

ex vivo 遺伝子治療用製品の 品質管理における留意点

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
堀池勇太

本発表は演者の個人的見解を示すものであり、
PMDAの公式な見解ではありません。

また、本発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

ex vivo 遺伝子治療用製品

遺伝子治療用製品

- 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

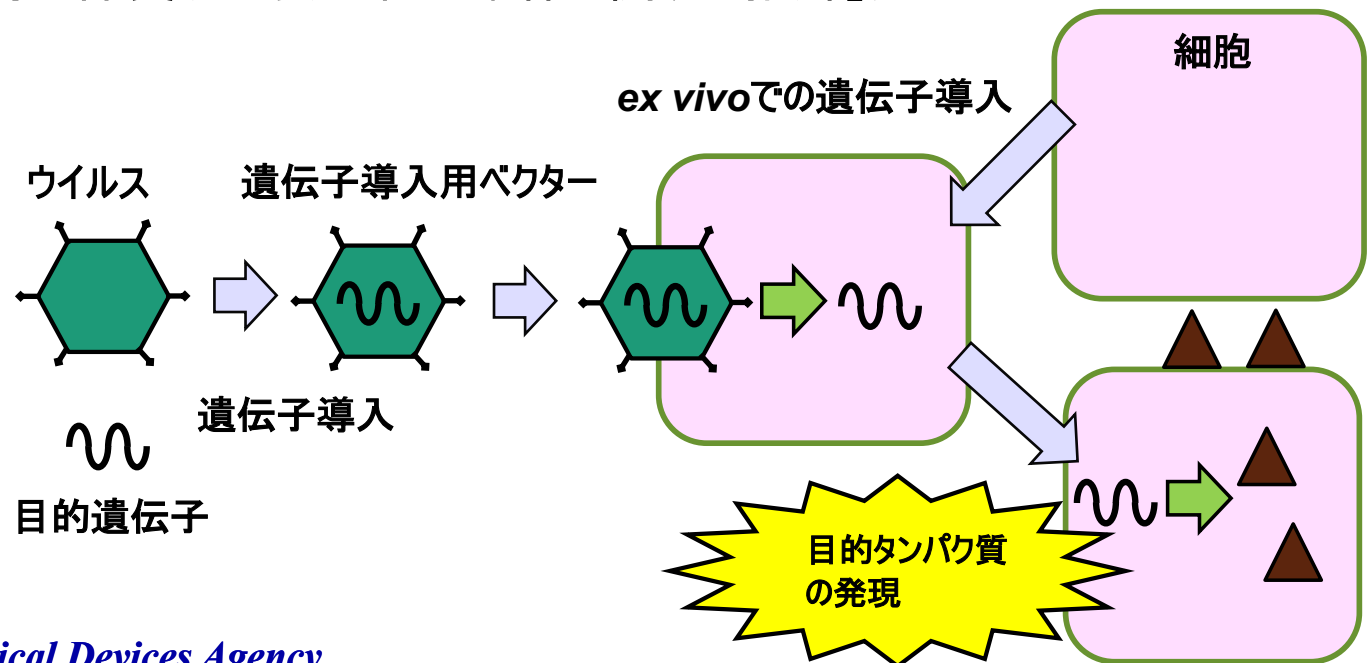
(「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」)

- 再生医療等製品のうち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 (=ex vivo 遺伝子治療用製品)

(「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」)

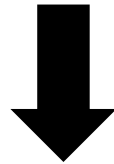
【例：CAR-T細胞製品】

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 遺伝子治療用製品の品質管理

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



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。

例) 遺伝子導入用ベクターの品質管理
最終製品(遺伝子導入細胞)の品質管理

本日の内容

✓ *ex vivo* 遺伝子治療用製品の品質管理

- ① ヒト・動物由来原料等の管理
- ② 特性解析並びに規格及び試験方法

✓ 製品開発における留意点

- ① 遺伝子組換えウイルスの残存評価
- ② カルタヘナ法への対応

本日の内容

✓ *ex vivo* 遺伝子治療用製品の品質管理

- ① ヒト・動物由来原料等の管理
- ② 特性解析並びに規格及び試験方法

✓ 製品開発における留意点

- ① 遺伝子組換えウイルスの残存評価
- ② カルタヘナ法への対応

ヒト・動物由来原料等の管理

ex vivo 遺伝子治療用製品の製造工程では、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。



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！

- 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

平成15年厚生労働省告示第210号

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**（例：ex vivo遺伝子治療製品の原料となる細胞）
- 2 ヒト尿由来原料基準
- 3 **ヒト由来原料基準**（例：ヒト血清アルブミン、ベクター製造用HEK293細胞）

第4 動物由来原料総則

- 1 **反芻動物由来原料基準**（例：FBS）
- 2 動物細胞組織原料基準
- 3 **動物由来原料基準**（例：ブタ由来トリプシン、FBS）

生物由来原料基準への対応の具体例

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、原材料の由来となる動物が健康であることの説明が必要となる。
➤ 原料等の由来動物が、食用として、適切な管理のもとでと畜されていることを確認する。
- (4) 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。

生物由来原料基準に関連する通知等

●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)

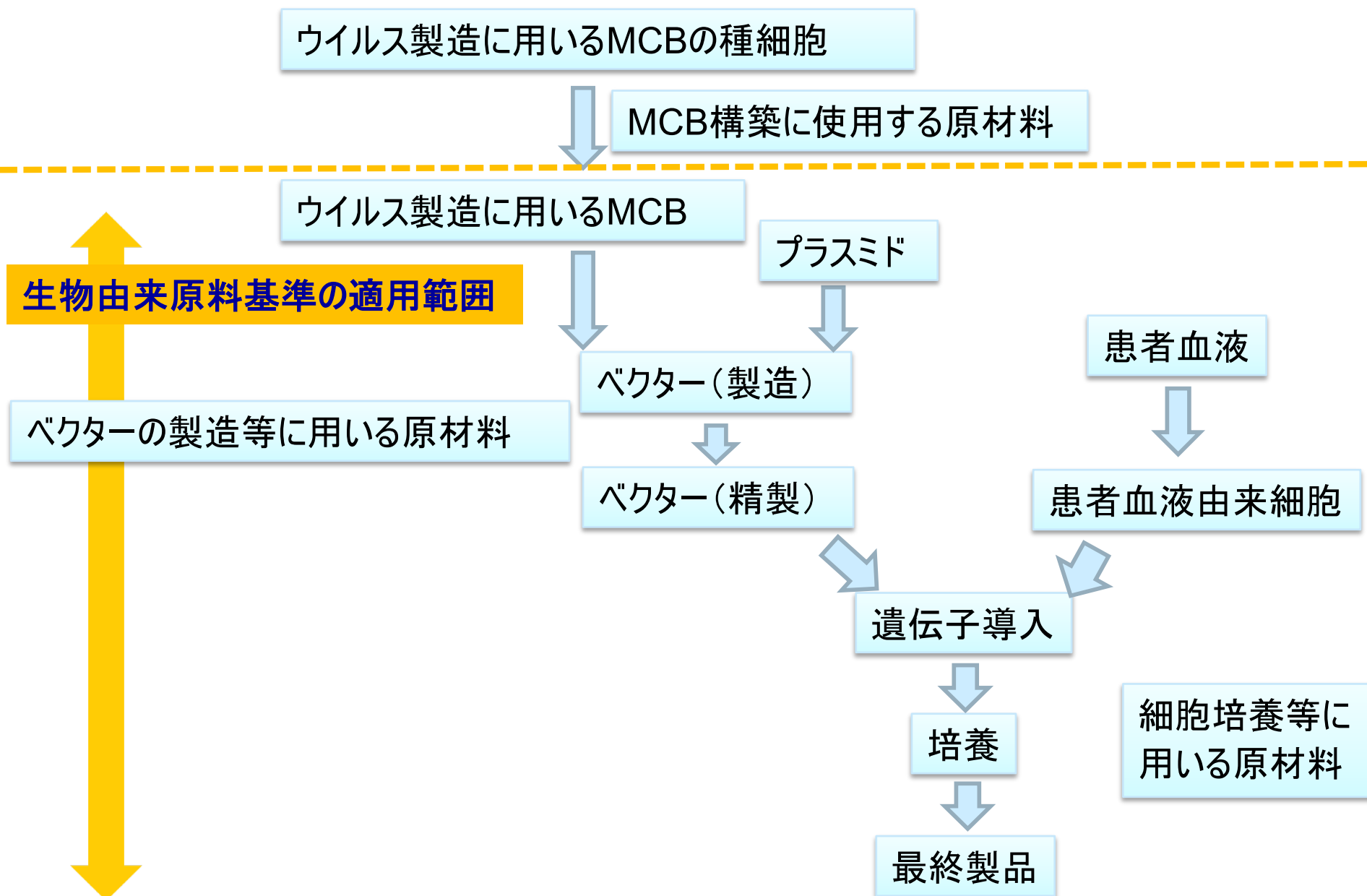
| 動物由来原料基準の要件(1) | 運用通知の7(2) |
|---|--|
| 医薬品等の原料等として用いる動物に由来するもの((略))については、 健康な動物 に由来する場合を除き、無菌性の担保、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項が行われていることを確認しなければならない。 | 動物由来原料基準(1)の「 健康な動物 」とは、第十六改正日本薬局方参考情報18.日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件4の4.1に規定するものであり、... |

●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



よくある質問

①生物由来原料基準への適合性が説明できない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可能か？

- 当該製品を用いた治験あるいは製造販売が可能であるかについてはケースバイケースの判断となる。
- 製品開発の初期から、使用する原材料について検討することが重要。

②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。

本日の内容

✓ *ex vivo* 遺伝子治療用製品の品質管理

- ① ヒト・動物由来原料等の管理
- ② 特性解析並びに規格及び試験方法

✓ 製品開発における留意点

- ① 遺伝子組換えウイルスの残存評価
- ② カルタヘナ法への対応

特性解析並びに規格及び試験方法

参考

- ✓ ICHガイドライン 品質 (<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ついて
(令和元年7月9日付け薬生機審発0709第2号)
- ✓ ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について
(平成20年2月8日付け薬食発第0208003号)
- ✓ 再生医療等製品(ヒト細胞加工製品)の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて
(平成28年6月27日付け事務連絡)

特性解析並びに規格及び試験方法

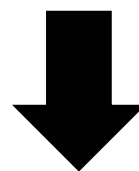
品質管理の考え方

- 目標とする製品のプロファイルを考える
(細胞の種類、投与経路、期待する効力又は性能、作用機序)
- 特性解析、効力又は性能を裏付ける試験の成績等のデータを踏まえ、期待する作用機序に関連する重要な品質特性を設定する
- 重要な品質特性が確保できるよう、製造工程、原料等の管理方法を考える

特性解析並びに規格及び試験方法

細胞加工製品の特徴

- 生きた細胞を含む
- 不均一性が高い
- 適切な標準品がなく、試験法のばらつきが大きい
- 検体量が制限される



- 規格試験のみで製品の品質を恒常的に確保することは困難
- 製品の製造における管理を含めた品質管理戦略(原料及び材料の管理、工程パラメータ、工程内管理、中間製品の管理、最終製品の規格等)の構築が重要
- 開発において得られた知見を基に製造管理、品質管理方法を適宜見直すことも必要

特性解析並びに規格及び試験方法

< 治験開始時 >

- 非臨床試験において用いられた検体や試験製造品と一貫した品質が確保されていること
- その時点で得られている情報を基に重要品質特性になり得る項目が規格試験項目として設定されていること
- 有効性に関連性の高いと考えられる項目等、製品の品質特性について幅広く情報を収集することが重要

< 製造販売承認申請時 >

- 臨床試験に用いられたロットと同等／同質の品質を有する製品が恒常的に供給されること

特性解析並びに規格及び試験方法

| 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、細胞表現型、目的タンパク質の発現等 |
| 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、増殖性ウイルス、遺伝子組換えウイルス)、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 |

本日の内容

✓ *ex vivo* 遺伝子治療用製品の品質管理

- ① ヒト・動物由来原料等の管理
- ② 特性解析並びに規格及び試験方法

✓ 製品開発における留意点

- ① 遺伝子組換えウイルスの残存評価
- ② カルタヘナ法への対応

最終製品におけるウイルス残存評価

治験開始までに、最終製品における遺伝子組換えウイルスの残存の有無について確認しておく必要がある。

→存在が否定されない場合にはカルタヘナ法に基づく第一種使用等に係る承認を取得する必要がある。

参考

「遺伝子導入細胞の製造に用いられた非増殖性遺伝子組換えウイルスの残存に関する考え方について」

(平成25年12月16日、薬事・食品衛生審議会生物由来技術部会))

- 遺伝子組換えウイルスがレトロウイルス科ウイルスであること
- 遺伝子導入細胞の培養期間がウイルスの感染能の半減期に比して十分に長いこと
- 遺伝子導入工程以降で複数回の洗浄操作がなされていること
等、満たすべき要件が示されている。

カルタヘナ法への対応

カルタヘナ法

遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律
(平成15年法律第97号)

目的

- 国際的に協力して生物の多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する措置を講ずる

「生物」の定義

- 一の細胞又は細胞群であって遺伝素材を移転し又は複製する能力を有するあらゆる生物学上の存在(ウイルス及びウイロイドを含む)
- 次のものは「生物」から除外
 - ヒトの細胞等
 - 分化能を有する、または分化した細胞等(個体および配偶子を除く)であって、自然条件において個体に成育しないもの

簡単に言うと・・・

- *ex vivo*遺伝子治療製品の製造に用いるウイルスベクターは法の対象
- *ex vivo*遺伝子治療製品は法の対象外(ウイルスの残存が否定されれば)

カルタヘナ法への対応

遺伝子組換え生物等の使用等に係る措置(概要)

「第一種使用等」

＝環境中への拡散を防止しないで行う使用等

例：腫瘍溶解性ウイルスの投与

新規の遺伝子組換え生物等の環境中での使用等をしようとする者（開発者、輸入者等）は事前に使用規程を定め、生物多様性影響評価書等を添付し、主務大臣の承認を受ける義務。

「第二種使用等」

＝環境中への拡散を防止しつつ行う使用等

例：ウイルスベクターの製造
ex vivo遺伝子治療用製品の製造

施設の態様等拡散防止措置が主務省令で定められている場合は、当該措置をとる義務。
定められていない場合は、あらかじめ主務大臣の確認を受けた拡散防止措置をとる義務。

カルタヘナ法への対応

開発の流れとカルタヘナ法の手続きとの関係

【一般的な開発の流れ】

非臨床安全性試験

(可能な限り早く)

治験届

30日調査

臨床試験

承認審査

市販後

【カルタヘナ法に係る対応】

【第一種使用等の承認】

事前の確認

申請

承認

確認

学識経験者
からの意見

- ・第一種使用規程書の記載事項の議論
- ・生物多様性影響評価書の記載整備
- ・ウイルス排出等のデータ確認／ウイルス排出試験計画の確認

- ・治験用資材の確認
(カルタヘナ関連)

市販する際の体制を
考慮し再度申請？

市販製造のための対応

【第二種使用等の確認】

※治験製品の製造の開始前の確認
(ヒトに投与予定の治験製品製造から産業二種使用)

※市販用製品の製造のための製造場所の変更に
応じた第二種使用等の追加の確認申請
※海外から最終製品を輸入する場合には受入
試験に係る国内製造所の確認申請

カルタヘナ法への対応

「カルタヘナ法に係る申請」

<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/cartagena-act/0003.html>

「カルタヘナ関連相談」

<http://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/cartagena/0001.html>

| 相談の種類 | 内容 |
|----------------------------|--|
| 第一種使用規程承認申請に係る事前審査前相談 | 申請資料の充足性、記載内容の適切性 について指導及び助言を行い、申請までの期間短縮を図ることを目的とするもの。 |
| 第二種使用等拡散防止措置確認申請に係る事前審査前相談 | 申請資料の充足性、記載内容の適切性 について指導及び助言を行い、申請までの期間短縮を図ることを目的とするもの。 |
| カルタヘナ法関連事項相談 | 遺伝子組換え生物等への該当性又はカルタヘナ法審査に関連する技術的な事項等 について科学的な観点から評価を行い指導及び助言を行うもの。 |

本日の内容

✓ *ex vivo* 遺伝子治療用製品の品質管理

- ① ヒト・動物由来原料等の管理
- ② 特性解析並びに規格及び試験方法

✓ 製品開発における留意点

- ① 遺伝子組換えウイルスの残存評価
- ② カルタヘナ法への対応

PMDAのRS戦略相談・治験相談等をぜひご利用ください。

ご清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)