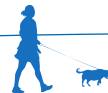


再生医療等製品に用いる 分析法開発に対する規制当局の考え方

医薬品医療機器総合機構(PMDA)
再生医療製品等審査部 西川 淳史

2026.3.20

第25回日本再生医療学会総会

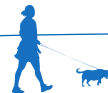


再生医療等製品に用いる 分析法開発に対する規制当局の考え方

医薬品医療機器総合機構(PMDA)
再生医療製品等審査部 西川 淳史

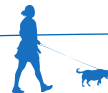
筆頭演者は、過去1年間(1月~12月)において、
本演題の発表に関して開示すべきCOIはありません。

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。



本日の内容

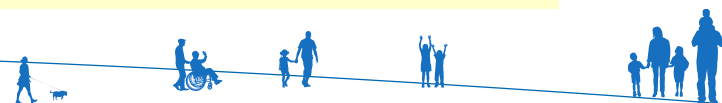
- 細胞加工製品/遺伝子治療用製品の品質特性・規格設定
- 規格設定上の留意点
 - ✓ 無菌性等に係る試験
 - ✓ 力価試験
- 分析法バリデーション・システム適合性



細胞加工製品の品質特性・規格設定

カテゴリー	試験項目の例 (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	ウイルス(外来性ウイルス、増殖性ウイルス、遺伝子組換えウイルス)、マイコプラズマ、エンドトキシン、無菌等
力価試験、効能試験、 力学的適合性	目的タンパク質の発現、生理活性物質の分泌能、分化能、細胞表現型、細胞増殖能、細胞傷害活性、耐久性等
含量	細胞数、細胞生存率等

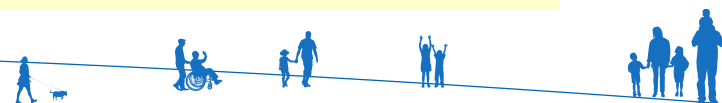
- 有効性及び安全性に関係のある品質特性が重要品質特性になりえるが、品目ごとにどのような品質特性が該当するのか、議論が必要。



遺伝子治療製品の品質特性・規格設定

カテゴリー	試験項目の例 (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、制限酵素マッピング、全塩基配列 等
ベクターの純度試験	粒子サイズや構造に関する試験等 非感染性粒子(目的遺伝子を含まないウイルス粒子)等
製造工程由来不純物	製造工程由来物質(培地添加物等)、宿主由来タンパク質、 宿主由来DNA等
安全性	外来性ウイルス、増殖性ウイルス、エンドトキシン、無菌等
力価試験	感染力価、発現産物の生物活性等
含量	ウイルス粒子数等
その他	浸透圧、pH、不溶性微粒子、不溶性異物等

- 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、ベクターの特性と最終製品のコンセプトを踏まえた議論が必要



無菌性等に係る試験について①

有効期間が極めて短い細胞加工製品の品質確保の課題

- 細胞加工製品の中には、凍結保存が不可能であり、長期の保存が困難である製品も存在すると考えられる。
- 一方、安全性に係る規格試験(無菌試験等)については、試験に時間を要するために、最終製品の有効期間内に結果を得られない(例:無菌性が不明)可能性もある。

その場合には・・・

- 可能な限り最終製品の汚染を反映する工程品を用いた工程内管理試験として、迅速無菌試験法を実施し最終製品の出荷時又は患者への投与時までに無菌性が判断できる試験結果を得ることを検討すること。
- 出荷判定に用いる工程内管理試験による無菌試験以降の製造工程で生じる汚染のリスクを低減するための方策(アイソレーターを導入する可能性、製造に用いる原材料における無菌性の担保等)についてもあわせて検討すること。

無菌性等に係る試験について②

試験結果が得られるまでに時間を要する試験

1. 無菌試験 (JP4.06、USP<71>、EP2.6.1)
2. マイコプラズマ否定試験 (A.培養法、B.指標細胞を用いたDNA染色法) (JP参考情報、USP<63>、EP2.6.7)



代替法として、

1. 無菌試験
 - 迅速無菌試験法
2. マイコプラズマ否定試験 (A法、B法)
 - C.核酸増幅法 (NAT)

ただし、いずれの選択をする場合にも、適切なバリデーションを実施することが必要。



力価試験 (Potency) の設定①

- 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観点から、いくつかに分類することは可能。
- 治療への適用を考えた際、細胞の生物活性としては、「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。
- 遺伝子治療用製品についても、そのベクターの発揮する性能とは何かを考えた上で、力価試験を設定。

- ・ 成熟した細胞での生理機能
- ・ 物理的構造的な機能

Function

- ・ 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态をmodulationするもの
- ・ 免疫調整能、分化能

Potency

Response

Potential

- ・ 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



力価試験 (Potency) の設定②

試験選択にあたり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「**製品の有効性の保証**」
- 有効性に関連する生理学的なResponseやFunctionのうちどの側面を測る試験方法が最善の管理につながるのか
- 技術的な問題／規格試験としての適格性

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「**試験成立要件やシステム適合条件**」の設定

分析法バリデーション①

分析法バリデーションの実施項目

(参考) ICH Q2(R2): 分析法バリデーションに関するガイドライン

		確認試験	定量試験	限度試験
特異性		○	○	○
範囲	レスポンス(直線性)		○	
	検出限界		△	○
	定量限界		○	
真度			○	
精度	並行精度		○	
	室内再現精度		○	

分析法バリデーション②

分析法バリデーションの実施方法

(参考) ICH Q2(R2): 分析法バリデーションに関するガイドライン

	実施方法(例)
真度	<ul style="list-style-type: none">報告値範囲を含む3濃度について、分析法の全操作を各濃度3回ずつ繰り返して測定
並行精度	<ul style="list-style-type: none">報告値範囲を含む濃度について、分析法の全操作を少なくとも9回繰り返して測定試験濃度の100%に相当する濃度で、分析法の全操作を少なくとも6回繰り返して測定
室内再現精度	<ul style="list-style-type: none">試験日、試験者など変えて6条件の検討
特異性	<ul style="list-style-type: none">分析対象物を含む試料と含まない試料分析対象物を含む試料と構造的に類似する物質を含む試料

システム適合性

システム適合性試験

(参考)日本薬局方 参考情報G1. システム適合性

- ▶ ある試験を行うとき、試験を行う施設の分析システムを使って当該試験法が目的に適う試験結果を与えることをあらかじめ検証することが必要
- ▶ 分析システムの稼働状態を日常的に確認する試験としてシステム適合性の試験を行うことが必要

具体的には、

検出の確認: 限度値レベルでのレスポンスの確認

システムの性能: 試験対象物質を特異的に分析しうることの確認

システムの再現性: 繰り返し測定におけるばらつきの程度の確認

適合条件の設定は、分析法バリデーションの結果を踏まえて設定する。

分析法バリデーション・システム適合性の例①

試料中の成分定量

(例)最終製品中の製造工程由来物質(血清由来アルブミン等)をELISAで定量

分析法バリデーション実施時のポイント

- ▶ 真度、併行精度、室内再現精度、レスポンスの検証は、あらかじめ濃度が既知の標準物質等を用いて得られた結果から判断
(使用するキットの製造元において実施された分析法バリデーションの結果を利用可能であれば、それでも受入れ可能なケースあり)
- ▶ 場合によっては、特異性の検証として、培地成分等が試験系を阻害しないこと示す検証結果(例えば、培地に標準物質を添加したサンプルで阻害が認められないことを確認する等の評価結果)が必要となることも。

分析法バリデーション結果を踏まえたシステム適合性試験の設定

- ▶ 得られる検量線に対する適合基準や濃度が既知の標準物質を用いた回収率等の基準を含めたシステム適合性の基準を設定
 - 検量線作成用標準溶液系列を用いて作成された検量線の相関係数
 - 適切な濃度の検体で繰り返し測定した際の相対標準偏差

分析法バリデーション・システム適合性の例②

マイコプラズマ否定試験(NAT)

分析法バリデーション実施時のポイント

(詳細は、日本薬局方 参考情報G3. 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に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験)

- ▶ JP18に記載のマイコプラズマ7菌種全てについて、10 CFU/mLを検出可能であることを示す必要がある(各菌種について、n=24等で実施)。
(使用するキットの製造元において実施された分析法バリデーションの結果を利用可能であれば、それでも受入れ可能)
- ▶ 加えて、培地成分等が試験系を阻害しないこと示す検証結果が必要となる(各菌種について、n=3等で実施)。

分析法バリデーション結果を踏まえたシステム適合性試験の設定

- ▶ Positive Control、Negative Controlの結果を含めたシステム適合性の基準を設定
 - N回測定したうち、何回陽性であった場合に陽性と判断するか
 - リアルタイムPCRの場合、少なくともPositive ControlのCt値の範囲を規定

分析法バリデーションの実施時期

■ 開発段階での分析法バリデーションはどこまで必要？

- 定量試験・純度試験
 - ✓ フルバリデーションの実施はできなくとも、定量性能の担保ができる程度のバリデーションデータは取得する必要あり。
- 限度試験
 - ✓ 無菌性等に係る試験（迅速無菌試験法、NATによるマイコプラズマ否定試験）については、安全性に係る試験項目であることから感度の検証は必須。
- 後々困らないために。。
 - ✓ どんなシーズでも、将来的に製法変更や技術移管に伴う製造所変更が行われる可能性は高い。
 - ✓ 開発段階の変更前製法ロットの品質特性データが分析性能の確かな試験方法で取得されていないと、品質の同等性/同質性評価が困難になる可能性あり。

■ 分析法開発における留意事項

• 細胞加工製品/遺伝子治療用製品の規格設定

✓ モダリティごとに重要な品質特性が何か検討し規格を設定。

• 規格設定上の留意点

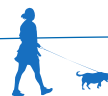
✓ 有効期間が極めて短い製品については、無菌性等に係る試験の設定に工夫が必要。迅速試験法の採用も積極的に検討すべき。

✓ 力価試験に求められているのは「製品の有効性の保証」。MOAに関連した「試験原理」の採用を検討すべき。

• 分析法バリデーション・システム適合性

✓ 基本的な考え方は医薬品と同様。ICH Q2ガイドラインを参考に。

✓ システム適合性試験は分析法バリデーションの結果を踏まえて設定。



ご清聴ありがとうございました

