第16回 日本再生医療学会総会
シンポジウム10〈SY-10-4〉
再生医療等製品の薬事承認に向けた開発と課題
平成29年3月7日

再生医療等製品の品質管理戦略において考慮すべき要点

～細胞加工製品におけるPotencyの試験はどのように考えるべきか～

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）
尾山 和信（再生医療製品等審査部）

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。

Presentation Outline

- 細胞加工製品の品質に関する一般的な事項
- 品質の各種課題に対するアプローチ（考え方）
- 品質管理戦略の構築における留意点
  ～規格の設定の考え方～

細胞加工製品の特徴 ～品質特性の悩ましさ～

- Live cells　～投与前に品質特性としてどこまで把握ができるか～
- Difficulty in identifying quality attributes to describe product efficacy and safety
- Heterogeneity, lot-to-lot quality consistency
- Variability of test methods

Ref. Japan Tissue Engineering Co., Ltd. (J-TEC), HP

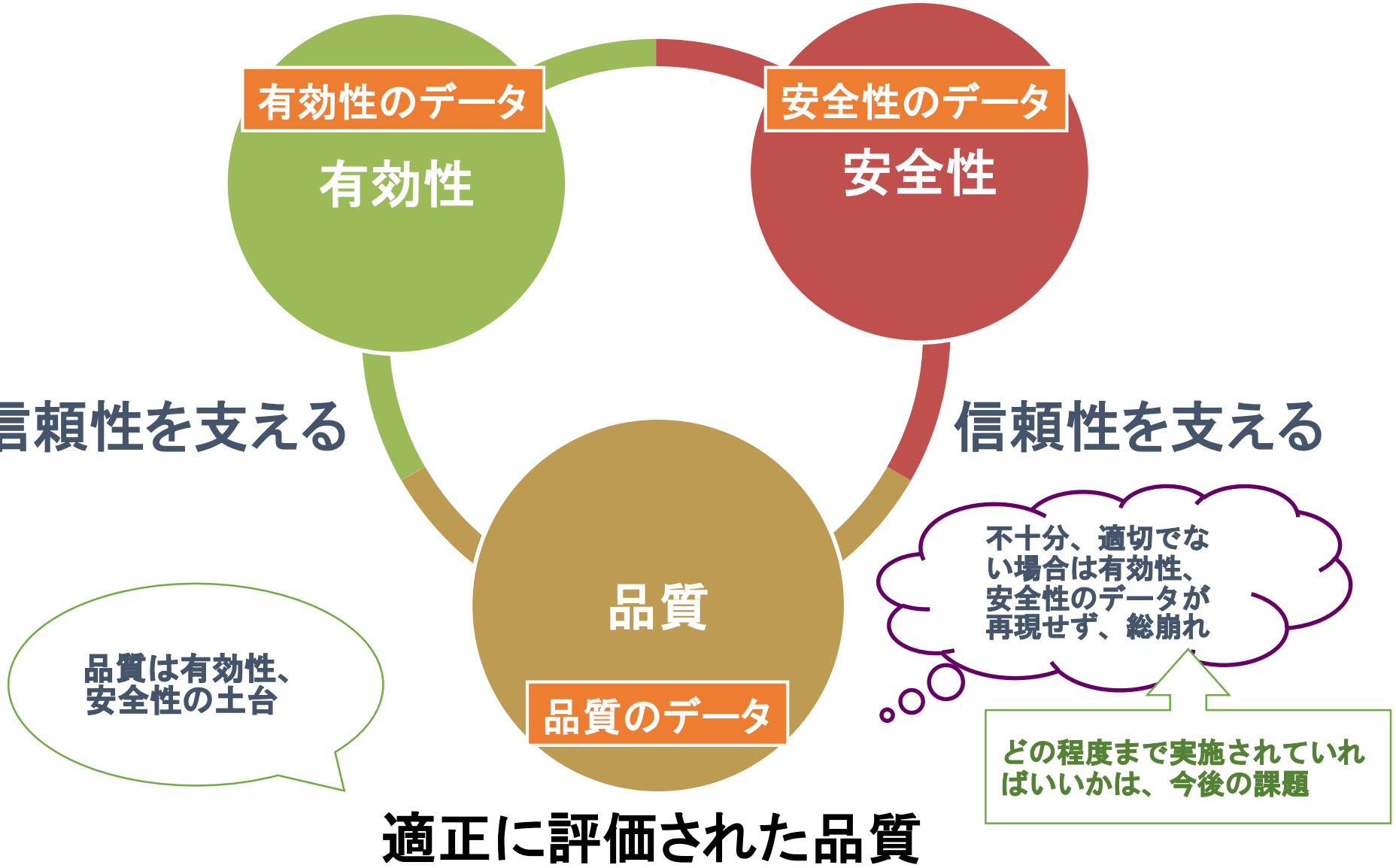
http://www.jcrpharm.co.jp/news/20151126_3991

http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000104129.html

細胞加工製品の品質における様々な課題

- **Raw Materials** (esp. human and animal-derived materials)
  - Risk of infection/Viral contamination
  - Material variability/Donor-to-donor variability
- **Process development**
  - Knowledge management from academic field
  - Limited materials for process evaluation (esp. patient materials)
  - Identification of CPP and CQA
  - Compatibility for process changes (e.g. scale up)
- **Manufacturing control**
  - GCTP
  - Aseptic process considerations
  - Viral safety considerations
  - Process performance consistency
- **Analysis**
  - Complex characteristics
  - Specification (esp. potency assay)
  - Analytical validation and procedures
  - Short self-life

品質を確保することの意義

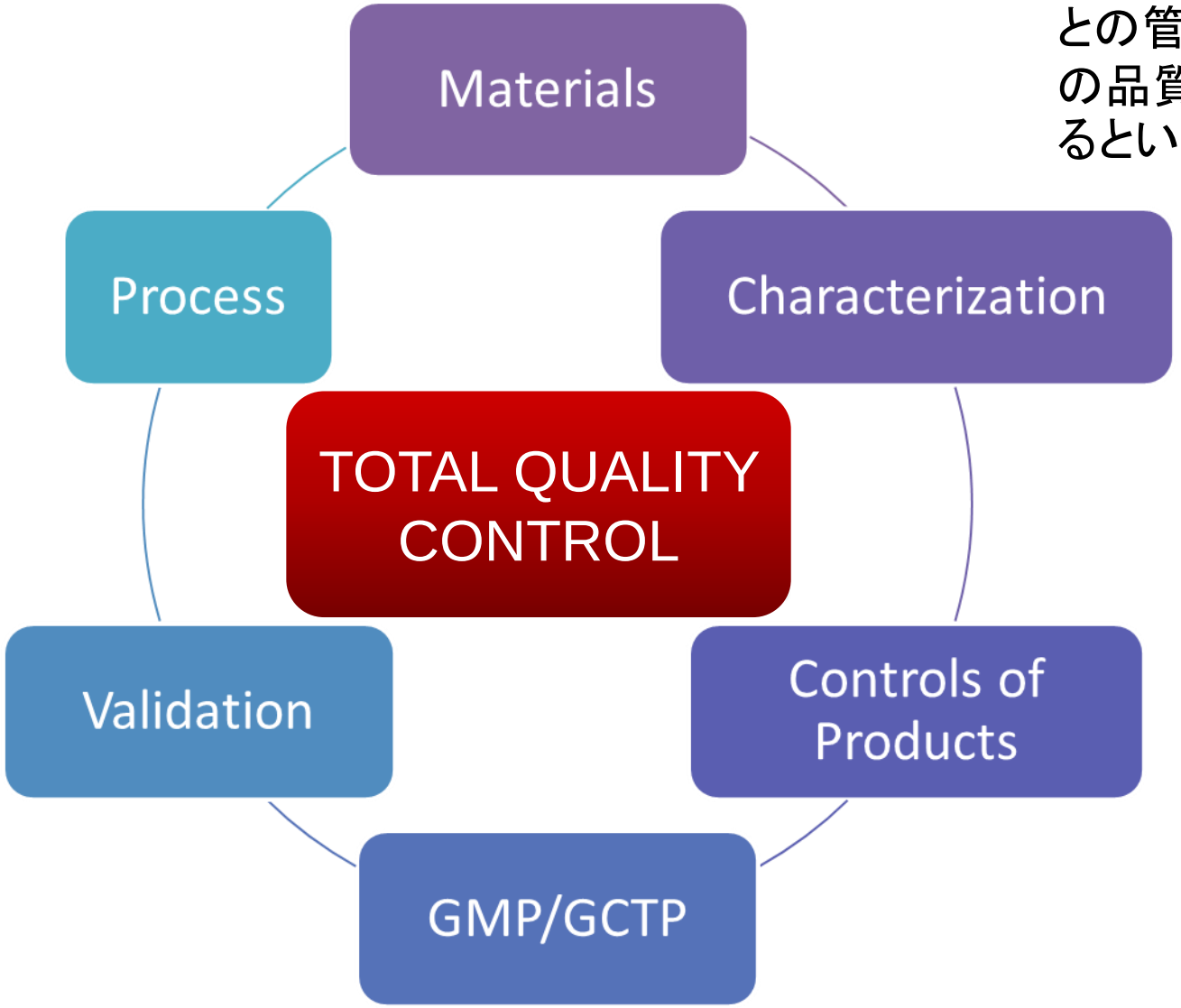


品質の設計を考える ～QbDアプローチと品質管理戦略～

- 目標とする製品のプロファイルを考える
  ～くすりとしてどう使い、どのような効能効果を期待するのか～
- 目標となる製品の品質特性のプロファイルを考える（一番のキモの品質特性は何か）。
- 十分な特性解析のデータを踏まえ、期待する作用機序に関連する、重要な品質特性がおさえられた管理方法を立案する。～サイエンスベース～
- 重要と考えられる品質特性が堅牢に確保できるよう製造工程、原料の管理方法を考える。～リスクスベース～

品質管理戦略のイメージ

最終製品の規格試験で実施できることは極めて限られており、各段階でのプロセスごとの管理を総合したトータルの品質保証で品質を確保するという考え方



品質管理戦略の方針～製造工程での品質の作りこみ～

バイオ医薬品のイメージ

再生医療等製品のイメージ

- 規格で品質をすべて把握することは困難。再生医療等製品ではその特徴から限られた情報しか得られない。
- 原料及び製造工程のコントロールにより品質を管理する考え方が重要となる。

品質管理戦略の構築での課題

細胞加工製品の品質管理戦略を構築する際に考えるべき重要な要素

- Product characteristics
- Viral safety
- Microbial control

効果的に実践していくためのポイント

●有効性及び安全性の確保の観点
●サイエンス・リスクベースでの判断
●規格試験、製造管理の実施は様々な制限と限界があることを考慮

規格設定における基本の考え方

品質に求められる要素は規格だけではない ～氷山のようなイメージ!!～

- 細胞加工製品の品質特性は、複雑で多様、さらには不均質性が極めて高い。
- 細胞加工製品での規格試験、製造管理の実施には、技術的な制限がある。
- 規格は品質として重要な一部分を確認しているだけで、様々な前提の上でしか成立しえない。

考慮すべきポイント

- 品質特性を十分に理解すること（特性解析）
- 品質の変動につながる工程のばらつきを理解すること（品質リスクマネジメント）
- 見えない品質の部分に対しては、工程の上流から品質の変動として管理すべき（品質管理戦略）

細胞加工製品の品質特性

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	染色体異常、軟寒天コロニー形成能、ウイルス、マイコプラズマ、エンドトキシン、無菌等（工程内管理としても確保すること）
力価試験、効能効果試験、力学的適合性	タンパク質発現、生理活性物質の分泌能、分化能、細胞表現型、細胞増殖能、耐久性等
含量	細胞数、細胞生存率等

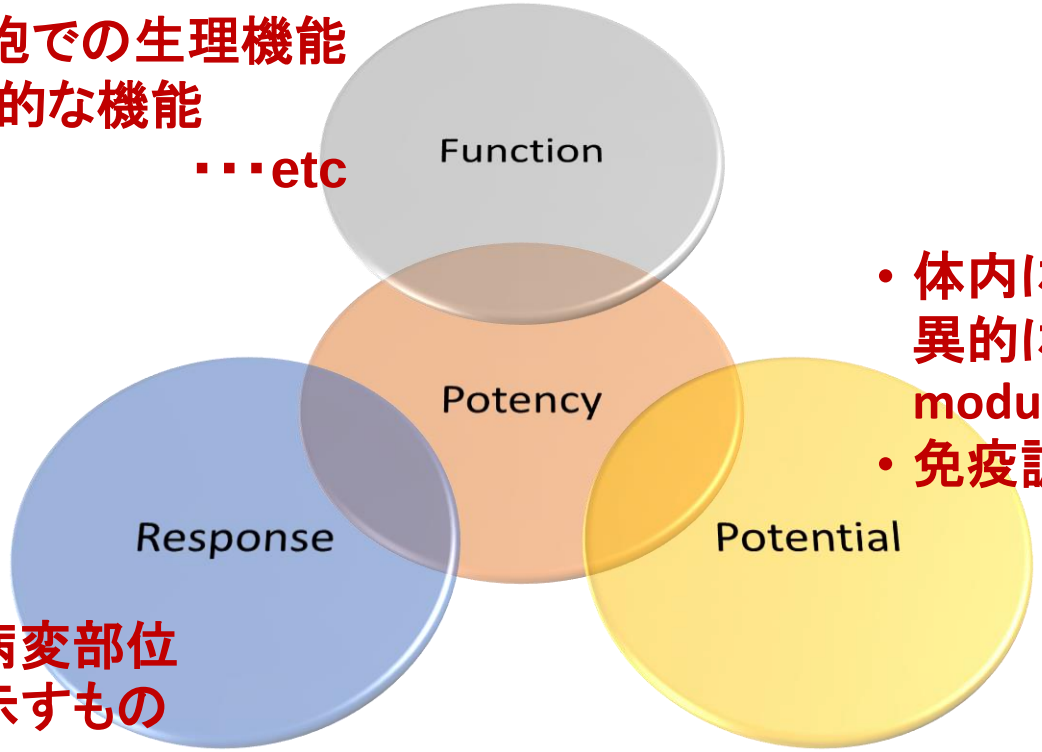
- 有効性及び安全性に関係のある品質特性が重要品質特性となりえるが、細胞を含む製品でどのような品質特性がそれに該当するのか、考え方の整理、議論がまだまだ必要。
- 特に、力価試験ではどのような品質特性の項目を設定し、規格値を設ければよいか、議論の多いところ。

細胞加工製品での力価試験のアプローチ

※演者のイメージ

- 細胞加工製品の生物活性は多様であるものの、その細胞が発揮する性能という点からはいくつかの側面に分けて考えることは可能。
- 治療への適用を考えた際、細胞の生物活性は、細胞の働きから、「Function」、「Response」、「Potential」のいずれか、あるいは複数を期待している場合が多い。

・成熟した細胞での生理機能
・物理的構造的な機能
・・・etc



・体内に投与した先の病変部位で特異的に反応し生体の生理的状態をmodulationするもの
・免疫調整能、分化能
・・・etc

・体内に投与した先の病変部位で特異的な反応性を示すもの
・・・etc

Biological Assay ～試験方法の設定での悩み～

試験方法の選択 ～どのような試験方法を選択すべきか～

- *In vivo* assay
- *Ex vivo* assay
- *In vitro* assay based on primary cells
- *In vitro* assay based on cell lines
- alternative method

実施する試験の意義 ～試験によりわかること～

- MoA vs Quality Control
  - Relation to clinical effects
  - Technical capability/QC suitability

Assay Method and Procedure　～なにが要点か～

考慮すべきポイント

- 力価試験に求められているのは、細胞加工製品としての「製品の有効性の予測」
- 有効性に関連する生理学的な「Response」や「Function」のどの側面を測る試験方法が最善の管理につながるのか

試験方法のデザインや試験手順の設定の際の要点

- MoAに関連した「試験原理」の採用
- 試験の目的に応じた生理学的なResponseやFunctionの「測定／定量」が可能であること
- 試験の結果に影響する「試験方法の条件／パラメータ」の理解
- 適切な「試験成立要件／QC system suitability」の設定

Conclusion

品質管理戦略の適切な構築のための「Key Enabler」

- More science and risk-based approach
- Flexible approach to current requirement
- Earlier & more frequent communication

PMDA Consultation…

ご清聴ありがとうございました

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

http://www.pmda.go.jp/（日本語）
http://www.pmda.go.jp/english/index.html（英語）