期待される。



Ex vivo遺伝子治療製品は遺伝子治療用製品としての品質管理と細胞加工製品としての品質管理が必要となる。

- ・ 遺伝子導入用ベクターの品質管理戦略
- ・ 最終製品(遺伝子導入細胞)の品質管理戦略

- 遺伝子治療用製品/細胞加工製品の品質について
 - 遺伝子治療用製品/細胞加工製品の特徴
 - 品質の基本的な考え方
 - 製品開発における留意点
 - ・ ①生物由来原材料
 - ・ ②工程内管理・規格
 - ・ ③安定性
 - ・ ④製造工程由来不純物
- RS戦略相談の紹介

●品質の考え方

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、物としての医薬品であり、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)

*遺伝子治療用製品、細胞加工製品であっても基本的な考え方は変わらない

製品開発における留意点

①生物由来原材料について

遺伝子治療用製品/細胞加工製品の製造工程では、生物由来原材料が使用されることが多いが、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は困難である。

製造工程に原材料からの感染性物質が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

*平成15年厚生労働省告示 第210号(平成26年9月26日改訂)

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

<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

*Ex vivo*遺伝子治療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:ヒト血清アルブミン、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)

●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)

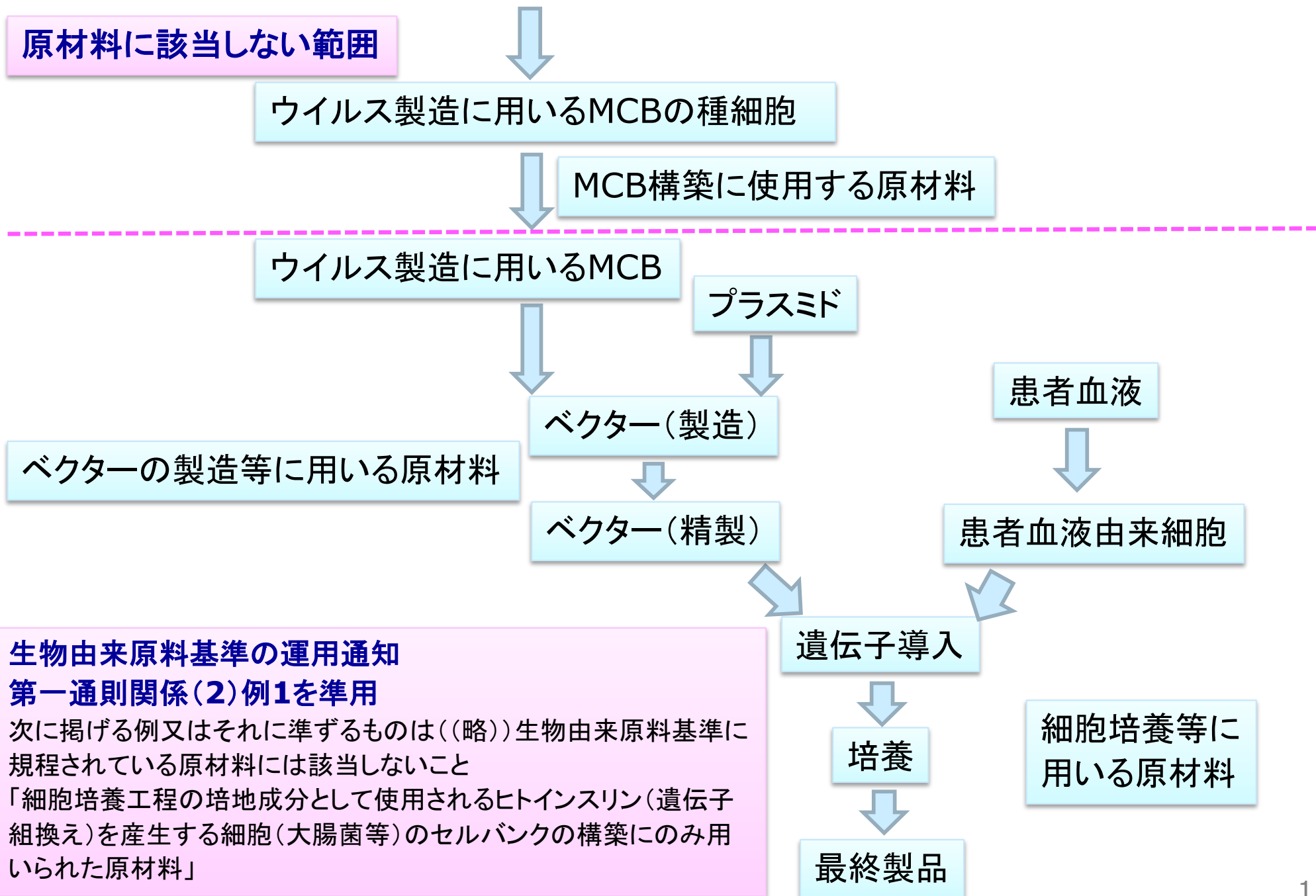
動物由来原料基準の要件(1)	運用通知の7(2)
医薬品等の原料等として用いる動物に由来するもの((略))については、 健康な動物 に由来する場合を除き、無菌性の担保、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項が行われていることを確認しなければならない。	動物由来原料基準(1)の「 健康な動物 」とは、第十六改正日本薬局方参考情報18. 日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件4 の 4.1 に規定するものであり、...

●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。

生物由来原料基準の適用範囲



生物由来原料基準の運用通知

第一通則関係(2)例1を準用

次に掲げる例又はそれに準ずるものは((略))生物由来原料基準に
規程されている原材料には該当しないこと

「細胞培養工程の培地成分として使用されるヒトインスリン(遺伝子
組換え)を産生する細胞(大腸菌等)のセルバンクの構築にのみ用
いられた原材料」

例：動物由来原料基準への対応

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。
(対応例)	原則としては、 <u>原材料の由来となる動物が健康であることを説明が必要となる。</u> ➤ <u>原料等の由来動物が、ヒトの消費(食用)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。</u>
(3)	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。((以下略))。
(対応例)	原料等の製造工程における <u>ウイルス不活化／除去能(例:γ線照射)について、バリデーション試験結果や文献等の科学的な根拠に基づいて評価する。</u>

①生物由来原料基準に不適合の原材料を用いて製品(中間製品含む)を製造してしまったが、当該製品を用いて治験に進むことは出来ないか？

- 当該製品を用いた治験が可能であるか、製造販売が可能であるかについてはケースバイケース。
- そうならないためにも、製品製造の初期から、使用する原材料については安全性の観点も含めて検討することが重要である。

②生物由来原料基準の適用の範囲外とされた原料等については、安全性に関する情報を収集しなくても良いか？

- 生物由来原料基準の適用の範囲外(上流の製造工程)で使用される生物由来原材料についても、可能な限りウイルス否定試験ウイルスクリアランス試験等の実施状況についての情報を入手する必要がある。
- 工程内管理試験等で安全性に係る試験項目設定するに当たって重要な情報となる。

③生物由来原料基準の通則10の「製造販売の承認を受けた医薬品」は海外承認も含まれるか？

- 通則10の記載「製造販売の承認を受けた医薬品等が、他の医薬品等の原料等として適切に用いられている場合には、当該製造販売の承認を受けた医薬品等については本基準に適合した原料等とみなす。」については、国内での承認を受けた医薬品等に限定される。外国のみで承認されている医薬品等については、通則10は適用されず、該当する基準への適合性を説明する必要がある。

製品開発における留意点

②工程内管理試験／規格試験 について

評価項目の例	試験方法の例 (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
ベクターの純度試験	粒子サイズや構造に関する試験等 非感染性粒子(目的遺伝子を含まないウイルス粒子)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
安全性	増殖性ウイルス、エンドトキシン、無菌等
力価試験	感染力価等
含量	ウイルス粒子数等
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、ベクターの特性と最終製品のコンセプトを踏まえた議論が必要

評価項目の例	試験方法の例 (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、細胞表現型、分化能、細胞種等
細胞の純度試験	細胞表現型、異常増殖等
製造工程由来不純物	製造工程由来物質 (血清由来アルブミン、抗生物質等)
目的外生理活性不純物	生理活性物質等
安全性	ウイルス (外来ウイルス、 <u>増殖性ウイルス</u> 、 <u>遺伝子組換えウイルス</u>)、マイコプラズマ、エンドトキシン、無菌等
力価試験、効能効果試験、力学的適合性	目的タンパク質の発現、生理活性物質の分泌能、細胞表現型、細胞傷害活性等
含量	細胞数、細胞生存率等

- 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、ベクターの特性と最終製品のコンセプトを踏まえた議論が必要

Ex vivo遺伝子治療製品特有の留意点

治験開始時までには、最終製品における遺伝子組換えウイルス（増殖性ウイルスではない）の残存の有無について確認しておく必要がある。

- 存在が否定された場合:カルタヘナ第1種*の承認は不要
- 存在が否定されない場合:カルタヘナ第1種*の承認を取得した上での使用となる。

*カルタヘナ1種の申請(申請前の準備含む)には一般的に数ヶ月程度の期間が必要

カルタヘナ法の対応に関しては7月27日に機構の尾山から発表あり

したがって・・・

- 開発の初期段階から遺伝子組換えウイルスを検出するための試験系の構築し、遺伝子組換えウイルスの有無を確認する必要がある。
- 遺伝子導入後の製造に要する期間(≒培養期間)が遺伝子組換えウイルスの半減期に比べて短い等、最終製品中に遺伝子組換えウイルスが残存する可能性がある場合には開発の初期段階からカルタヘナ1種申請の必要性について検討しておく必要がある。

製品開発における留意点

③安定性について

安定性試験の意義

- 安定性が十分に得られない場合には、品質管理を行う際に時間的な制限が生じることになり得ることから、処方設定等の検討も含め、必要な安定性を確保することが重要である。
- 長期保存試験
- 輸送時安定性試験(輸送条件を踏まえた品質への影響評価)
- 凍結融解後の安定性試験

安定性試験項目設定のポイント

- 安定性試験項目としては、原則としては規格試験項目を設定する必要がある。
- ただし、経時的な変動が予測されない試験項目(無菌試験等)については、保存容器の完全性(外部からの汚染の可能性がないこと)を説明することで試験を省略することも可能である。

有効期間が極めて短い細胞加工製品の品質確保の課題

- *Ex vivo*遺伝子治療製品(細胞加工製品)の中には、凍結保存が不可能であり、長期の保存が困難である製品も存在すると考えられる。
- 一方、安全性に係る規格試験(無菌試験等)については、試験に時間を要するために、最終製品の有効期間内に結果を得られない(例:無菌性が不明)可能性もある。

その場合には・・・

- 可能な限り最終製品の汚染を反映する工程品を用いた工程内管理試験として、迅速無菌試験法を実施し最終製品の出荷時又は患者への投与時まで無菌性が判断できる試験結果を得ることを検討すること。
- 出荷判定に用いる工程内管理試験による無菌試験以降の製造工程で生じる汚染のリスクを低減するための方策(アイソレーターを導入する可能性、製造に用いる原材料における無菌性の担保等)についてもあわせて検討すること。

製品開発における留意点

④製造工程由来不純物の 安全性評価について

製造工程由来不純物の評価手順

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？
→精製工程、洗浄工程
3. どこまで低減化されるのか？
→上記の工程におけるクリアランスの検討

その結果を踏まえて..

- 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)
- 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)

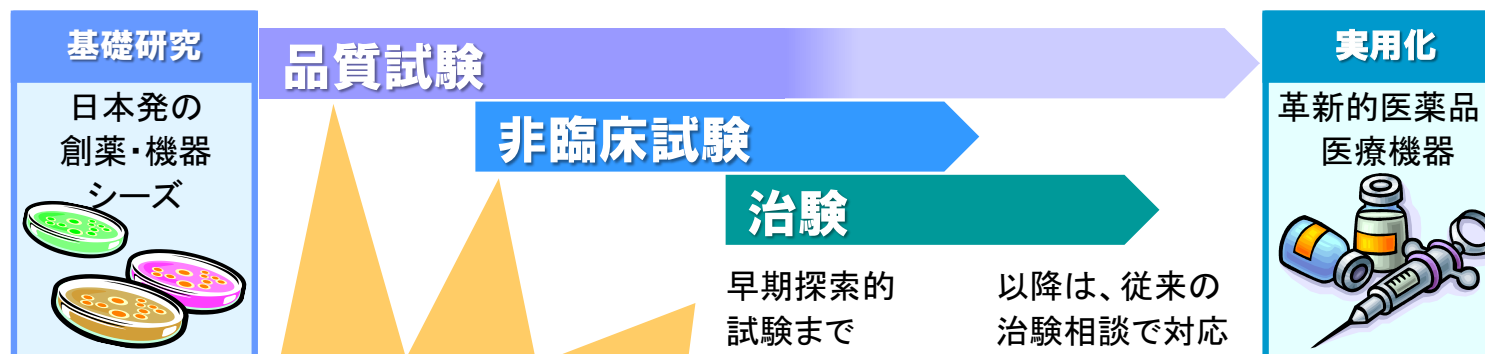
製造工程において、工程由来不純物が十分に除去できることを事前に検討しておくことが重要。許容値付近まで残存するおそれがあるものは管理の対象となり得る。

製造工程由来不純物の安全性評価の一例

- 製品中に残存する製造工程由来不純物の実測を行う/希釈倍率等から理論値を算出する。
- 得られた値を踏まえて下記の評価を行う。

1. 生体内物質（インスリン、サイトカイン等）
→ 生体内濃度、生体に影響を作用する濃度と比べて十分に低いか
2. 承認済みの医薬品
→ 医薬品としての使用前例と比較して十分に低いか
3. 化学物質
→ ヒトへの投与経験（文献情報等）、非臨床試験成績等を踏まえて評価
4. 異種由来成分（FBS等）
→ 可能な限り低減化。アレルギーのリスクについて被験者／患者への周知

- 遺伝子治療用製品/細胞加工製品の品質について
 - 遺伝子治療用製品/細胞加工製品の特徴
 - 品質の基本的な考え方
 - 製品開発における留意点
 - ・ ①生物由来原材料
 - ・ ②工程内管理・規格
 - ・ ③安定性
 - ・ ④製造工程由来不純物
- RS戦略相談の紹介

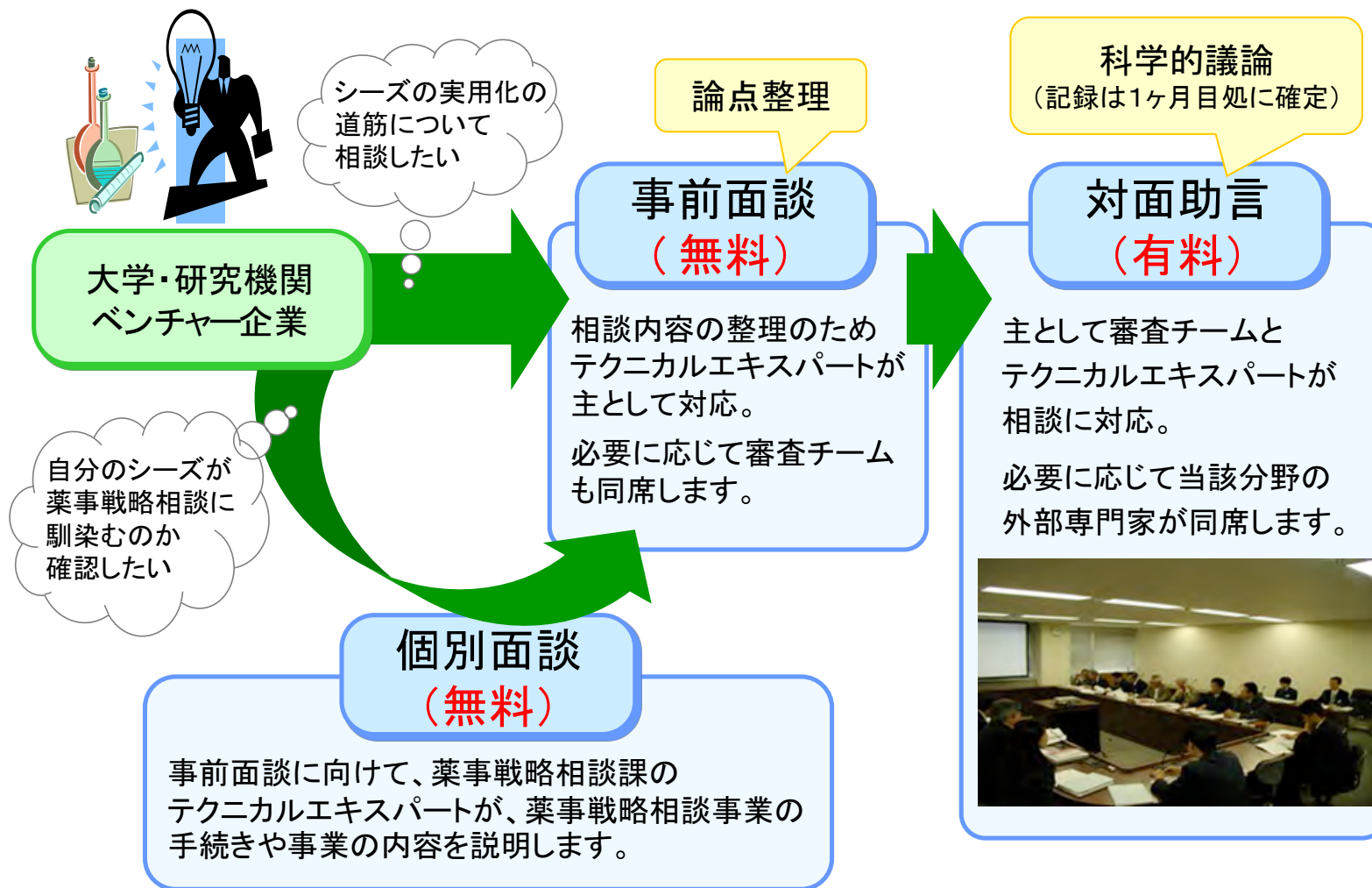


Pmda RS戦略相談

日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、有望なシーズを持つ大学・研究機関、ベンチャー企業を主な対象として、**開発初期から必要な品質・非臨床試験及び治験**に関する指導・助言を実施

- ✓ **対面助言相談**では、得られているデータをもとに、今後の治験の実施、承認申請に向けての課題の整理や、具体的な指導・助言を実施
 - 細胞・組織加工製品の品質／安全性に関する対面助言相談は随時受付
- ✓ 相談範囲の整理等、一般的なアドバイス等に関しては**事前面談**を実施
- ✓ 本事業や手続き等の理解を深めていただくための**個別面談**を実施

個別面談、事前面談、対面助言について



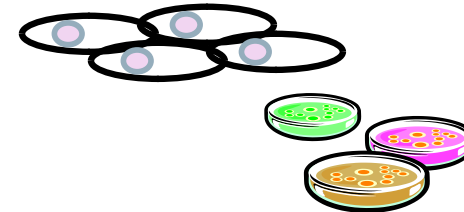
- 品質の確保

- 原材料管理

- 期待する製品を製造するための原材料
- 感染症伝播の防止対策等安全性の確保

- 製造方法の確立

- 期待する製品を製造するための頑健な製造方法
- 産業化を見据えた製造方法(培養方法等)
- 中間・最終製品の品質管理
- 安定性(貯法、有効期限等と合わせ輸送方法も検討)



- 安全性の確保

- 非臨床安全性試験の計画について
- 非臨床安全性試験の結果の解釈について
- 製造工程由来不純物の安全性評価



- 有効性の評価

- 臨床試験(早期探索的試験程度まで)の評価項目の選定



論点整理は事前面談で!!

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)