Disclaimer: 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。

The contents of this presentation represent the view of this presenter only, and do not represent the views and/or policies of the PMDA

再生医療等製品の製造工程に使用するヒト・動物由来 の原料又は材料のウイルス安全性の確保について

2017/3/7 第16回日本再生医療学会総会

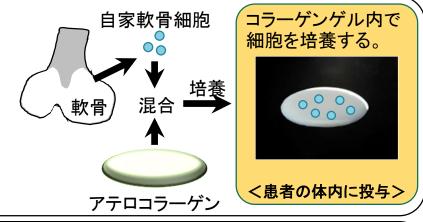
独立行政法人医薬品医療機器総合機構 再生医療製品審査部 審査専門員 國枝章義 Akiyoshi KUNIEDA Reviewer, Office of Cellular and Tissue-based Products, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan



再生医療等製品の例

【細胞を使って身体の構造等の再建等を行う例:軟骨再 生製品】

自家軟骨細胞を生体外のコラーゲンゲル中にて、培養した物。外傷等により欠損した軟骨部位に移植し、軟骨細胞ーコラーゲンゲル等からなる軟骨様組織により、軟骨機能の修復が期待される。



【細胞を使って疾病の治療を行う例: 癌免疫製品】

免疫細胞を活性化する物質及び癌抗原ペプチドを含む細胞により、癌免疫機能を増強させる

ことで、癌治療効果が期待される。 ※この製品では遺伝子導入も行っている。 免疫活性化物質

他家線維芽細胞

免疫活性化物質

癌抗原遺伝子

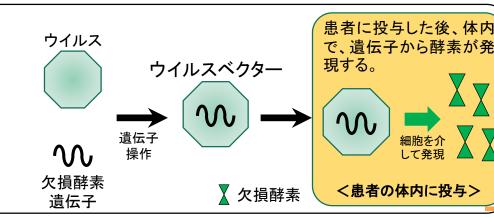
免疫活性化物質を表面に 結合させ、癌抗原遺伝子を 細胞内に取り込ませる。

混合 遺伝子 導入

♣ 癌抗原ペプチド

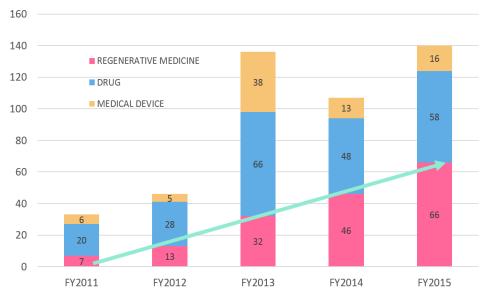
【遺伝子治療の例∶遺伝性疾患治療製品】

ウイルスに先天的に欠損した遺伝子を保持させ、患者に投与した後に、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。



薬事戦略相談 年度別 相談実施件数





薬事戦略相談の実施状況

制度創設から延べ3,236件の相談に対応し、日本発の革新的製品の開発を後押し

対面助言	開始(注1) ~平成24 年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度	平成28年度 (6月末まで)	合計
医薬品戦略相談	48	66	48	58	4	224
医療機器戦略相談	11	38	16	16	5	86
再生医療等製品戦略相談(注4)		-	2	11	2	15
再生医療等製品等の品質及び 安全性に係る相談(注5)	12 [20]	19 [32]	18 [44]	29 [55]	4 [10]	82 [161]
薬事開発計画等戦略相談(注6)	-	-	1	0	0	1
合計	71 [79]	123 [136]	85 [111]	114 [140]	15 [21]	408 [487]

- 注1:薬事戦略相談事業は、H23.7.1から実施。
- 注2.H25.10.1から宇族
- 注3.車前面終1-14、柱区医療機果薬車離略相終1-低る柱区車前面終1.44を今ま、(柱区医療機果薬車離略相談1-1427.11.20かに関始
- 注4:H26 11 25から宇体 (それ主で仕座茶具獣眩和診り仕座病機製獣眩和診り て宇体
- 注5:H26.11.24まで医薬品戦略相談として受付けたものを含む。また、[]内の数値は、再生医療等製品等に係る治験計画の届出を行う前に、当該製品の品が 及び安全性に係る十分な確認を行うために必要な範囲で、複数日に渡って相談を行ったものを、個別に計上した場合の延べ件数。
- 注6:H26.11.25から実施。
- 〇出張面談を24都道府県で実施(平成28年6月30日現在、個別面談561件、事前面談10件)
- Dその他、都道府県の開発振興課や関係学会が主催する会議等において、薬事戦略相談事業に関する講演を実施。



- 再生医療等製品の相談件数は年々増加しており、製品開発が 盛んに行われている。
- 特に、本邦におけるヒトへの初回投与治験を実施するための開発段階の製品が多い。



30日調査での重要なポイントについて

30日調査の重要ポイント例(品質&安全性)

30日調査の重要ポイント例(品質&安全性)つづき

30日調査の重要ポイント例(品質&安全性)つづき

重要な注意事項:これらは細胞・組織加工製品全般に共通すると考えられるものですが、必要事項は品目により異なります。

●原材料について

- ▶感染症伝搬の防止対策
 - 使用される全ての生物由来成分の列挙 たとえば原材料となる細胞・組織、培地に含まれる成分、酵素、血 清など
 - これら各成分は<u>生物由来原料基準</u>への適合性 が確認できるか。

たとえばドナー(ドナー動物)スクリーニング、ドナー動物の飼育管理、細胞・組織の採取方法、病原体の不活化・除去、ウイルス否定試験など。ウシ等由来成分については原産国や使用部位など。

●中間・最終製品の品質について

- ▶ 品質管理方法
 - たとえば外観、細胞数、生細胞率、目的細胞/目的外細胞の含有量、不純物等の目的外の物質に関する試験・ 基準が設定されているなど、品質(性能や性質)が一定 範囲内に管理されることが確認できるか。
 - エンドトキシン試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、ウイルス否定試験など感染性物質に関する試験・ 基準が設定され、品質上、一定の安全性が確保されることが確認できるか。
 - (注)品質管理は、最終製品を用いる試験、工程内での試験、特に不純物など製造工程のパリデーションで担保することなども考えられ、製品により適切な管理方法が異なります。
- ▶ 最終製品の安定性
 - 上記の性能や性質、安全性の基準を満たす品質を担保する貯法、有効期限等が確認できるか。

●非臨床安全性について

製品により試験の要否は異なります。また、実施する試験内容も製品特性などにより異なります。

- 製造工程由来の不純物の評価(最終製品に含まれる 不純物の種類や量について安全性評価)
- ▶ 造腫瘍性についての評価
- 製品特性、適用方法などを踏まえた一般毒性について の評価(特に心血管系、中枢神経系、呼吸器系等の生 命維持に関わる機能への影響に留意)

http://www.pmda.go.jp/files/000205437.pdf

- 再生医療等製品は医薬品とは異なる特性を有しており、初回治験届時にはそれらの特性に応じた品質管理や安全性確保について確認する。
- 再生医療等製品の多くは、製造工程中にヒト・動物由来の原料 又は材料を使用することとなり、最終製品へウイルスが混入す る可能性が問題となる。



生物由来原料基準

平成15年厚生労働省告示 第210号(平成26年9月26日改訂)

〇再生医療等製品は、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<u>ウイルス試験の設定</u>及び製造工程中の<u>ウイルス不活化/除去工程の設定</u> 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)

◆ 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、<u>健康な動物</u>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。



生物由来原料基準の内容

<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 Lh由来原料総則

- 1 LF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)



生物由来原料基準の具体例① ヒト細胞組織原料基準

	①自己製品	②同種製品
(3)ドナースク リーニングにつ いて	医薬品等の使用の対象者とド ナーが同一者である場合は必 ずしもドナースクリーニングを必 要としない。	(ア)ヒト細胞組織原料等を採取するに当たって、それらの利用の目的に応じ、問診、検診、検査等により、細菌、真菌、ウイルス等の感染が否定されていること。
(対応例)	生物由来原料基準に基づいたドナースクリーニングの設定は必ずしも必要ない。製造者保護、クロスコンタミネーション予防の観点から重篤なウイルス感染の有無を確認しておく。※ ※生物由来原料基準において要求される対応ではない。	「ヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」(平成24年9月7日付け薬食発0907第3号)等、同種製品に関する指針等を参考に、最終製品の適用部位や対象疾患を踏まえてウイルス検査及び問診の聴取内容を検討する。
(3)(ウ) ウインドウピリ オドを勘案した 検査について	_	アの検査項目、検査方法等に応じた再 検査が適切な時期に行われている等ウ インドウピリオドを勘案した検査又は管理 がなされていること。
(対応例)		採用する検査方法、検出感度も考慮し、ウインドウピリオドを勘案した検査を行う。



生物由来原料基準の具体例① ヒト細胞組織原料基準(つづき)

	①自己製品	②同種製品
(2)(イ)		について、必要に応じて感染症に関する最 をが行われ、病原微生物その他疾病の原因 旨が確認されていること。
(対応例)	原則不要。 (製造工程におけるウイルス の増殖等が懸念される場合 は適切な段階においてウイル ス感染を確認。)	採取する部位を考慮し、適切なウイルス否 定試験を設定する。
(生物由来原料基準の範囲外)最終製品の製造工程全体の管理例	製造工程におけるウイルスの 増殖等が懸念される場合は、 組織の受入れから最終製品 製造工程までの製造工程全 体を踏まえ、ウイルスの混入 を高感度に検出可能な工程 においてウイルス否定試験を 実施する。	<mcb、wcbを構築する製品の場合>「「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(ICH-Q5A)」(平成12年2月22日付け医薬審第329号)に則ったMCB、WCB、CALに対するウイルス試験を行う。 <mcb、wcbを構築しない製品の場合>製造工程全体を踏まえ、ウイルスの混入を高感度に検出可能な工程において広範なウイルス否定試験を実施する。</mcb、wcbを構築しない製品の場合></mcb、wcbを構築する製品の場合>

生物由来原料基準の具体例② 動物由来原料基準

	<u></u>
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(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されるものを除く。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。
(対応例)	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。
(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。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。
(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。



最後に

生物由来原料基準への対応状況については

薬事戦略相談

において、議論することが可能です。

まずは、

事前面談

をご利用ください。



ご清聴ありがとうございました



