

# DNA/RNAワクチン等の開発における 品質要件

PMDA ワクチン等審査部

三ツ木 元章

2022.7.16 日本遺伝子細胞治療学会  
博多国際展示場&カンファレンスセンター

# COI開示

発表者名： 三ツ木元章

演題発表内容に関連し、発表者に開示すべき  
COI関係にある企業などはありません。

# 初回治験届を無事に出す（品質編）

品質関連の通知やガイドラインを引用しながらどんな検討をすればよいのか考えていきたいと思います。

# おことわり

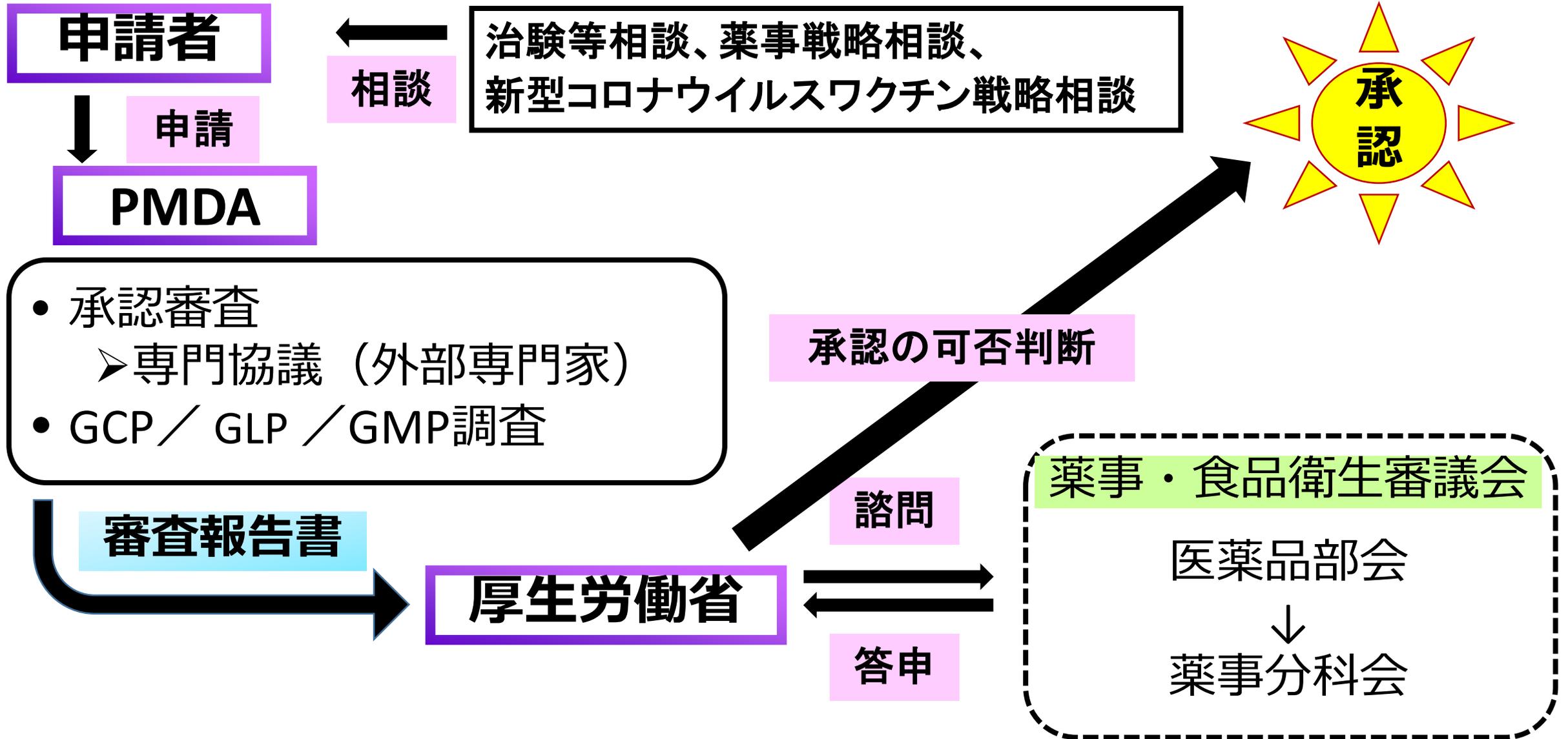
本講演内容は

演者の個人的見解であり

PMDAの公式見解ではありません



# 新医薬品の申請から承認までの流れ



# PMDAの役割

(機構による審査等の実施)  
薬事法第14条の2第1項

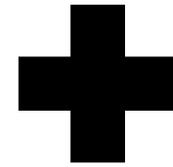
GCP,  
GLP

- **厚生労働大臣**は、**機構**に、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器についての前条第一項又は第九項の規定による**承認のため**の**審査**及び同条第五項の規定による**調査**並びに同条第六項の規定による**調査**を行わせることができる。

GMP

# 核酸／ウイルスベクターワクチン

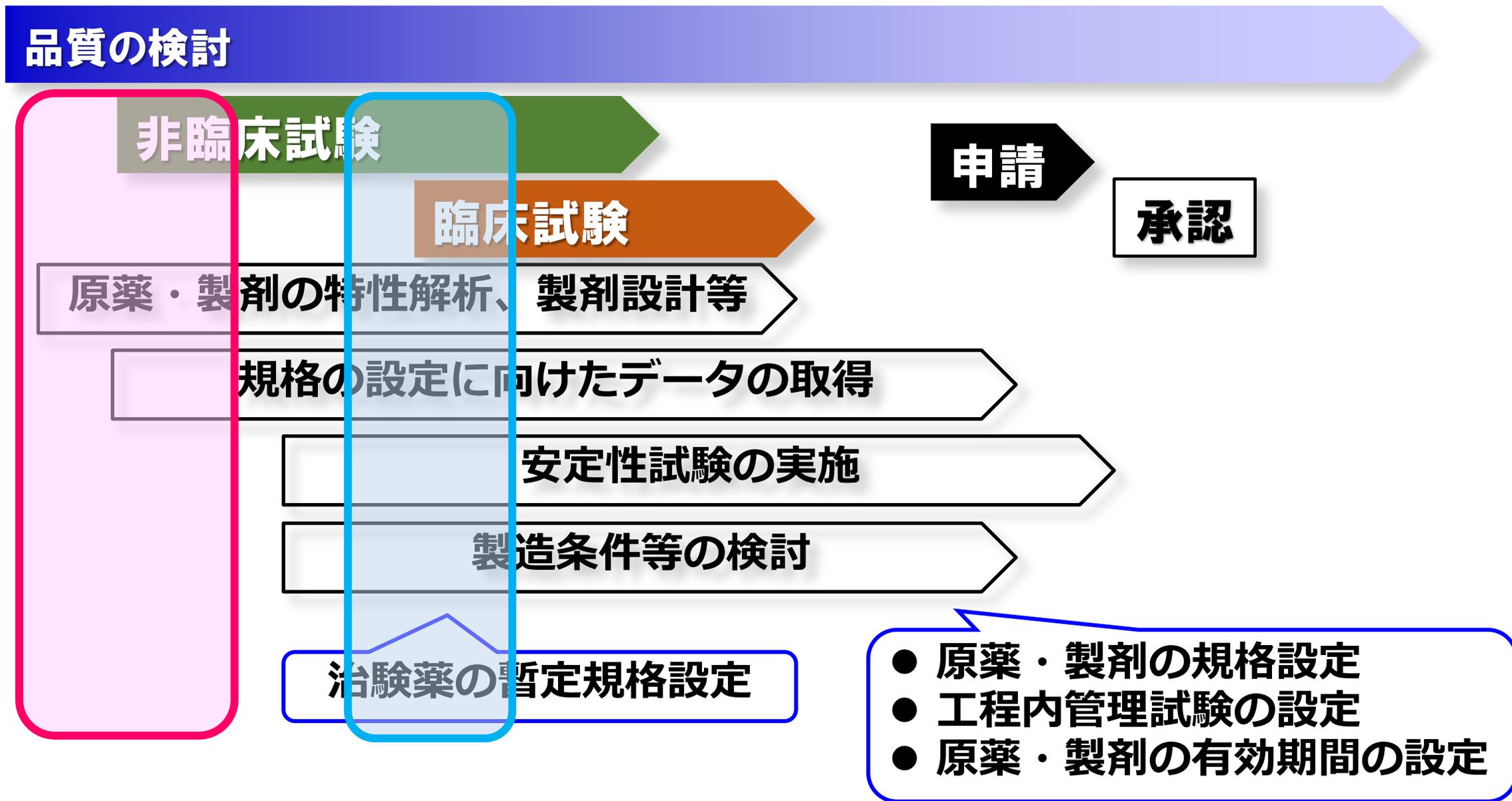
タイプ <sup>o</sup>	製造販売：販売名
mRNA	ファイザー：コミナティ筋注
mRNA	武田／モデルナ：スパイクバックス筋注
ウイルスベクター	アストラゼネカ：バキスゼブリア筋注
ウイルスベクター	ヤンセンファーマ：ジユコビデン筋注



RSウイルス  
インフルエンザ  
HIV  
など。

自己増幅型mRNA

# 品質の検討の流れ（イメージ図）



# 製剤設計の主な検討事項

- 有効成分の含量
- アジュバントの要否
- 添加剤
- 剤型（投与経路、デバイス）
- 保管条件

# 製造用原料等に関するガイドライン等

- **ICH Q5B**

（組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について）

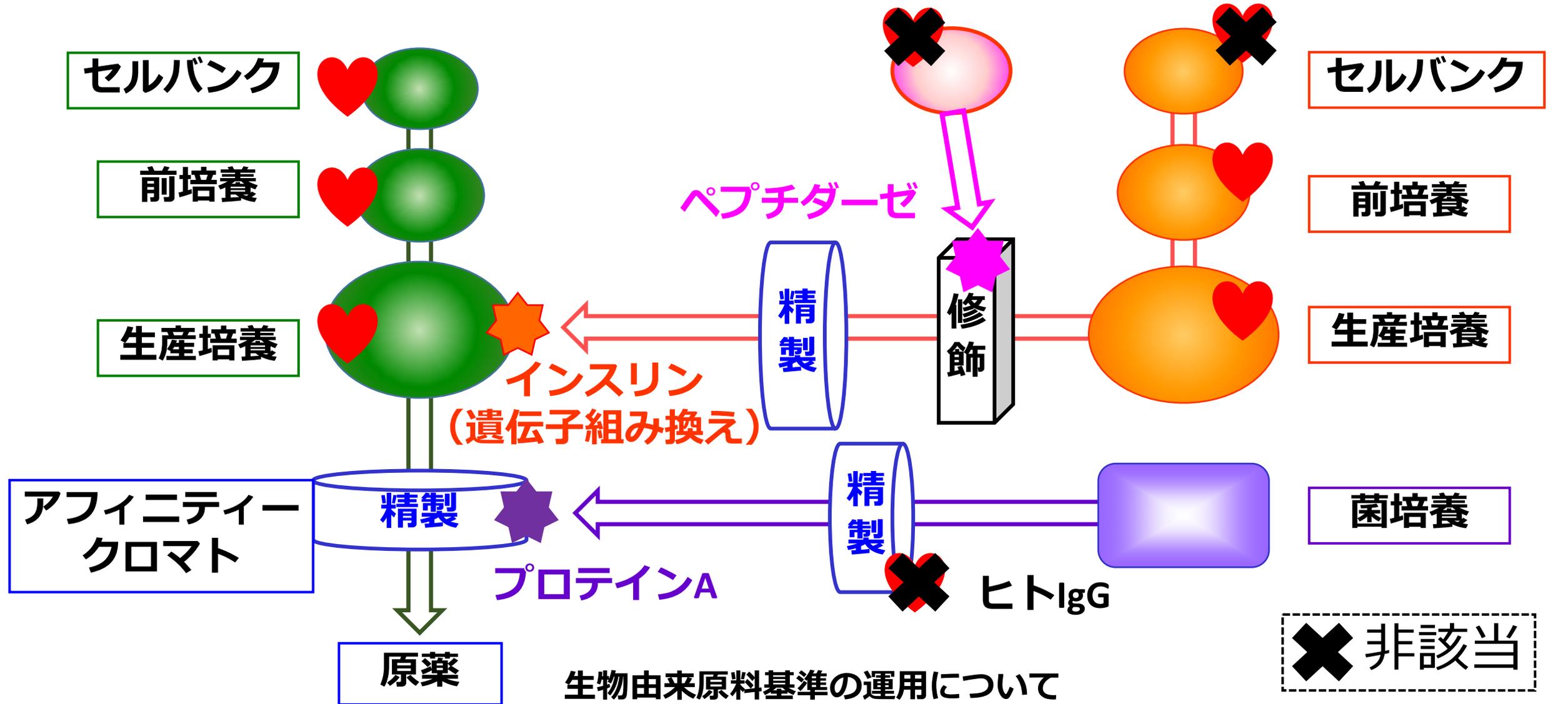
- **ICH Q5D**

（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）製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析）について

- **生物由来原料基準**

※ワクチンでは特に、反芻動物由来原料基準や動物由来原料基準に注意が必要。

# 生物由来原料基準の範囲の例



生物由来原料基準の運用について

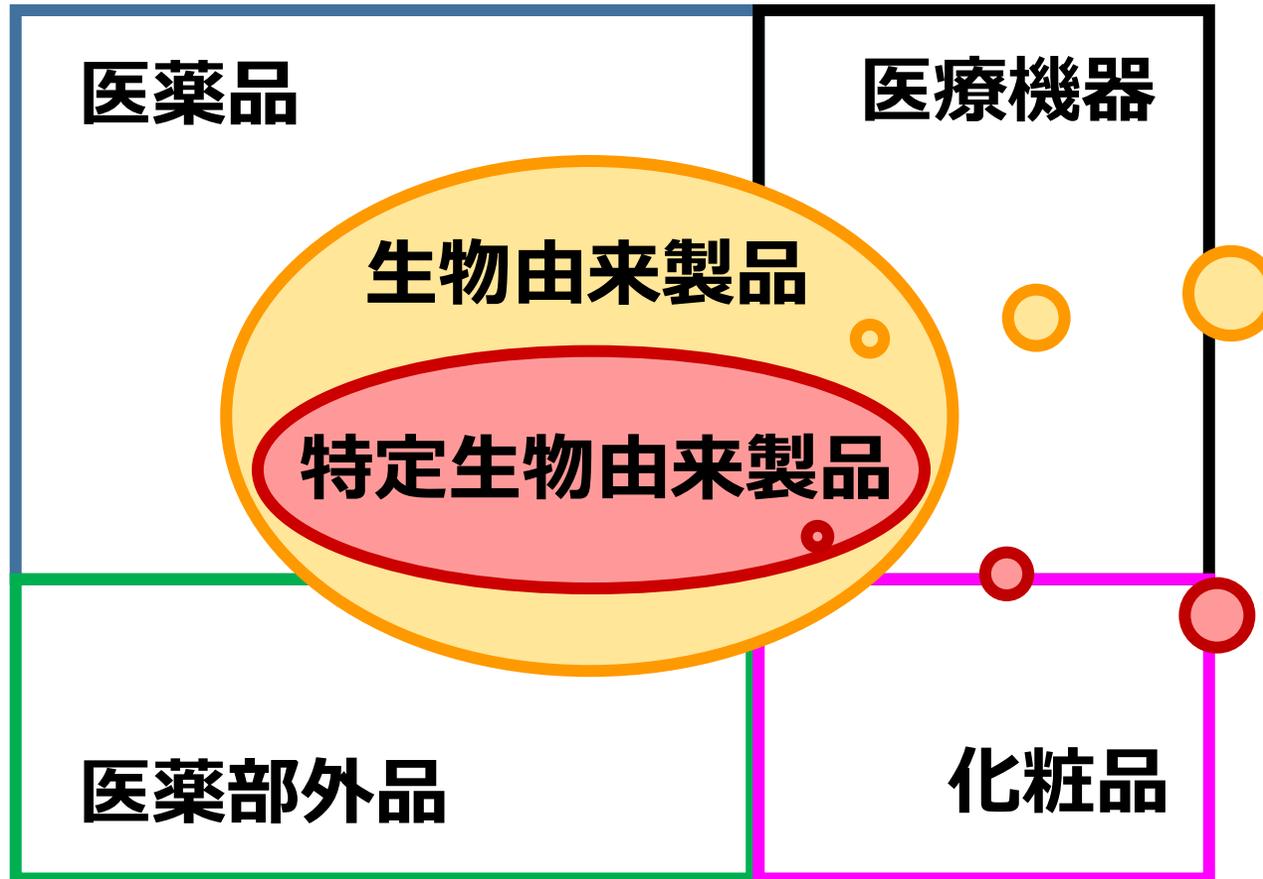
(平成26年10月2日、薬食審査発1002第1号、薬食機参発1002第5号)

# 品質確保の検討（有効性）に関するガイドライン等

- **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**
  - 物理化学的性質（配列、構造、修飾など）
  - 生物活性（力価など）
  - 免疫化学的性質
  - 物質質量
- **生物学的製剤基準**
  - 例えば、コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）では、RNA完全性試験、封入RNA試験、RNA含量試験、脂質ナノ粒子及び粒子の多分散性試験、脂質含量試験等が設定されている。

# ワクチンは生物由来製品

- 保健衛生上特別の注意を要するものとして、指定される。  
(薬事法第2条第10項)



組換えタンパク質や動物由来原材料を用いた製品

ヒトの血液や組織に由来する原材料を用いた製品

# 品質の確保（安全性）に関連するガイドライン

- **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
  - 純度、不純物（目的物質由来不純物、製造工程由来不純物）、混入汚染物質、エンドトキシン
- **ICH Q5A**（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」について
  - ウイルス汚染の可能性（マスターセルバンク）
  - 細胞適格性試験：ウイルス試験
    - マスターセルバンク、ワーキングセルバンク又は医薬品製造のためにin vitro細胞齢の上限にまで培養された細胞（CAL）におけるウイルス試験
    - ウイルス検出及び確認のために推奨される試験
    - ウイルスが検出された細胞株の使用について

# シードロットシステムが安定した製剤の製造に寄与する

- 「シードロット」とは、単一培養で得られた特定のウイルス、細菌、細胞等の均一な浮遊液を分注し、その遺伝的性質が十分である条件で保存されたものをいう。
- 「シードロットシステム」とは、均一な製剤を製造するために、シードロットを管理するシステムであり、定められた培養法、定められた継代数の製剤を長期間にわたり供給できるようにするものをいう。マスターシード、ワーキングシードからなる場合が多い。

(生物学的製剤基準 通則17)

# 品質の確保（安全性）に関連する基準等

- **生物学的製剤基準**

- 例えば、コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）では、無菌試験が設定されている。コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（遺伝子組換えアデノウイルスベクター）では、無菌試験以外に、ウイルス浮遊液に対して、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス等否定試験、増殖性アデノウイルス否定試験が設定されている。

- **日本薬局方**

- 製剤総則\_\_3.1注射剤：不溶性異物、不溶性微粒子（←忘れないでください）

# ウイルス安全性が議論になった例

ヌバキソビッド筋注（組換えコロナウイルスワクチン）

- Sf9 細胞に対してRT-PCR 及びNGS 解析を実施した結果、ウイルスである Sf-RV が混入していることが示唆された。

## ICH Q5A ケースC :

細胞又は未加工/未精製バルクの中に、げっ歯類のレトロウイルス以外のウイルスが存在しているが、ヒトへの感染性は知られていない。

- ウイルスの不活化/除去の工程評価
- 精製バルクに対する、特異性が高く、高い感度を有する検出方法用いた試験の実施。
- 少なくとも3ロット（パイロット又は実生産スケール）の精製バルクに関するウイルス試験データの提出



## 対応

- モデルウイルスによる不活化/除去の工程評価
- 原薬中のSf-RV遺伝子の残存量をqPCR法により測定。
- 原薬全ロットについてSf-RVを測定

# 非細胞系の製造は製造上のメリットが大きい

	細胞系	非細胞系
目的物質由来不純物	ウイルス粒子断片等	RNA、DNA等
製造工程由来不純物	宿主由来DNA 宿主由来タンパク質	鋳型DNAや酵素類など
外来性感染性物質	外来性ウイルスや生物 由来原材料の管理	基本的にない ← !

In vivo外来性ウイルス試験、in vitroウイルス試験、マイコバクテリア否定試験、マイコプラズマ否定試験…

# 安定性データ取得に関するガイドライン

- ICH Q5C 生物薬品（バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品）の安定性試験について

実施 (月)	0	3	6	9	12	18
性状						
pH						
力価						
無菌						

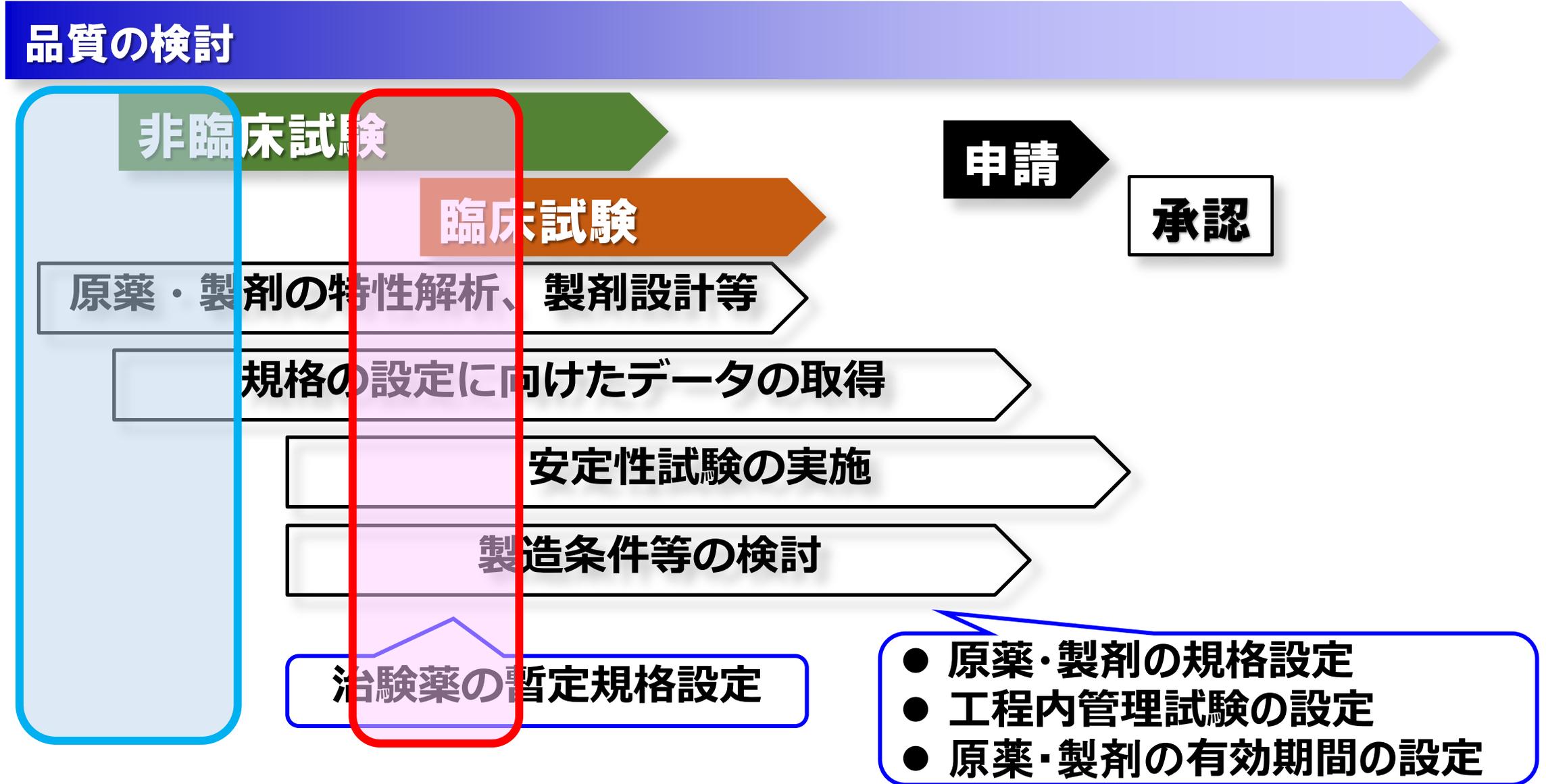
- 申請時には6カ月以上
- 試験の実施がスキップされている項目があると当該有効期間は設定できない

規格及び試験項目  
(原薬、製剤)

# 規格の設定に向けたデータの取得

- **特性解析**
- **製造実績の積み重ね**
- **安定性試験成績**
- **非臨床試験成績、臨床試験成績**

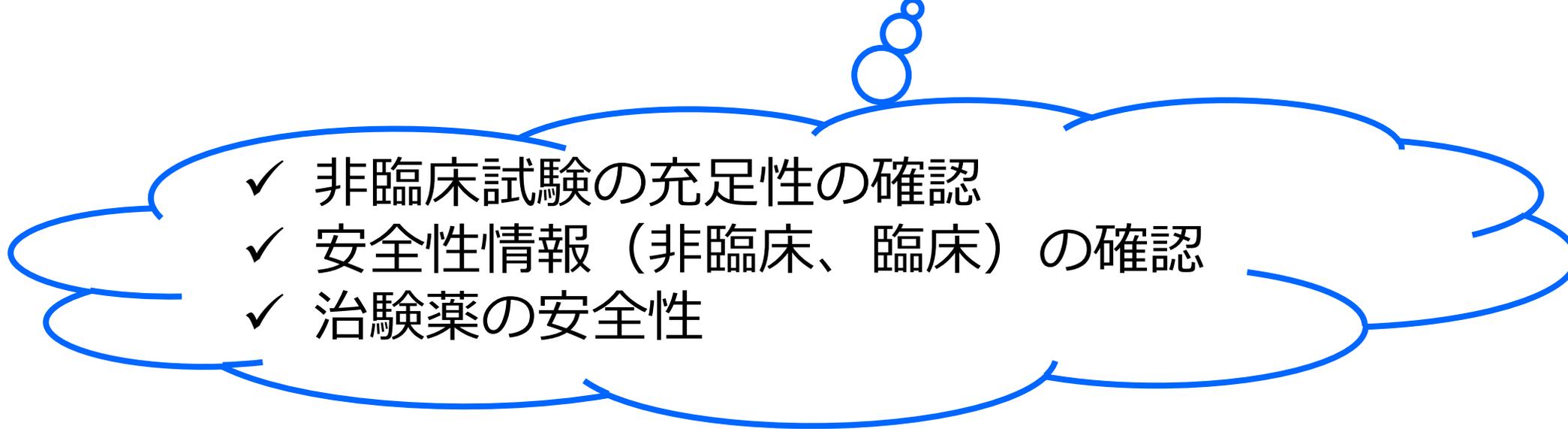
# 品質の検討の流れ（イメージ図）



# 初回治験計画届（30日調査）とは

## ◆薬事法第80の2第3項

- 届出をした者（初めて届出をした者に限る）は、当該届出をした日から起算して30日を経過した後でなければ、治験を依頼し、又は自ら治験を実施してはならない。
- 厚生労働大臣は、当該届出に係る治験の計画に関し保健衛生上の危害の発生を防止するため必要な調査を行うものとする。

- 
- ✓ 非臨床試験の充足性の確認
  - ✓ 安全性情報（非臨床、臨床）の確認
  - ✓ 治験薬の安全性

# 30日調査における品質チェックポイント

「薬物に係る治験の計画の届出及び治験の実施等に関する質疑  
応答（Q&A）についての改訂について」 Q&A 27  
(令和4年2月7日、審査管理課事務連絡)

- 被験薬の製造フロー図
- セルバンクが感染性物質に汚染されていないか
- 精製前の培養液が汚染されていないか
- 生物由来原料基準への適合
- 治験薬のウイルス安全性
- 不純物の除去状況、原薬及び製剤の規格試験のうち、安全性に関する試験（目的物質由来不純物や製造工程由来不純物に関する試験、無菌試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、エンドトキシン試験等）の暫定規格

**30日調査では安全性がポイント**

# 最近増えて来た製造システム

## ◆ シングルユースシステム

- シングルユースシステムを用いて製造されるバイオ医薬品の品質確保に関する提言（案） v5

国立食品医薬品衛生研究所

<http://www.nihs.go.jp/dbcb/TEXT/SU-recommendations.pdf>

## まとめとメッセージ

- 初回治験届を出すまでに品質において検討される事項を、品質関連の通知やガイドラインを引用しながら紹介いたしました。
- 品質の開発においては、なるべく幅広く情報を集めておくことをお勧めいたします。品質の理解が進むことで、より安定な製造を可能にし、素早いトラブルシューティングに繋がるものと思います。

# RS戦略相談

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

## 訪問者別ナビゲーション

おすすめのコンテンツをご案内します

## 製品種類別ナビへ切替

一般の方向け

医療従事者向け

アカデミア向け

企業向け

ホーム

審査関連業務

安全対策業務

健康被害救済業務

レギュラトリーサイエンス・  
基準作成調査・日本薬局方

国際活動  
(ICH・IMDRF等)

このページをよくみるページ一覧に追加する 本文のみ印刷する

ホーム > 審査関連業務 > 相談業務 > RS総合相談・RS戦略相談(旧薬事戦略相談) > 事前面談(RS戦略相談)

## 審査関連業務

審査関連業務の概要

相談業務

対面助言・事前面談(治験  
相談・簡易相談)等

カルタヘナ法関連の相談  
業務について

新型コロナウイルスワクチン  
戦略相談

## 事前面談(RS戦略相談)

RS戦略相談を受ける際には、まず事前面談をお申込みください。  
事前面談実施後に、対面助言(RS戦略相談)をお申し込みください。

RS戦略相談の事前面談は、効率的な対面助言に向けて、対面助言における相談内容(範囲)や論点の整理、資料内容の確認を行うために行います。

テクニカルエキスパートの他、必要に応じて担当審査部の審査員が同席します。大阪で面談を実施する場合は、Web会議により東京の審査員が参加します。事前面談は、無料で実施します。

- RS戦略相談の概要、プロセス、手続きの流れ

## 相談業務

- > RS総合相談・RS戦略相談(旧薬事戦略相談)
- > 事前面談(RS戦略相談)