再生医療等製品の品質管理について

医薬品医療機器総合機構（PMDA）
再生医療製品等審査部　審査専門員　國枝章義

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

本日の内容

- PMDAについて
- 遺伝子治療用製品の治験開始時の品質のポイント
- ウイルスベクター製品の審査上の論点・ポイント

本日の内容

- PMDAについて
- 遺伝子治療用製品の治験開始時の品質のポイント
- ウイルスベクター製品の審査上の論点・ポイント

PMDAとは？

正式名称：独立行政法人医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

設立：2004（平成16）年4月1日

所在地：東京都千代田区霞が関3-3-2新霞が関ビル

常勤役職員数：1044人（令和5年4月）

←2013（平成25）年10月より関西支部を開設（グランフロント大阪内）
RS総合相談/RS戦略相談、
GMP実地調査等の一部業務を実施。

本日の内容

- PMDAについて
- 遺伝子治療用製品の治験開始時の品質のポイント
- ウイルスベクター製品の審査上の論点・ポイント

細胞加工製品/遺伝子治療用製品の品質について

医薬品*に求められる要求事項
◆ 効果が望めないならクスリになり得ない（有効性）
◆ 効果があってもそれ以上に危険であれば使用できない（安全性）
◆ 有効かつ安全と確認できたものをつくる必要がある（品質）

医薬品規制における「品質」とは、物としての医薬品であり、医薬品の構造、特性、製造方法、規格及び試験方法、安定性にて記述されるもの。
（安全性と有効性を確保するための必須要件）

*細胞加工製品、遺伝子治療用製品であっても基本的な考え方は変わらない

遺伝子治療用製品の治験開始前までに確認する事項

https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/strategies/0005.html

再生医療等製品等の品質及び安全性に係る相談

開発初期段階から治験計画の届出を行う前までの、再生医療等製品又は遺伝子組換え生ワクチン等（ヒトの体内で導入遺伝子を発現させることを意図した製品であって、予防を目的とするもの（再生医療等製品以外））への指導・助言を行います。

また、本相談区分は、複数回にわたって相談を行うことがあります。低額要件の適用を受けない企業の4回目以降の相談は、**再生医療等製品等の品質及び安全性に係る追加相談**となり、追加の相談手数料が必要となります。（詳細は実施要綱をご覧ください）

なお、当該製品の治験プロトコール等、本相談の対象範囲外の相談の希望については、医薬品／医療機器／再生医療等製品戦略相談のうち、当該製品が該当する相談区分において相談を行います。

（参考）

再生医療等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

相談内容	細胞・組織加工製品	遺伝子治療用製品
品質		（R3.10.1版）
非臨床安全性		

・無菌試験及びマイコプラズマ否定試験の考え方について

- 治験開始前までに品質に関するRS戦略相談を実施する必要あり。
- RS戦略相談で確認する内容は、30日調査で確認する内容。
- 品質に関する相談で留意するべき事項は機構HP参照。

30日調査の重要ポイント例（品質）

重要な注意事項：これらは加工細胞等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

- これら各成分は生物由来原料基準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。

30日調査の重要ポイント例（品質）つづき

●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、確認試験、力価試験、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、増殖性ウイルス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。

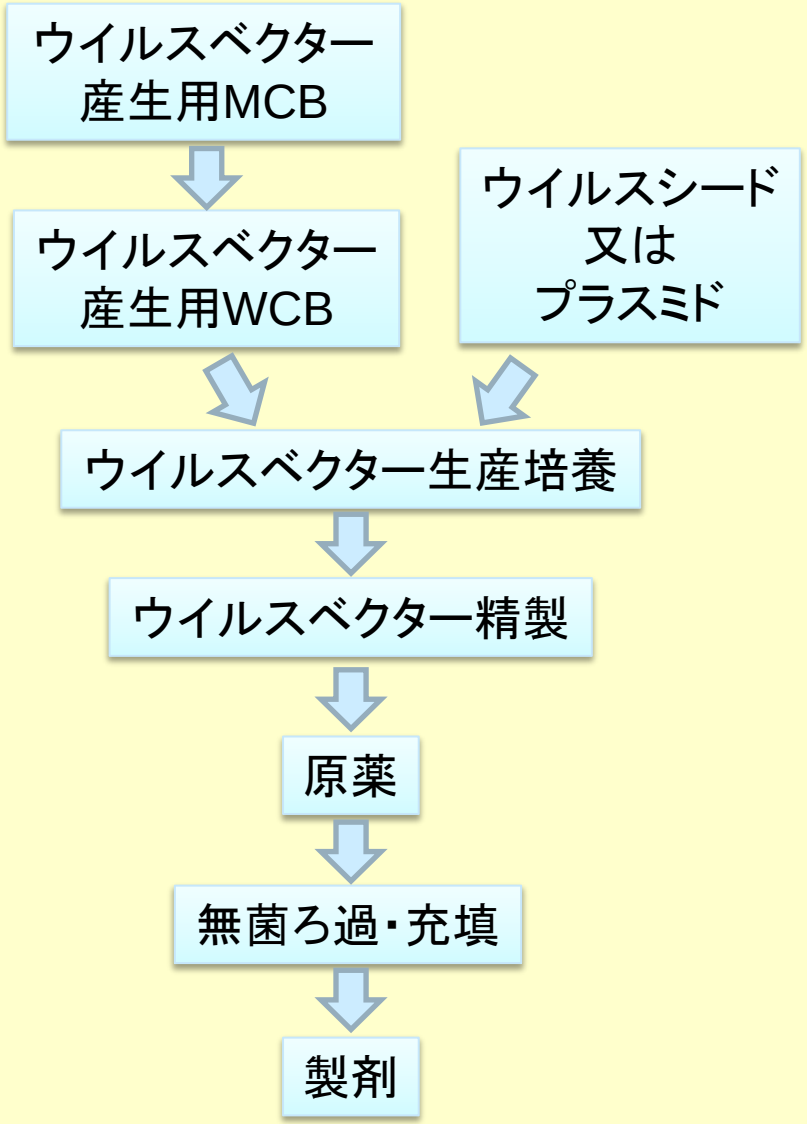
（注）品質管理は、最終製品を用いる試験、工程内での試験、特に不純物など製造工程のバリデーションで担保することなども考えられ、製品により適切な管理方法が異なります。

- 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。

本日の内容

- PMDAについて
- 遺伝子治療用製品の治験開始時の品質のポイント
- ウイルスベクター製品の審査上の論点・ポイント

ウイルスベクター製品の製造工程の概略



バイオ医薬品と類似した製造工程

① 細胞株にプラスミド又はウイルスシードを導入し、生産培養。
② ハーベストし、精製工程を経て、原薬を製造。
③ 原薬を無菌ろ過・充填し、製剤を製造。

バイオ医薬品と異なる点

① 出発物質は細胞株セルバンクとプラスミド又はウイルスシード。
② 製品自体がウイルスであることから、バイオ医薬品と同様のウイルスクリアランス工程の設定は難しい。

外来性感染性物質のリスク管理

原料等に起因する外来性感染性物質のリスク評価

① ウイルスベクターの製造工程で使用される原料等
- 生物由来原料基準への対応が必要。

② 製造工程の適切なタイミング（セルバンク等）でのウイルス否定試験
- ICH Q5Aガイドラインに準拠した試験実施。

③ ウイルスベクターのMCBの構築に使用する原料等
- 生物由来原料基準の適用対象外であるものの、リスク評価は必要。

精製工程におけるウイルスクリアランス

- 製品の特性に応じて、設定可能なものを検討。
- 精製工程ですべての望まないウイルスをクリアランスすることは不可能であるため、原料等でのウイルスリスク管理が重要。

生物由来原料等の管理について

生物由来原料基準*における安全性確保の考え方

*平成15年厚生労働省告示　第210号（平成30年2月28日改訂）

① ドナー（ヒトドナー又はドナー動物）の適格性
- ヒトドナーの適格性を確認（問診及び検査）する。
- ドナー動物の健康状態を管理。必要なウイルス試験等実施。

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試験項目を設定。
- ウイルス不活化/除去処理が可能であれば、原則実施。

③ トレーサビリティの確保
- 原料等の製造年月日、ロット番号等の記録の保管

生物由来原料基準の内容

適用基準の例

血漿分画製剤総則
- 最終製品中に含まれるヒト血液由来成分（ヒト血清アルブミン等）

ヒト細胞組織原料基準
- 細胞加工製品の原料となる細胞等

ヒト由来原料基準
- 製造工程中で使用するヒト由来成分（ヒト血清アルブミン、ウイルスベクター製造に使用したHEK293細胞等）

反芻動物由来原料基準
- 反芻動物由来の成分（FBS等）

動物由来原料基準
- 動物由来の成分（FBS、ブタ由来トリプシン等）

生物由来原料基準への対応の具体例

動物由来原料基準への対応の例

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、**原料等の由来となる動物が健康であること**を説明が必要となる。 ➢ 原料等の由来動物が、**ヒトの消費（食用）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COA、COO等に基づき説明する。
（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説明する。**

よくある質問

①生物由来原料基準に不適合の原料等を用いて製品（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出来ないか？

- 当該製品を用いた治験が可能であるか、製造販売が可能であるかについてはケースバイケース。
- **そうならないためにも、製品製造の初期から、使用する原料等については安全性の観点も含めて検討することが重要である。**

②生物由来原料基準の適用の範囲外とされた原料等については、安全性に関する情報を収集しなくても良いか？

- 生物由来原料基準の適用の範囲外（上流の製造工程）で使用される生物由来原料等についても、可能な限りウイルス否定試験・ウイルスクリアランス試験等の実施状況についての情報を入手する必要がある。
- **工程内管理試験等で安全性に係る試験項目を設定するに当たって重要な情報となる。**

③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。**

ウイルスベクター製品の管理

出発物質の管理

- ◆ 出発物質は細胞株セルバンクとプラスミド又はウイルスシード
  - ● セルバンク・ウイルスシード
    - ➢ ICH Q5A及びQ5Dガイドラインに従い、特性解析及び外来性感染性物質に対する試験を実施
  - ● プラスミド
    - ➢ 品質試験項目と管理基準設定

重要な工程内管理試験

- ◆ バルクハーベストに対する外来性感染性物質の試験
  - ● *in vitro*ウイルス試験、増殖性ウイルス試験、マイコプラズマ否定試験

ウイルスベクター製品の管理

ウイルスベクターの原薬又は製剤に対する特性解析・規格試験項目の例

カテゴリー	試験項目
確認試験	全塩基配列等
純度試験	カプシドタンパク質（VP1、VP2、VP3）、full/empty ratio 製造工程由来不純物（培地添加物等）、宿主由来タンパク質、宿主由来DNA、プラスミド由来DNA等
安全性	エンドトキシン、原薬の微生物限度試験、製剤の無菌試験、バルクハーベスト等に対する試験（*in vitro*ウイルス試験、増殖性ウイルス試験、マイコプラズマ否定試験）
力価試験	感染力価、搭載タンパク質の発現量又は活性
含量	ゲノムコピー数、力価
その他	性状、浸透圧、pH、不溶性微粒子、不溶性異物等

- **いずれも重要な項目ではあるものの、ウイルスベクターの用法・用量や有効性・安全性に大きく影響する含量、空カプシド、感染力価、タンパク質の発現量 / 活性の管理は特に重要。**

含量の管理

ベクターゲノムコピー数（フルカプシド内のゲノムのコピー数）

- AAV等のウイルスベクターの含量の指標
- 搭載遺伝子に特異的なプライマーを使用したqPCR等で測定

力価

- 腫瘍溶解性ウイルス等の含量の指標
- 感染可能な細胞株等を用いた*in vitro*の試験系で定量評価

- 測定されたコピー数や力価が［用法及び用量又は使用方法］のベースになるため、開発段階から定量性能の担保が重要。

空カプシドの管理

空カプシドの割合が増えるとどうなる？

	フルカプシド	空カプシド
用法・用量（コピー数）	1.1×10^{14} vg/kg	?
比率	10	0
	8	2
	5	5

空カプシド率
- ➢ フルカプシドと空カプシドの比率（ratio）等で管理
- ➢ 超遠心分析（AUC）等で測定

- フルカプシドのコピー数が［用法及び用量又は使用方法］のベース。
  つまり、空カプシドが多くなればなるほど、
  - ➢ 効力を示すウイルス粒子の割合が減少。 ➡有効性に影響？
  - ➢ 投与時に曝露されるカプシド粒子の数が増加。➡安全性（免疫原性）に影響？
    - ✓ 可能な限り低減化することが望ましい。
    - ✓ 製法変更前後でratioが変わると同等性/同質性が説明できない可能性あり。

感染力価・力価試験（Potency）の管理

感染力価

- ウイルスベクターのinfectivityの指標
- 感染可能な細胞株等を用いた*in vitro*の試験系で定量評価

力価試験（Potency）

- ウイルスベクターの効力の指標
- 搭載タンパク質の発現量又は活性をウイルスベクターの作用機序を反映した*in vitro*又は*in vivo*の試験系で定量評価

- いずれもウイルスベクターの効力に関係する項目であり、開発段階から定量性能の担保が重要。

原薬・製剤の安定性

安定性の検討

① 原薬・製剤の長期保存試験
- 実保存条件（保管温度、容器）
- 申請製法の複数ロット、製剤はバイアルの各容量での検討。

② 製剤の使用時安定性試験
- 使用時の操作を模して検討。
- 投与完了までの上限時間

③ 製剤の輸送バリデーション・医療機関での保管方法の検討
- 温度設定
- 輸送容器
- 輸送時間（＋医療機関での保管期間）の上限

●製剤の保管温度、有効期間、医療機関での保管方法、投与完了までの上限時間等については、添付文書・マニュアル等による医療機関への適切な情報提供が必要。

製法変更前後の同等性/同質性評価

*In vivo*遺伝子治療製品の場合も、ICH Q5Eガイドラインを参照可能

「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）

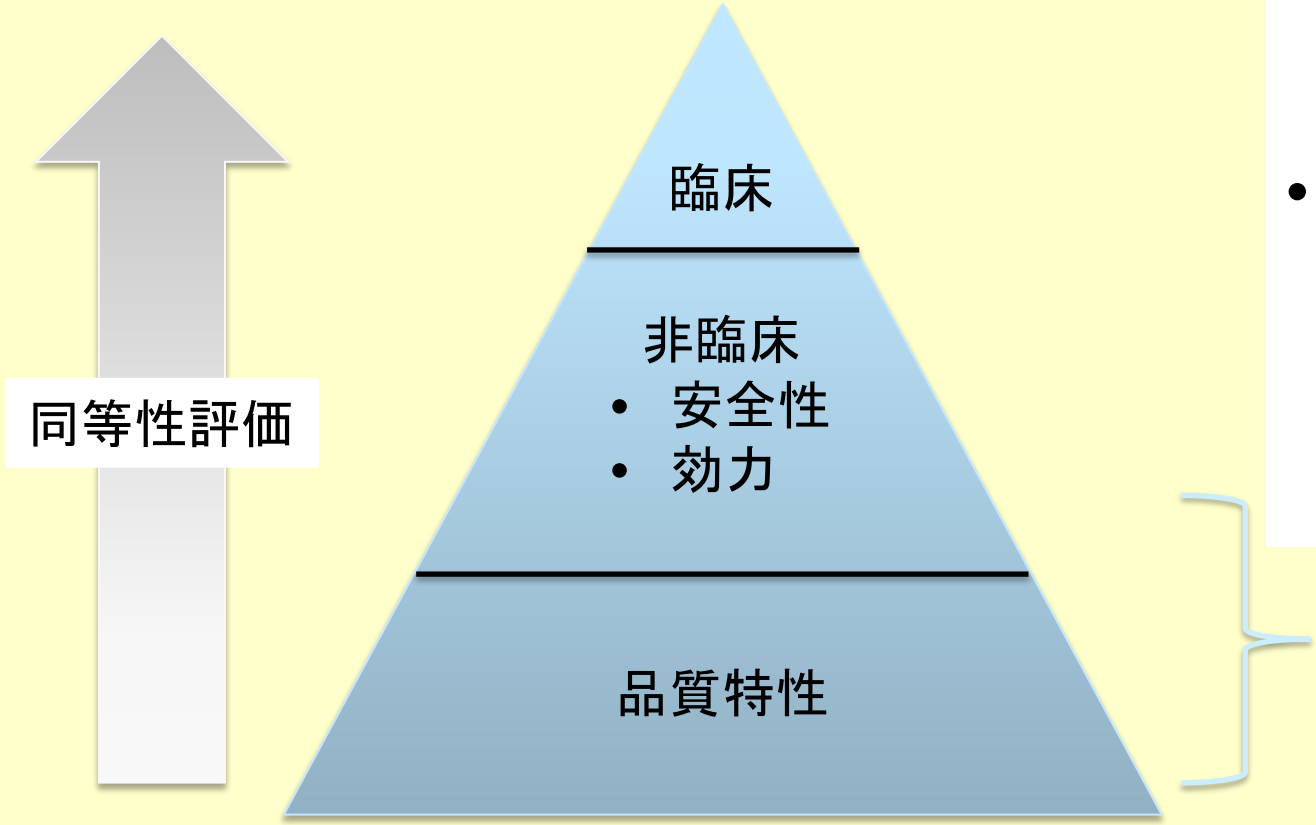
第3章 品質

6. プロセス評価／プロセスバリデーション

同等性／同質性評価は、「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）の製造工程の変更にともなう同等性／同質性評価について」（平成17年4月26日付け薬食審査発第0426001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）を参照し実施すること。

製法変更前後の同等性/同質性評価

ICH Q5Eガイドラインに示されている同等性/同質性評価の考え方



- まずは品質データ（規格試験成績/特性解析試験成績）から同等性の説明を試みる。
- 品質データからは同等性を示すことができない場合には、最終製品の安全性や有効性に影響がないことを非臨床試験や臨床試験を実施して確認する。

規格試験成績/
特性解析試験成績

同等性/同質性評価に関連して開発過程で留意すべき事項

製法変更前の製品や開発初期の製品の品質情報の不足

- 同等性評価のために追加で品質試験を実施しようとしてもサンプルが十分に残っていない…
- 開発初期の製品で使用した分析法が現在と異なる、又は比較可能でないデータであり、同等性評価に活用できない…
  - 同等性評価に必要となる分析法については可能な限り早い段階で確立しておくことが望ましい。
  - 比較可能なデータを確保できるよう、製造時に不足なく規格試験成績・特性解析試験成績を取得しておく。

開発後期の技術移管（治験製品製法から市販製法等）の困難さ

- 技術移管前後で同等性を説明できず、一度実施した臨床試験をやり直し、又は技術移管を再度検討し直し…
  - 製造プロセスにおける変動要因（重要工程はどこか、重要な工程パラメータは何か等）については可能な限り早い段階で把握しておくことが望ましい。

原薬等登録原簿（MF）制度とは

医薬品、医療機器及び再生医療等製品の承認審査において、申請者以外の者（MF登録者）が保有する製造方法等の審査に必要な情報を利用し、また、当該MF登録者の知的財産を保護することを目的とすると同時に、審査事務の効率化を図る制度。

○ 薬機法第80条の6に基づき、原薬等の製造業者が、保有する原薬に関する品質・製造方法等に係るデータ等の情報（いわゆるノウハウ）を審査当局に任意で登録。

○ 登録された情報は、承認申請時には、承認申請書及び添付資料に一部代わるものとして取扱われる。過去の審査において、審査済みのMFについては、治験実施時には、治験計画届書の添付資料に一部代わるものとして取扱われる。

（注意） MF登録にあたって、PMDAは、様式の不備等の確認は行いますが、**登録されたMFの内容に対する評価は、当該MFが引用された（最終）製品を利用した承認申請の時まで行いません。**したがって、**MFに登録されたからといって、PMDAが当該原薬等の品質や安全性等を保証したことにはならない**ことにご留意ください。

登録の対象・区分

- 再生医療等製品原材料としての登録の対象
  細胞、培地、培地添加物、細胞加工用資材等

  （原薬等登録原簿の利用に関する指針について

  （平成26年11月17日付薬食審査発1117第3号、薬食機参発1117第1号））

- 登録の区分（登録品目数は令和6年1月15日公示時点で合計4751品目）
  「その他」（417品目）
  培地／培地添加物（366品目）
  細胞加工用原材料等（17品目）
  細胞（5品目）

  （https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/master-files/0008.html）

登録を受けた原材料は、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の区分の別によらず、利用可能。

MF登録事項の開示に関する留意点

○ 製品の**安全性に直接関わる情報**は、製造に関連するものの情報も含め**製造販売業者等が把握しておくべき**情報です。

○ 登録された情報のうち、**審査等の際にその必要性を鑑みて製造販売業者等のMF利用者に対し開示を求める場合がある**こと、また、例えば、ある製品の製造に利用する目的で登録されたMFを別の製品で利用する場合に、使用目的や使用方法が異なると安全性に影響する情報の範囲が変わり、審査等において製造販売業者等に開示すべきとされる情報が異なる場合があることにご留意ください。

製造販売業者等が把握しておくべき情報の例：
- 細胞、培地成分等の生物由来原料基準の各要件への対応状況
- 製造工程中の細菌、真菌、ウイルス不活化／除去処理の方法
- ドナーに対して実施した試験
- 規格試験の結果

サマリー

■ 治験開始前に議論しておくべきポイント

- 原料・材料管理、品質管理戦略、安定性。
- RS戦略相談で治験計画届提出前に機構と議論する必要あり。

■ ウイルスベクター製品の審査上の論点・ポイント

- バイオ医薬品と類似した製造工程であるが、バイオ医薬品と同様のウイルスクリアランス工程の設定は難しいため、原料等でのウイルスリスク管理が重要。
- 含量、空カプシド、感染力価、力価試験（Potency）の管理は重要。

*In vivo*遺伝子治療製品の関連通知（参考）

- 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（ICH Q5Aガイドライン）

平成12年2月22日付け医薬審第329号

- 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）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析（ICH Q5Dガイドライン）

平成12年7月14日付け医薬審第873号

- 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）の製造工程の変更にともなう同等性/同質性評価（ICH Q5Eガイドライン）

平成17年4月26日付け薬食審査発第0426001号

- 生物由来原料基準

平成15年5月20日付け厚生労働省告示第210号

- 生物由来製品及び特定生物由来製品並びに指定再生医療等製品の指定に関する考え方について

平成26年11月5日付け薬食審査発1105第1号及び薬食機参発1105第2号

ご清聴ありがとうございました