

遺伝子治療用製品の開発初期段階からの品質及び安全性に係る RS 戦略相談を効率的に行うため留意すべき事項（チェックポイント）について【品質】

RS 戦略相談のうち、再生医療等製品等の品質及び安全性に係る相談では、遺伝子治療用製品の初回治験計画の届出を行う前に安全性の観点から当該製品を用いた治験を開始することが可能かどうかの相談に応じ、必要なアドバイスを行います。

遺伝子治療用製品の治験開始にあたっては、「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）に沿って開発製品の品質及び安全性の確保をすることが重要になります。開発のより初期の段階から、品質及び非臨床安全性評価に関する問題点を洗い出し、その解決のために当該相談を積極的に活用されることを勧めます。

当該相談時に、可能な範囲でご検討及びご対応をお願いすることが多い、予め留意すべき事項のうち、品質管理に関する事項について、下記のチェックポイントを作成しましたので、相談のための資料（相談資料）を作成する際に活用してください。その際、開発製品の特性、相談内容等を踏まえ、開発製品に関連するガイドライン等も参考にしてください。なお、下記のチェックポイントはあくまで例示であり、一律に全ての項目について充足することを求めるものではありません。

<資料作成について>

- 相談資料の一般的な構成は、①相談概要（相談事項とその背景に関する簡潔な説明）、②開発製品に関する基本的な情報（製品概要や開発対象とする適応疾患に関する情報）、③相談事項の内容に関する資料（相談事項の詳細な内容、相談内容に対する相談者の見解とその根拠）となっています。また、必要に応じ、相談において有用な参考資料（最新の治験製品概要書（案）、試験報告書、治験実施計画書（案）（対象患者、用法・用量がわかるもの。骨子でも差し支えありません。）、開発ロードマップ等）や引用文献等を添付してください。（相談事項の例：生物由来原料基準への適合性について、工程内管理試験並びに規格及び試験方法の適切性について、安定性評価について等）
- 相談事項の内容に関する資料には、相談者が機構の助言を得たい内容を明確かつ具体的に記載してください。
- 製品概要には、遺伝子発現構成体（ウイルスベクター等）の由来・性質、構造、機能的特性、塩基配列、ウイルスベクターの構築に用いるプラスミド等の情報等を記載してください。
- 相談資料には、目次及びページ番号をつけてください。
- 略号、特殊な用語等を用いる場合には、それらの定義一覧を添付してください。
- 図表等を積極的に活用してください。

- 開発製品の「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)(カルタヘナ法)に関する対応状況、申請スケジュールを記載してください。

<原料等について>

- 開発製品の製造に使用される全ての原料等一覧を作成し、どの製造工程で使用されるかを説明してください。
- 開発製品の製造に使用される生物由来成分の「生物由来原料基準」(平成15年厚生労働省告示第210号)(以下、「生物由来原料基準」)への適合性に関する説明にあたっての留意点は以下のとおりです。なお、適合性に係る検討に際しては「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、以下、「運用通知」)を参考にしてください。
 - すべての生物由来成分(ウイルスベクター産生細胞、ウイルスベクター産生細胞株の構築に用いるウシ胎仔血清、ウイルスベクターの製造工程に用いる酵素等を含む)を確認の上、一覧表を作成してください。なお、ウイルスベクターの製造工程に用いる酵素等を製造する際に使用された生物由来成分に関しても、確認が必要であることに留意してください。
 - 生物由来原料基準の適用の対象となる各生物由来成分について、生物由来原料基準及び運用通知に従って、生物由来原料基準の各要件への対応状況を説明してください。なお、説明にあたっては、【記載例①】に示す対応表を活用してください。
 - 反芻動物(ウシ、ヤギ、ヒツジ等)に由来する成分は、動物由来原料基準への対応状況に加え、反芻動物由来原料基準の各要件への対応状況についても説明する必要があることに留意してください。
 - 生物由来原料等の製造工程においてウイルス等を不活化又は除去する処理が行われている場合は、当該処理のウイルスクリアランス試験結果に基づき、ウイルス等の不活化能又は除去能を説明してください。なお、当該処理の不活化能の説明にあたり、運用通知の「ウイルス不活化の検証がなされた加熱条件(運用通知 別添1)」、「細菌、真菌、ウイルス等の不活化の観点からみて過酷な精製工程を経ていると考えられるもの(運用通知 別添2)」を利用することも可能です。また、説明にあたっては、【記載例②】に示す表を活用してください。

<開発製品の品質について>

- 品質管理方法の説明にあたっての留意点は以下のとおりです。
 - 開発製品の製造方法及び品質管理方法を説明してください。説明にあたっては、【記載例③】のフローチャートや【記載例④】及び【記載例⑤】の表を活用してください。
 - 開発製品(原薬・最終製品)の規格試験、工程内管理試験及び特性解析試験について、

公定書等に記載されている試験以外については、その試験の概要（試験目的、試験原理、試験方法等）を説明してください。

- 開発製品（原薬・最終製品）の工程内管理試験、規格試験項目及び判定基準については、開発製品の製造実績等を示したうえで、試験項目及び判定基準の設定根拠を踏まえて説明してください。現在までに実施された開発製品の試験実績の説明にあたっては、【記載例⑥】に示す表を活用してください。なお、開発製品の生物活性又は力価等に関する試験項目及び判定基準については、効力又は性能を裏付ける試験等の結果も踏まえて設定根拠を説明してください。
 - 現在までの開発の段階で品質評価（試験）を行った項目のうち、治験製品の工程内管理試験及び規格試験に設定しない項目がある場合には、その理由を説明してください。
 - セルバンク又はウイルスバンクを作製する場合には、同一性及び純度に関する試験項目、分析方法、管理基準、保存方法及び保存中の安定性を踏まえた保存期間、更新方法等に関する管理方法について説明してください。説明にあたっては、【記載例⑦】に示す表を活用してください。なお、遺伝子治療用製品等の製造に使用したウイルスベクター産生細胞株のセルバンクの *in vitro* 細胞齢の上限にまで培養された細胞(CAL) についての試験の実施状況（予定）についても説明してください。
 - 目的物質由来不純物（プラスミド製品に含まれる異常プラスミド、ウイルスベクター製品に含まれる不完全ベクター等）は、直接・間接的に免疫原性を高めることにより有害作用を引き起こす可能性があることを踏まえ、可能な限り低減化することを考慮して製造工程が構築されていることを、試験結果とともに説明してください。
 - 製造工程由来不純物及び副成分については、治験に用いられる製品と不純物プロファイル及び副成分が同等の被験物質を用いた一般毒性試験や文献情報等に基づき安全性を評価してください。
- エンドトキシンや感染性物質（細菌、真菌、外来性ウイルス等）に対する最終製品の安全性についての説明にあたっての留意点は以下のとおりです。
- エンドトキシン試験や目的物質以外の感染性物質の否定試験（無菌、外来性ウイルス、増殖性ウイルス（RCV）等）に関して、試験方法、試験検体、試験検体量及び試験結果の判定方法を説明してください。
 - 開発製品の外来性ウイルス混入リスクに対して講じた方策（原料等の受入検査、製造工程等でのウイルス試験、プロセス評価等）を説明してください。
- 治験に用いる予定の製品（治験製品）と非臨床安全性試験に用いた被験物質の製造方法等が異なる場合には、製造工程及び品質特性の差異を明確にし、各製造方法における製品の品質が一貫していることを製造実績等により説明してください。

<開発製品の安定性について>

- 開発製品の安定性に関する説明にあたっての留意点は以下のとおりです。

- 開発製品（原薬、最終製品等）の運搬・保管における実際の運搬・保存条件（治験届提出時点で予定している有効期間、保存温度、容器施栓系等）を説明してください。また、必要に応じて、使用時安定性についても、治験届出時点で予定している有効期間、保存温度、融解・調製方法等について、説明してください。なお、容器施栓系の説明にあたっては、【記載例⑧】に示す表を活用してください。
- 上記の運搬・保存条件の根拠となる安定性試験について、試験項目、試験方法、検体の製造方法、ロット数、測定時点、試験結果等を説明してください。説明にあたっては、【記載例⑧】に示す表を活用してください。同様に、使用時安定性の根拠となる安定性試験についても、試験項目、試験方法、検体の製造方法、ロット数、測定時点、試験結果等を説明してください。なお、安定性試験項目については規格試験項目を設定することが基本となりますが、規格試験項目に設定しているものの安定性試験項目としては設定しない項目がある場合には、設定しなかった理由について説明してください。また、安定性試験に用いた被験物質と治験に用いる予定の製品（治験製品）の製造方法等が異なる場合には、製造工程及び品質特性の差異を明確にし、当該差異が安定性評価に及ぼす影響を説明してください。
- 開発製品の安定性については、安定性試験計画の段階で相談することも、安定性試験結果の適切性について相談することも可能です。

以上

【記載例①】

【生物由来原料基準等への対応状況】

- ××ベクターの産生する〇〇セルバンクに使用するヒト由来〇〇細胞に係る生物由来原料基準への対応状況

表〇 ヒト由来原料基準への対応状況

基準の内容	対応状況
(1) 医薬品等（血液製剤を除く。）の原料等として用いるヒトに由来するもの（ヒト細胞組織原料等、ヒト尿及び細菌又はウイルス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なるものを除く。以下「ヒト由来原料等」という。）の由来となる細胞又は組織（セルバンクを出発基材とし細胞培養により生産される製品については、細胞株や培養終了後の細胞を含む。）については、適切な段階において、ウイルス試験を行わなければならない。この試験において、外来性ウイルスが検出された場合には、原則として、当該ヒト由来原料等を医薬品等を製造するために用いてはならない。ただし、ヒトに由来するセルバンクによる原料等であって、本基準の適用の際現に構築され、かつ、品質及び安全性の確保の観点から、原料等として用いることについて当該試験により確認される妥当性と同等以上の妥当性を有することが確認され、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あつては、この限りでない。	（対応状況を説明してください。）
(2) ヒトの血液に由来するヒト由来原料等の提供者は、問診等により、血液によって伝播される疾患にかかっている疑いがなく、かつ、ヒト由来原料等となる血液を提供するに十分な適格性を有するものであると認められる者でなければならない。	（対応状況を説明してください。）
以下省略	同左

- 〇〇（反芻動物）由来血清に係る生物由来原料基準への対応状況

表〇 動物由来原料基準への対応状況

基準の内容	対応状況
(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なるものを除く。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。	（対応状況を説明してください。）
(2) 動物に由来する特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産される製品については、適切な段階において、ウイルス試験を行わなければならない。この試験において、外来性ウイルスが検出された場合には、原則として、医薬品等を製造するために用いてはならない。ただし、セルバンクによる原料等であって、本基準の適用の際現に構築され、かつ、品質及び安全性の確保の観点から、原料等として用いることについて当該試験により確認される妥当性と同等以上の妥当性を有することが確認され、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あつては、この限りでない。	（対応状況を説明してください。）

以下省略	同左
------	----

表〇 反芻動物由来原料基準への対応状況

基準の内容	対応状況
<p>(1) 医薬品等の原料等として用いる反芻動物に由来するもの（高温及びアルカリ処理により製する原料等その他の適切な処理により製するものを除く。以下「反芻動物由来原料等」という。）については、次に掲げる部位を用いてはならない。</p> <p>ア 下垂体 イ 胸腺 ウ 硬膜 エ 三叉さ神経節 オ 松果体 カ せき髄 キ せき柱骨 ク 胎盤（ウシ由来のものを除く。） ケ 頭骨 コ 腸 サ 脳 シ 脳せき髄液 ス 背根神経節 セ 脾臓（ウシ由来のものを除く。） ソ 副腎じん タ 扁桃腺 チ 眼 ツ リンパ節</p>	<p>(対応状況を説明してください。)</p>
<p>(2) 反芻動物由来原料等の原産国は、国際獣疫事務局において、当該国における牛海綿状脳症の病原体の伝播のリスクが無視できるとされた国及び次に掲げる国でなければならない。ただし、羊毛、乳、骨及び皮由来ゼラチン（コラーゲンを含む。）（以下「低リスク原料等」という。）並びにカナダを原産国とする反芻動物由来原料等（以下「カナダ産原料」という。）を使用して細胞培養により製造される注射剤（セルバンクにのみカナダ産原料を使用しているものに限る。）その他これに準ずるもの、カナダ産原料を使用して製造されるワクチン（経口ワクチンに限る。）、カナダ産原料を使用して微生物培養により製造される注射剤（種培養にのみカナダ産原料を使用しているものに限る。）若しくは経口剤その他これに準ずるもの又はカナダ産原料を使用して製造される外用剤については、この限りでない。</p> <p>ア エルサルバドル イ ケニア ウ コスタリカ エ スワジランド オ ナイジェリア カ ナミビア キ ニカラグア ク ニューカレドニア ケ パキスタン コ バヌアツ サ ボツワナ シ モーリシャス</p>	<p>(対応状況を説明してください。)</p>
以下省略	同左

【記載例②】

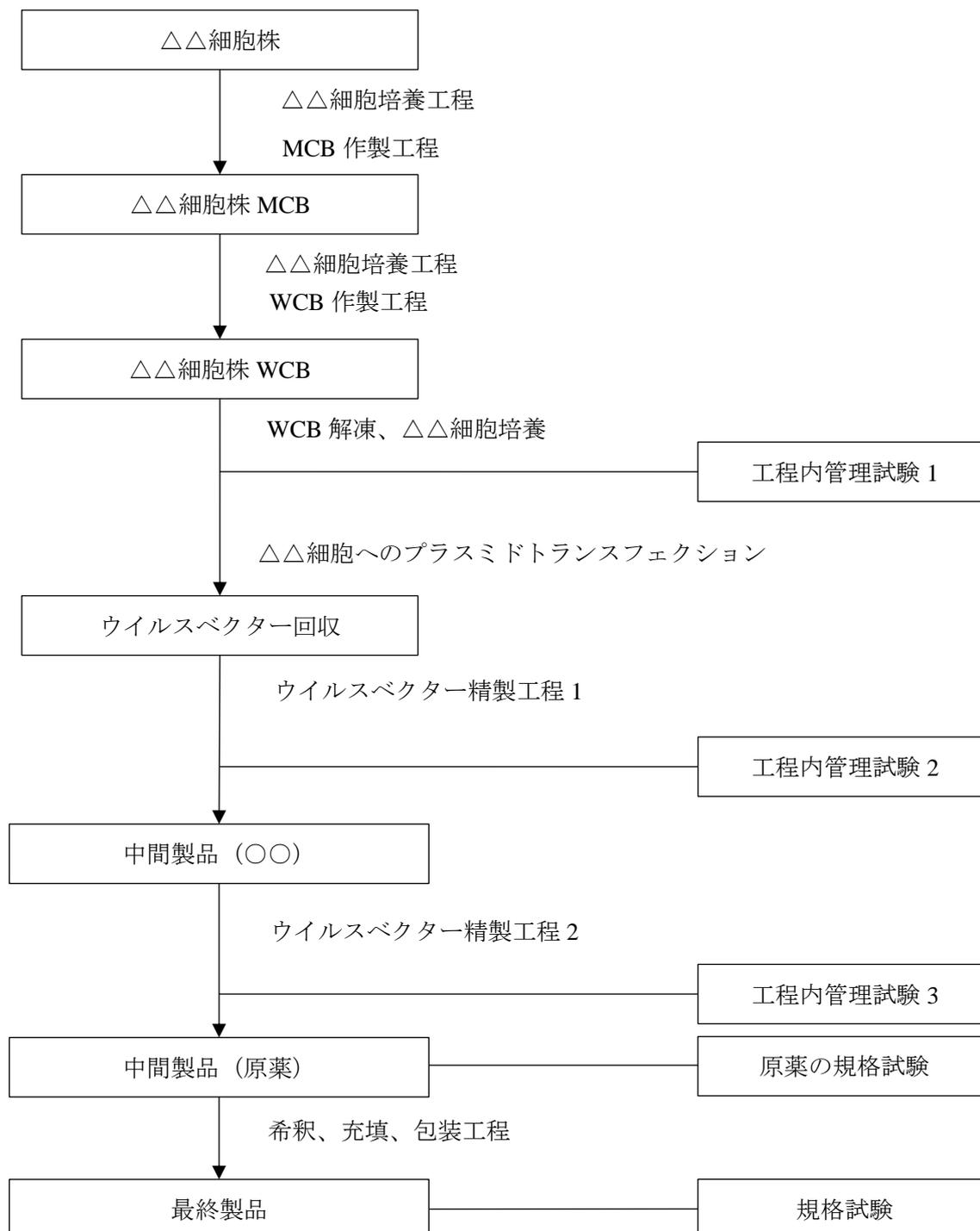
【ウイルスクリアランス試験】

表〇 (ヒト又は動物種) 由来 (成分名) に関するウイルスクリアランス試験結果

		スパイクウイルスとウイルスクリアランス指数 (Log ₁₀)			
		〇〇ウイルス	△〇ウイルス	△△ウイルス	△□ウイルス
ウイルス不活化/除去工程	処理工程①	≧〇	≧〇	≧〇	≧〇
	処理工程②	≧□	≧□	≧□	≧□
総クリアランス指数		≧□〇	≧□〇	≧□〇	≧□〇
測定方法		〇〇細胞を指示細胞とした感染性試験等	同左	同左	同左

【記載例③】

【製造方法の概略のフローチャート】



【記載例④】

【工程内管理試験の一覧表】

表〇 工程内管理試験一覧

工程	試験項目	試験検体	試験方法	判定基準	備考
工程内管理試験 1	〇〇試験	〇〇液	〇〇検査	〇〇したとき、□□が、△となること。	詳細については〇〇参照
	〇〇数測定	〇〇液	〇〇法	△△以上	詳細については××参照
工程内管理試験 2	〇□否定試験	〇〇液	日局〇〇試験法	適合	詳細については〇×参照
	〇〇力価試験	〇〇液	〇〇法	□IU以上	詳細については〇□参照
以下省略	同左	同左	同左	同左	同左

※ 製品の特性に応じて試験項目、試験方法等を設定してください。

【記載例⑤】

【規格及び試験方法の一覧表】

表〇（原薬・最終製品の）規格試験項目及び規格値一覧

試験項目	試験方法	規格／判定基準
外観試験	〇〇法	わずかに白濁した液
確認試験（ベクターゲノム試験）	〇〇法	理論配列と一致
××タンパク質定量試験	〇〇法	〇～×ng/mL
〇〇力価試験	〇〇法	〇～×IU/mL
カプシド比率	〇〇法	空カプシド〇%未満
浸透圧	〇〇法	〇～△mOsm/kg
pH	〇〇法	〇～×
不溶性微粒子	〇〇法	〇〇mm ³ 粒子が〇個/μL未満
採取容量	〇〇法	適合
増殖性ウイルス（非増殖性又は制限増殖性ウイルスベクターの場合）	〇〇法	検出されない
無菌試験	〇〇法	増殖を認めない
エンドトキシン	〇〇法	<〇EU/mL
残存ベンゾナーゼ	〇〇法	〇ng/ml
残存宿主細胞由来タンパク質	〇〇法	〇ng/mL
以下省略	同左	同左

※ 製品の特性に応じて試験項目、試験方法等を設定してください。

【記載例⑥】

【開発段階におけるウイルスベクターの品質試験結果の一覧表】

表○ 開発段階におけるウイルスベクターの品質試験一覧

特性解析項目	検体	試験方法	試験結果	備考
○○産生能	最終製品	□□細胞に△IU/mLを感染させて○○産生量を確認する	Lot.a : \leq ○ μ g/cell Lot.b : \leq × μ g/cell Lot.c : \leq × μ g/cell	詳細については××参照
○○機能	最終製品	□□細胞に△IU/mLを感染させて□□細胞の××の減少率を確認する	Lot.a : ○% Lot.b : ×% Lot.c : ×%	詳細については○×参照
以下省略	同左	同左	同左	同左

※ 製品の特性に応じて試験項目、試験方法等を設定してください。

【記載例⑦】

【産生細胞のセルバンクの品質試験】

表○ ●●セルバンクの品質試験結果

試験項目	試験方法	規格	結果
確認試験	PCR	○○細胞とバンドパターンが一致	○○細胞とバンドパターンが一致
内在性レトロウイルス 否定試験	電子顕微鏡観察	陰性	陰性
	感染性試験	陰性	陰性
	逆転写酵素活性試験	陰性	陰性
外来性ウイルス否定試験	<i>In vitro</i> 試験（細胞種等）、 <i>In vivo</i> 試験（動物種）	陰性	陰性
ウシ・ブタウイルス 否定試験	9CFR	陰性	陰性
マイコプラズマ否定試験	日本薬局方参考情報 （●●法）	陰性	陰性
無菌試験	日本薬局方 （直接法）	陰性	陰性
細胞生存率	セルカウント	結果報告	○%
以下省略	同左	同左	同左

【ウイルスバンクの品質試験】

表○ ●●ウイルスバンクの品質試験結果

試験項目	試験方法	規格	結果
確認試験	PCR	バンドが一致	バンドが一致
増殖性ウイルス否定試験	○○細胞を用いた 感染性試験	陰性	陰性
マイコプラズマ否定試験	日本薬局方参考情報 （●●法）	陰性	陰性
無菌試験	日本薬局方 （直接法）	陰性	陰性
力価	感染性試験	結果報告	○IU/mL
以下省略	同左	同左	同左

【記載例⑧】

【容器施栓系】

表〇 容器施栓系

	容器1	容器2
バイアル	〇mL硼硅酸ガラスバイアル	〇mL硼硅酸ガラスバイアル
栓	シリコンゴム	シリコンゴム
シール	アルミニウムリング	アルミニウムリング
充填量	〇mL	〇mL

【安定性評価の一覧表】

表〇 (原薬・最終製品の) 安定性試験項目一覧

試験項目	試験方法	規格/判定基準
外観試験	〇〇法	わずかに白濁した液
確認試験 (ベクターゲノム試験)	〇〇法	理論配列と一致
××タンパク質定量試験	〇〇法	〇～×ng/mL
〇〇力価試験	〇〇法	〇～×IU/mL
カプシド比率	〇〇法	空カプシド〇%未満
浸透圧	〇〇法	〇～△mOsm/kg
pH	〇〇法	〇～×
不溶性微粒子	〇〇法	〇〇mm ³ 粒子が〇個/μL未満
無菌試験	〇〇法	増殖を認めない
エンドトキシン	〇〇法	<〇EU/mL
容器完全性	〇〇法	液漏れを認めない
以下省略	同左	同左

【安定性試験の表】

表〇 長期保存試験 (－〇±℃)

試験項目	規格/判定基準	0カ月 時点	3カ月 時点	6カ月 時点	9カ月 時点	12カ月 時点
外観試験	わずかに白濁した液	■	■	■	■	■
確認試験 (ベクターゲノム試験)	理論配列と一致	■	■	■	■	■
××タンパク質定量試験	〇～×ng/mL	■	■	■	■	■
〇〇力価試験	〇～×IU/mL	■	■	■	■	■
カプシド比率	空カプシド〇%未満	■	■	■	■	■
浸透圧	〇～△mOsm/kg	■	■	■	■	■
pH	〇～×	■	■	■	■	■
不溶性微粒子	〇〇mm ³ 粒子が〇個/μL未満	■	■	■	■	■
無菌試験	陰性	■	■	■	■	■
エンドトキシン	<〇EU/mL	■	■	■	■	■
容器完全性	液漏れを認めない	■	■	■	■	■
以下省略	同左	同左	同左	同左	同左	同左

※ 製品の特性に応じて試験項目、試験方法等を設定してください。