

# 腫瘍溶解性ウイルス製品の 品質管理に関する留意点

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
再生医療製品等審査部 審査専門員  
岡本彩香

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にご留意ください。  
発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

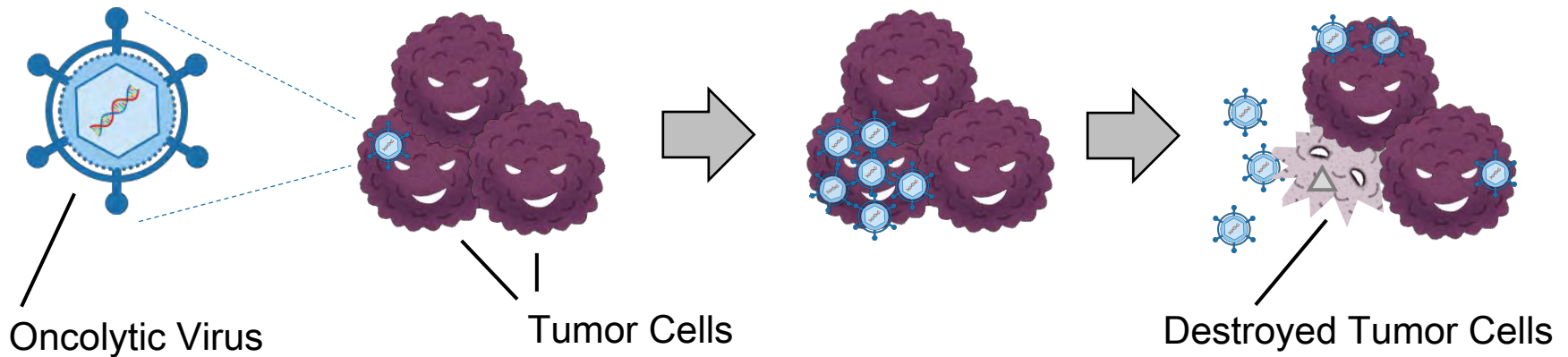
# 本日の内容

- 腫瘍溶解性ウイルス製品の開発
- 腫瘍溶解性ウイルス製品の製造管理と品質管理
  - ◆ 腫瘍溶解性ウイルス製品の製造工程
  - ◆ 特性解析並びに規格及び試験方法
  - ◆ プロセス評価／プロセスバリデーション

# 腫瘍溶解性ウイルス製品

腫瘍溶解性ウイルス製品：

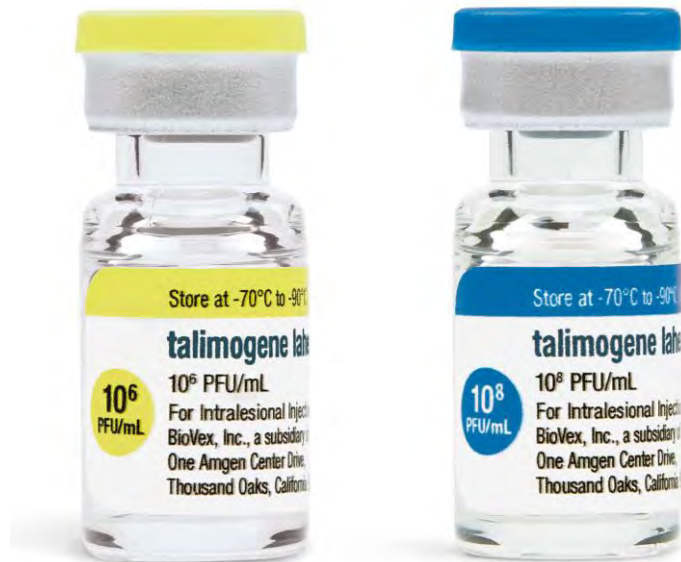
正常組織に過度の損傷を与えることなく腫瘍組織内で選択的に増殖、拡散し、腫瘍組織を破壊することを目的とした遺伝子治療用製品



## 腫瘍溶解性ウイルスの例

- アデノウイルス
- 麻疹ウイルス
- 水疱性口内炎ウイルス (VSV)
- レオウイルス
- ニューキャッスル病ウイルス
- 単純ヘルペスウイルス (HSV)
- ポックスウイルス
- センダイウイルス

# 承認品目 (FDA・EMA)



FDA承認: 2015年10月

EMA承認: 2015年12月

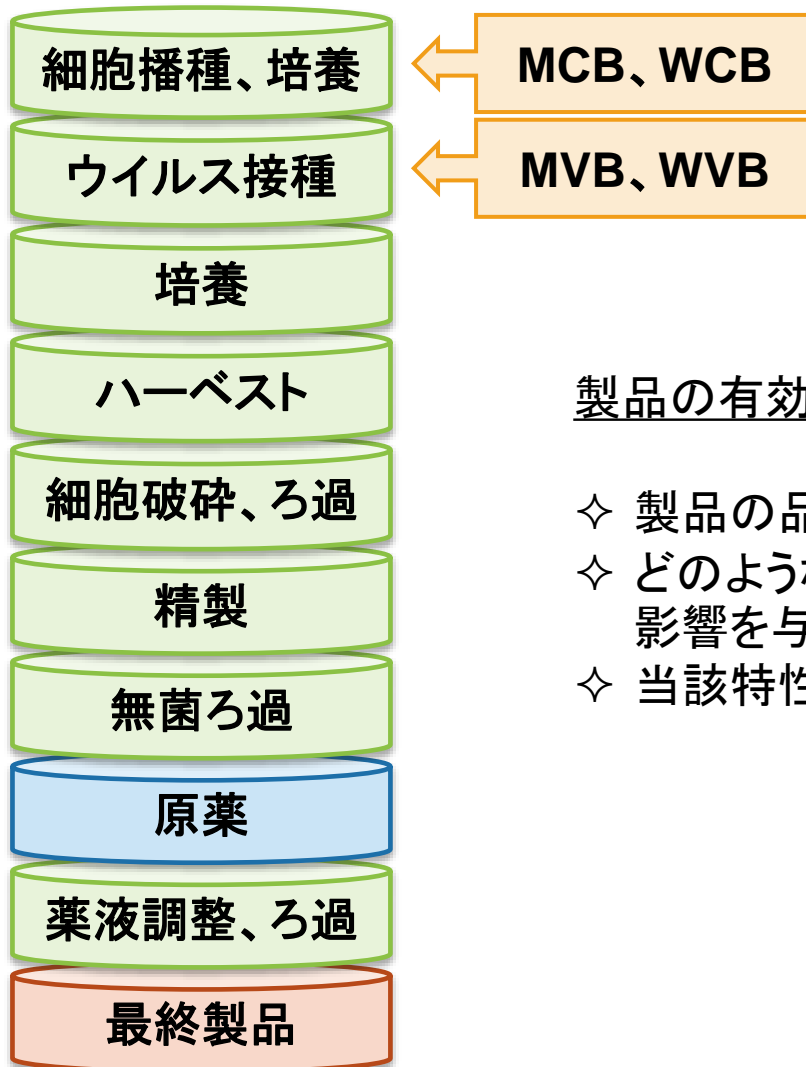
承認効能: 初回手術後に再発した切除  
不能な悪性黒色腫における局所治療

<https://www.imlygichcp.com>

# 本日の内容

- 腫瘍溶解性ウイルス製品の開発
- 腫瘍溶解性ウイルス製品の製造管理と品質管理
  - ◆ 腫瘍溶解性ウイルス製品の製造工程
  - ◆ 特性解析並びに規格及び試験方法
  - ◆ プロセス評価／プロセスバリデーション

# 腫瘍溶解性ウイルス製品の製造工程



製品の有効性及び安全性を恒常的に担保するために

- ◇ 製品の品質特性を理解する
- ◇ どのような品質特性が製品の有効性及び安全性に影響を与えうるか理解する
- ◇ 当該特性を管理するための適切な試験を設定する

# 参考

- ✓ ICH見解「腫瘍溶解性ウイルス」について（平成27年6月23日付け事務連絡）
- ✓ ICHガイドライン 品質 [ICH-Q5A(ウイルス安全性); ICH-Q5B (遺伝子構成体の分析); ICH-Q5C(安定性試験); ICH-Q5D (細胞基材の特性解析); ICH-Q5E(同等性／同質性評価); ICH-Q6B(規格及び試験方法)] (<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0068.html>)
- ✓ 遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針（令和元年7月9日付け薬生機審発0709第2号）

# 遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針 (令和元年7月9日付け薬生機審発0709第2号)

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、腫瘍溶解性ウイルス製品】

## 遺伝子治療用製品等

遺伝子治療用製品及び遺伝子導入細胞\*からなるヒト細胞加工製品  
【下線部例: CAR-T細胞製品】

\*遺伝子発現構成体(目的遺伝子及びプロモーターやエンハンサー等の発現調節に関わる要素を含む構成体)が導入された細胞



## 第3章 品質

1. 遺伝子発現構成体
2. ベクターの構造及び特性並びに製造方法
3. 標的細胞又は遺伝子導入細胞
- ✓ 4. 特性解析並びに規格及び試験方法
5. 製品の開発の経緯
- ✓ 6. プロセス評価／プロセスバリデーション
7. 安定性試験

## 第3章 品質

1. 遺伝子発現構成体
2. ベクターの構造及び特性並びに製造方法
3. 標的細胞又は遺伝子導入細胞
4. 特性解析並びに規格及び試験方法
5. 製品の開発の経緯
6. プロセス評価／プロセスバリデーション
7. 安定性試験

# 特性解析並びに規格及び試験方法

## 第3章 品質

### 4. 特性解析並びに規格及び試験方法

(1) 原則

(2) 遺伝子治療用製品の特性解析及び管理方法

(3) 遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品の特性解析及び管理方法

# 特性解析並びに規格及び試験方法

## 第3章 品質

### 4. 特性解析並びに規格及び試験方法

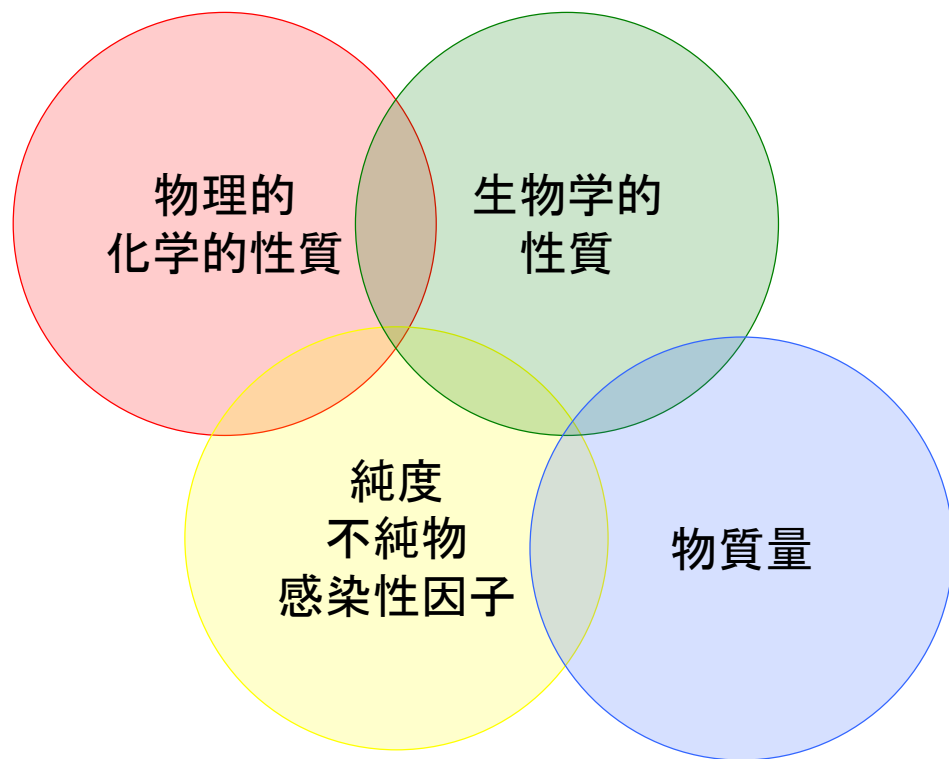
#### (2) 遺伝子治療用製品の特性解析及び管理方法

- 1) 特性解析
- 2) 確認試験
- 3) 純度試験
- 4) 感染性因子に対する試験
- 5) 生物活性又は力価
- 6) 含量
- 7) その他の製品の特性に応じて実施する試験

# 特性解析

## 参考

ICH-Q6B;「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)の規格及び試験方法の設定について」(平成13年5月1日付け医薬審発第571号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)



腫瘍溶解性ウイルス製品では、特に

- ◇ 選択性
  - ◇ 分子変異体
  - ◇ 外来性ウイルス
- に関する特性解析が重要

# 選択性

- ✓ 腫瘍選択性に関して分子レベルで十分に理解することが重要
- ✓ 腫瘍/増殖許容性の細胞株及び非許容性の細胞株を用い、*in vitro*アッセイで腫瘍溶解性ウイルスの細胞傷害性/細胞溶解性や複製能を検討すべき
- ✓ 腫瘍溶解性ウイルスの選択性を *in vitro*アッセイで示すことが容易でなかったり、限界があったりする場合もある
- ✓ ヒト正常組織由来及びヒト腫瘍組織由来の初代移植片培養も使用することができる
- ✓ *in vitro*の非臨床試験においてのみ、選択性が明らかにされる場合もある

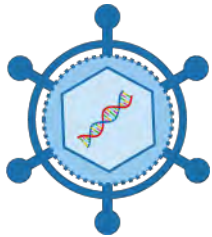
注意:

- 腫瘍細胞に対する選択性は、遺伝子改変の結果得られた内因性の特性であり、腫瘍溶解性ウイルスの力価の直接的な指標ではない

# 力価

- 力価の出荷試験では、腫瘍溶解性ウイルス製品の生物活性(腫瘍細胞の溶解性など)を直接測定するか、それと相関するような指標を測定すべき

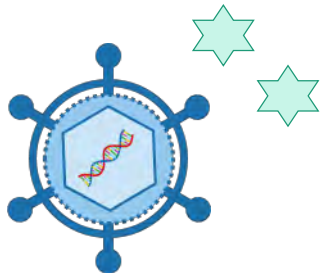
【増殖に必要な遺伝子を欠失させた腫瘍溶解性ウイルス製品の場合】



## 担保すべき特性

- ✓ 感染性、腫瘍細胞の溶解性  
→ プラークアッセイ等

【増殖に必要な遺伝子を欠失させ、機能性分子を発現するような遺伝子が挿入された腫瘍溶解性ウイルス製品の場合】



## 担保すべき特性

- ✓ 感染性、腫瘍細胞の溶解性  
→ プラークアッセイ等
- ✓ 挿入遺伝子の発現、発現したタンパク質の機能  
→ 機能性分子に依存した細胞増殖試験等

# 変異体

- ✓ 腫瘍溶解性ウイルス製品の特性解析には、目的とするウイルスの変異体の存在の有無の確認を含める
- ✓ 複製における選択性又は腫瘍溶解性プロファイルが変化している可能性のある変異体に焦点を当てた試験を実施すべき
- ✓ 変異体の試験法は、変異体の特性と存在量の両方を反映しうるものである必要がある



全塩基配列の解析  
制限酵素マッピング 等

- ✓ 腫瘍溶解性ウイルスの由来や起源、選別の方法を記載しておくことは、遺伝的な安定性を証明し、評価することの助けとなる
- ✓ 腫瘍溶解性ウイルスの遺伝的安定性を示すことは重要



# 外来性ウイルス試験

腫瘍溶解性ウイルス製品の製造工程におけるウイルス試験の困難さ:

- 腫瘍溶解性ウイルスは、外来性ウイルス試験で常用される培養系において複製可能であり、偽陽性の結果を示すことがある

対策例:

- *in vivo* 及び *in vitro* 外来性病原体試験を実施する際に、腫瘍溶解性ウイルスに対する中和抗体を使用する
- 中和抗体が利用できない場合、ウイルスを接種することなく、ウイルスの生産培養と同時並行的に培養して得られた細胞を検体として外来性病原体試験を実施することでも許容できる場合がある

注意:

- 並行培養では、原料であるウイルス(MVB、WVB)に由来する外来性ウイルスを検出することができない
  - したがって、混入の可能性が否定できないウイルスについては、特異的PCR等で否定する必要がある

# 腫瘍溶解性ウイルス製品のウイルス安全性



← MCB、WCB

← MVB、WVB

その他の原料等

- ウシ胎児由来血清
- ブタ膵臓由来トリプシン 等

- ✓ 製品そのものがウイルスであり、製造工程中でのウイルス不活化／除去は困難
  - ◇ 原料等から持ち込まないことが重要
  - ◇ 生物由来原料基準(平成15年厚生労働省告示第210号)へ適合するヒト・動物由来原料等を使用する必要がある
- ✓ 使用する原料等の由来動物を考慮し、下流(例えばハーベスト)で適切な特異的ウイルス試験(PCR)を設定する
- ✓ 腫瘍溶解性ウイルスの場合には、並行培養したウイルス未接種細胞を対象に*in vitro*ウイルス試験及び*in vivo*ウイルス試験を実施し、環境からの迷入ウイルスを検出する

# 腫瘍溶解性ウイルス製品の特性解析

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	全塩基配列、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、類縁物質(目的物質関連物質、目的物質由来不純物;非感染性粒子等)、製造工程由来不純物(培地添加物等)、宿主由来タンパク質、宿主由来DNA等
感染性因子に対する試験	目的外の増殖性ウイルス、外来性ウイルス、エンドトキシン、無菌、マイコプラズマ等
生物活性又は力価	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	性状、pH、不溶性微粒子、不溶性異物等

## 第3章 品質

1. 遺伝子発現構成体
2. ベクターの構造及び特性並びに製造方法
3. 標的細胞又は遺伝子導入細胞
4. 特性解析並びに規格及び試験方法
5. 製品の開発の経緯
6. プロセス評価／プロセスバリデーション
7. 安定性試験

# プロセス評価／プロセスバリデーション

- ✓ 製造販売承認申請時においては、製造方法の恒常性を確認するために、実生産スケールでの製造手順等により期待した結果が得られることを原則複数ロットの成績から示すこと(例えば、工程内管理試験の結果、その他の重要なプロセス・パラメータ、不純物の除去状況等があらかじめ設定した基準に適合すること等)
- ✓ 評価の実施においては、重要品質特性の特定、それに関連する重要工程パラメータの特定及び管理幅の設定並びに原料又は材料の管理幅の設定等について、その設定の合理的な理由を明らかにすること
- ✓ 開発段階では、製造工程の改良やスケールアップのため、製法変更が実施されることが少なくない
- ✓ 特に場合によっては、開発過程で細胞基材が変更されるケースもあることや、大量生産が必要であること等の理由により、製法変更が繰り返されることもある
- 製法が変更された場合、製法変更前後の製品の同等性／同質性評価が必要

# 同等性／同質性評価

## 参考

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／同質性評価について」(平成17年4月26日付け薬食審査発第0426001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

- ✓ 評価の目的: 変更された製造工程によって製造された最終製品の品質・安全性・有効性を確保すること
- ✓ 必ずしも変更前及び変更後の製品の品質特性が全く同じであることを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
- ✓ 既存の原薬又は製剤の規格及び試験方法の試験項目及び分析方法だけでは、製造工程変更の影響を判定するには通常は不適切;規格は、製品の特性を十分に解析するために選定されたものというより、むしろ日常的に品質を確認するために選定されているため
- ✓ 製法変更前後の製品について同等性／同質性が示されない場合には、旧製法で製造された製品を用いて得られた特性解析データ及び非臨床データについて、新製法で得られた製品を用いて再度取得しなければならない可能性に留意すること

# 本日の内容

- 腫瘍溶解性ウイルス製品の開発
- 腫瘍溶解性ウイルス製品の製造管理と品質管理
  - ◆ 腫瘍溶解性ウイルス製品の製造工程
  - ◆ 特性解析並びに規格及び試験方法
  - ◆ プロセス評価／プロセスバリデーション

PMDAのRS戦略相談・治験相談等をぜひご活用ください。

ご清聴いただき  
ありがとうございました。

機構のホームページもご覧くださいませ。

<https://www.pmda.go.jp>

<https://www.pmda.go.jp/english/index.html>