

7 Aug 2025 令和7年度 国立衛研シンポジウム
「みらいの医薬品・医療機器の品質をどう“はかる”か？」



遺伝子治療用製品の品質評価に関する取り組み

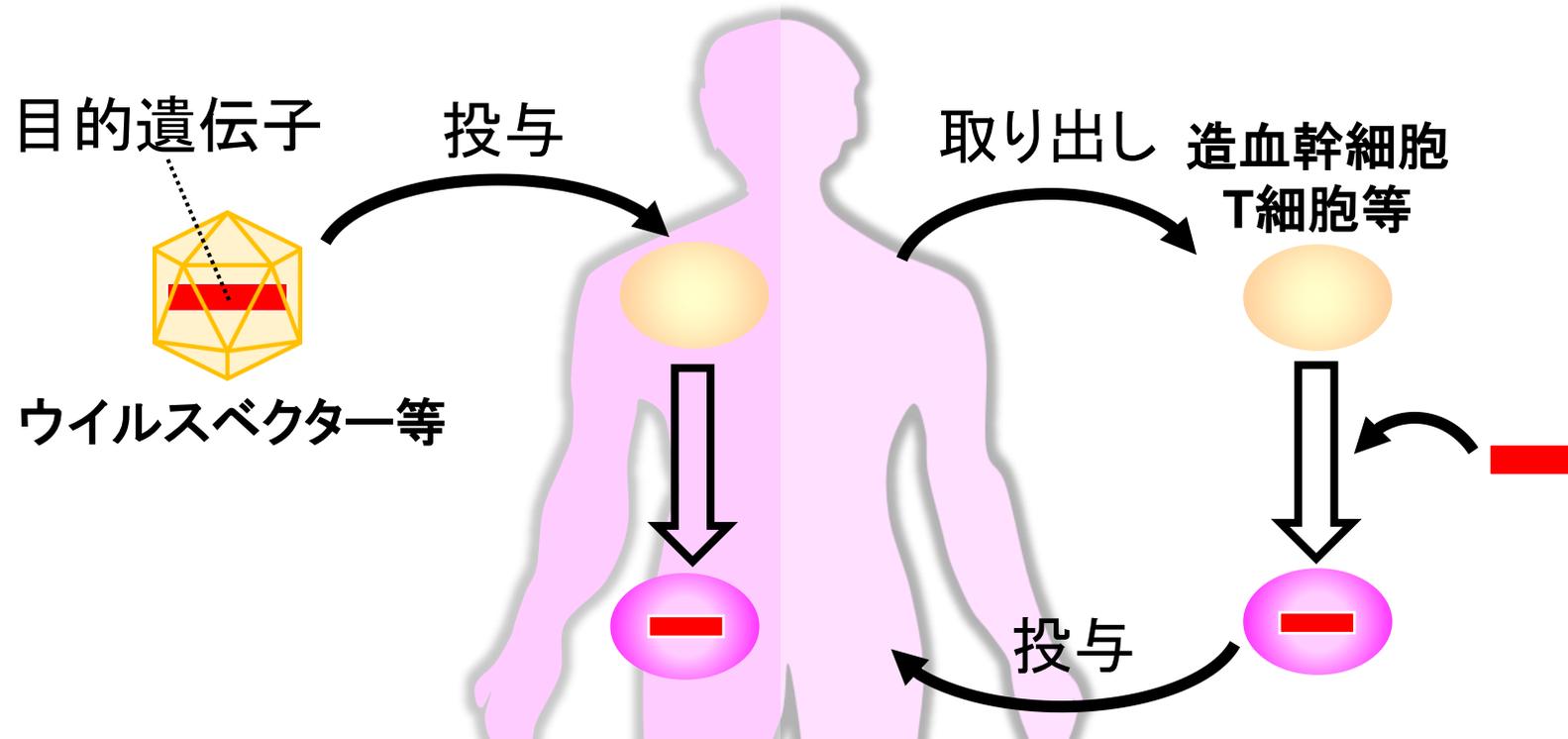
国立医薬品食品衛生研究所・遺伝子医薬部

山本武範

遺伝子治療

「遺伝子治療」とは、遺伝子を患者の体内に導入し、その遺伝子の働きにより疾病の治療または予防を図る治療法をいう。

遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成6年厚生省告示第23号)



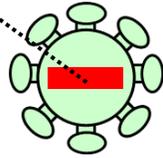
遺伝子治療製品

in vivo 遺伝子治療

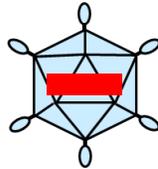
◆ ウイルスベクター

(例) 目的遺伝子

レトロウイルス
レンチウイルス



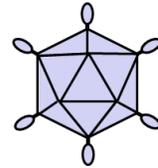
アデノウイルス



アデノ随伴ウイルス
(AAV)



◆ 腫瘍溶解性 ウイルス



◆ プラスミドベクター



◆ タンパク質(ゲノム編集) mRNA

ex vivo 遺伝子治療

投与

取り出し

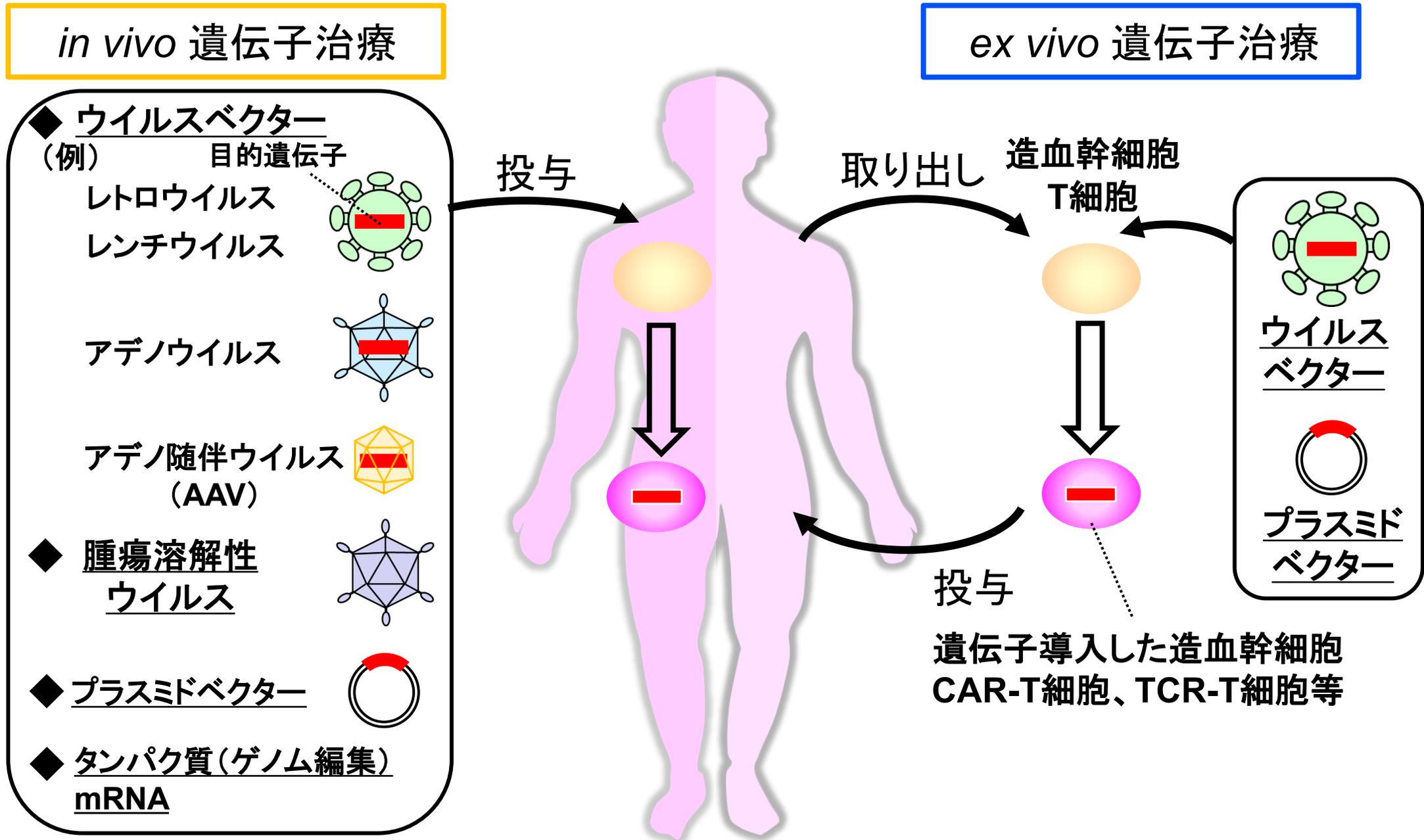
造血幹細胞
T細胞

投与

遺伝子導入した造血幹細胞
CAR-T細胞、TCR-T細胞等

ウイルス
ベクター

プラスミド
ベクター



「みらいの医薬品・医療機器の品質をどう“はかる”か？」

▶ 遺伝子治療製品

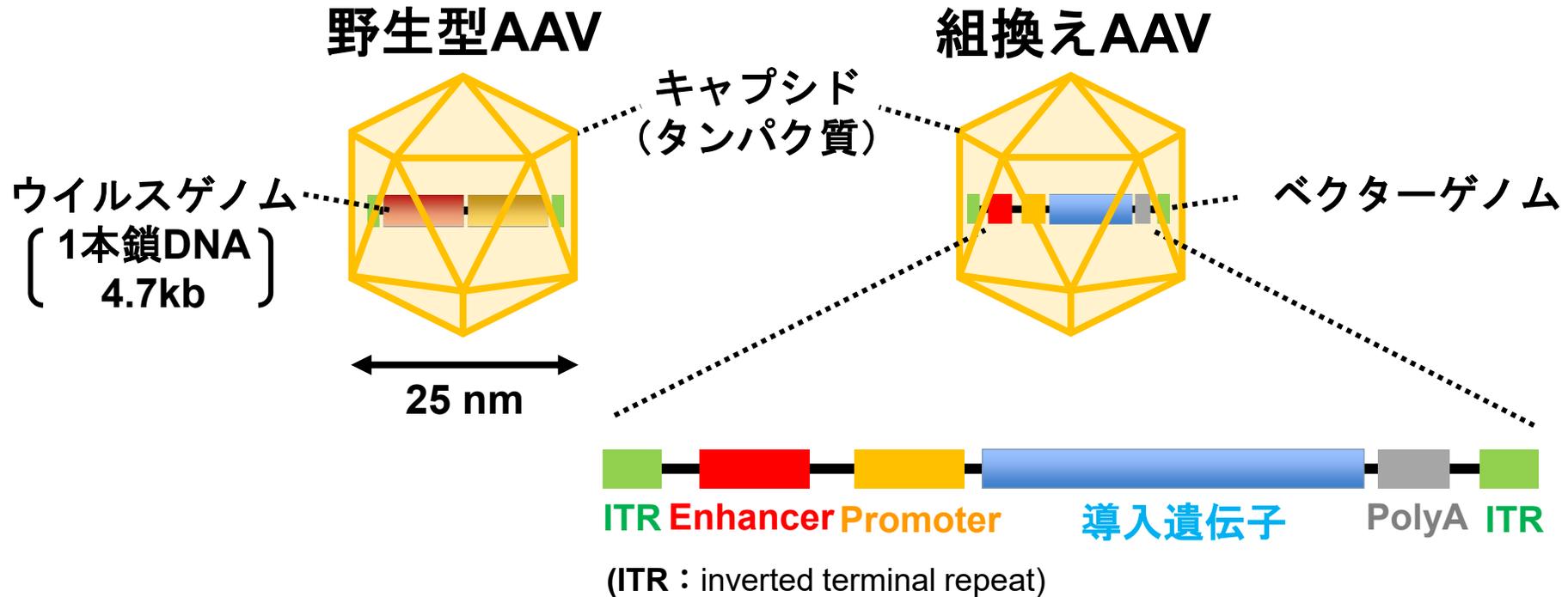
✓ 「AAVベクター製品」の品質をどう“はかる”か？

✓ 「mRNA医薬」の品質をどう“はかる”か？

日米欧で承認されたin vivo遺伝子治療製品(2025年7月時点)

販売名 (国際一般名/日本一般名)	販売企業	適応	ベクター	導入遺伝子	投与法	承認国・年
Glybera (alipogene tiparvovec)	UniQure	リポ蛋白リパーゼ(LPL) 欠損症	AAV1	LPL	筋肉内	欧州・2012 ^{*5}
Imlygic (talimogene laherparepvec)	Amgen	悪性黒色腫	腫瘍溶解性HSV1 (ICP34.5, ICP47欠損)	GM-CSF	腫瘍内	米国・2015 欧州・2015
Luxturna/ルクスターナ (voretigene neparvovec/ ホレチゲンネパルベク)	Spark Therapeutics (米国)/Novartis	両アレル性RPE65変異遺伝 性網膜ジストロフィー	AAV2	RPE65	網膜下	米国・2017 欧州・2018 日本・2023
コラテジェン (ベパルミゲンベプラスミド)	アンジェス/田辺三菱	慢性動脈閉塞症 (潰瘍の改善)	プラスミド	HGF	筋肉内	日本・2019 ^{*5}
Zolgensma/ゾルゲンスマ (onasemnogene abeparvovec/ オナセムゲンアベパルベク)	Novartis	脊髄性筋萎縮症	AAV9	SMN1	静脈内	米国・2019 欧州・2020 日本・2020
デリタクト (teserpaturev/テセルパツブ)	第一三共	悪性神経膠腫	腫瘍溶解性HSV1 (γ34.5, ICP6, α47欠損)	LacZ	腫瘍内	日本・2021 ^{*4}
Upstaza (EU)/Kebilidi (US) (eladocagene exuparvovec)	PTC Therapeutics	芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC)欠損症	AAV2	AADC	脳内	欧州・2022 米国・2024 ^{*1}
Roctavian (valoctocogene roxaparvovec)	BioMarin	血友病A	AAV5	第Ⅷ因子 (Bドメイン除去)	静脈内	欧州・2022 ^{*2} 米国・2023
Hemgenix (etranacogene dezaparvovec)	CSL Behring	血友病B	AAV5	第Ⅸ因子 (Padua変異,R338L)	静脈内	米国・2022 欧州・2023 ^{*3}
Adstiladrin (nadofaragene firadenovec)	FKD Therapies	筋層非浸潤性膀胱がん	アデノウイルス5型	IFNα-2b	膀胱内	米国・2022
Vyjuvek (beremagene geperpavec)	Krystal Biotech	栄養障害型表皮水疱症	非増殖性HSV1	COL7A1	経皮	米国・2023 欧州・2025
Elevidys/エレビジス (delandistrogene moxeparvovec/ デランジストロゲンモキセパルベク)	Sarepta Therapeutics	デュシェンヌ型筋ジストロ フィー	AAVrh74	マイクロジストロフィン	静脈内	米国・2024 ^{*2} 日本・2025 ^{*4}
Beqvez (US)/Durveqtix (EU) (fidanacogene elaparvovec)	Pfizer	血友病B	AAV-Spark100	第Ⅸ因子 (Padua変異,R338L)	静脈内	カナダ・2024 ^{*5} 米国・2024 ^{*5} 欧州・2024 ^{*3,5}

アデノ随伴ウイルスベクター (Adeno-associated virus (AAV) vector)



- 他のウイルスベクターと比べて**病原性が低い**
- 染色体に組み込まれなくても**長期間の遺伝子発現**が可能
- **非分裂細胞**（神経細胞等）にも**遺伝子導入**が可能

承認申請中・第3相臨床試験段階にある主なAAVベクター製品

開発コード等	開発者	ベクター	標的	投与経路	導入遺伝子	対象疾患
Melpida, AAV9/AP4M1	Elpida Therapeutics	AAV9	脳	髄腔内	AP4M1	遺伝性痙性対麻痺 (SPG50)
SRP-9003 (bidridistrogene)	Sarepta Therapeutics	AAVrh74	筋肉	静脈内	SGCB	肢帯型筋ジストロフィー
Lumevoq, GS010	GenSight	AAV2	眼	硝子体内	ND4	レーベル遺伝性視神経症
AGTC-501	Applied Genetic Technologies	AAV2tYF	眼	網膜下	RPGR	X連鎖性網膜色素変性症
PF-06939926	Pfizer	AAV9	筋肉	静脈内	mini-dystrophin	デュシェンヌ型筋ジストロフィー
PF-07055480, SB-525	Pfizer	AAV6	肝臓	静脈内	F8	血友病A
RGX-121	Regenxbio	AAV9	脳	大槽内	IDS	ムコ多糖症II型
RGX-314	Regenxbio	AAV8	眼	網膜下	anti-VEGF Fab	滲出型加齢黄斑変性
AAV5-RPGR	MeiraGTx	AAV5	眼	網膜下	RPGR ORF15	X連鎖網膜色素変性症
UX111, ABO-102	Ultragenyx	AAV9	全身	静脈内	SGSH	ムコ多糖症 IIIA型
DTX301	Ultragenyx	AAV8	肝臓	静脈内	OTC	オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症
DTX401	Ultragenyx	AAV8	肝臓	静脈内	G6Pase	グルコース-6-ホスファターゼ欠損症
UX701	Ultragenyx	AAV9	肝臓	静脈内	ATB7B	ウィルソン病
SPK-8011	Spark Therapeutics	AAV-Spark200	肝臓	静脈内	F8	血友病A
GS-100	Grace Science	AAV9	脳	脳室内	NGLY1	NGLY1欠損症
OCU400, AAV-NR2E3	Ocugen	AAV5	眼	網膜下	NR2E3	網膜色素変性症
MCO-010	Nanoscope Therapeutics	AAV2	眼	硝子体内	MCO	網膜色素変性症 スタルガルト病
AT132	Astellas	AAV8	肝臓	静脈内	MTM1	X連鎖性ミオチューブラーミオパチー

遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針

薬生機審発0709第2号

令和元年7月9日

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長

(公 印 省 略)

遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について

遺伝子治療の目的に使用される医薬品（治験薬を含む。以下「遺伝子治療用医薬品」という。）については、「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について」（平成25年7月1日付け薬食審査発0701第4号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知。以下「旧課長通知」という。）において、品質及び安全性確保のために必要な基本的要件として「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」（以下「旧指針」という。）を定めているところです。

AAVベクターの製造・品質に関するリフレクションペーパー

<https://www.pmda.go.jp/files/000221591.pdf>

目次

1. 序
2. 製造方法（指針第3章製造方法に該当）
 - 2-1. 遺伝子発現構成体（指針第3章製造方法 1. 遺伝子発現構成体に該当）
 - 2-1-1. 遺伝子発現構成体の構造
 - 2-1-2. 目的遺伝子の由来、構造及び機能
 - 2-2. 遺伝子導入方法及びベクターの特性（指針第3章製造方法 2. 遺伝子導入方法及びベクターの特性に該当）
 - 2-2-1. ウイルスベクターの構造
 - 2-2-2. ウイルスベクターの由来及び性質
 - 2-2-3. ウイルスベクターの製造に用いる原料及び製造方法
 - 2-2-3-1. ウイルスを利用しない製造システム
 - 2-2-3-1-1. 複数のプラスミドのトランスフェクション
 - 2-2-3-1-2. パッケージング細胞株を用いる方法
 - 2-2-3-1-3. パッケージング細胞、生産細胞
 - 2-2-3-2. ウイルス利用製造システム
 - 2-2-4. ウイルスベクターの製造工程と工程管理（標準作業手順書(SOP)における注意点)

3. 品質管理（指針第4章品質管理に該当）
 - 3-1. ベクターの特性解析及び品質試験（指針第4章品質管理 (1)ベクターの特性解析及び品質試験に該当）
 - 3-1-1. 精製段階（中間製品）での特性解析・感染性因子に関する試験
 - 3-1-2. 最終製品の特性解析・感染性因子に関する試験
 - 3-1-3. 参照品
 - 3-2. 製品化（指針第4章品質管理 2. 製品化に該当）
 - 3-2-1. 表示

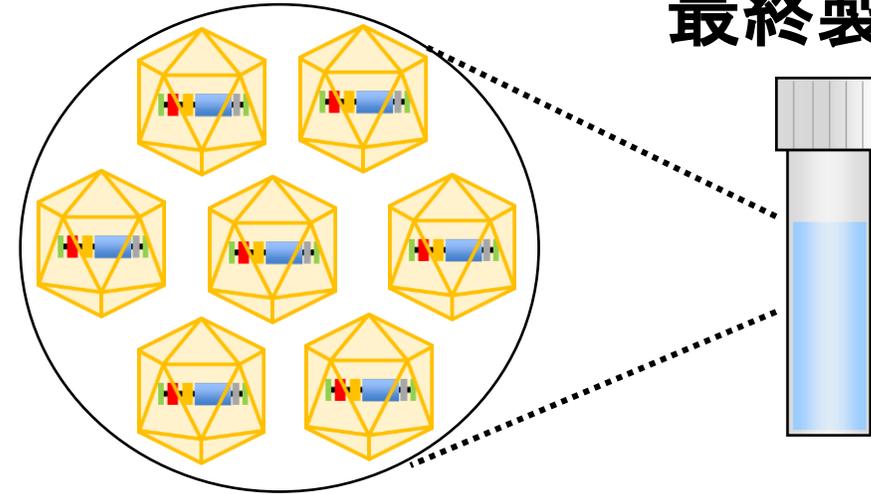
指針に記載された品質試験項目について、当時のAAVベクターの製造や品質管理の現状と欧州のAAVベクターに関するリフレクションペーパーや欧米の薬局方を参考に、AAVベクターに特化して具体的な品質分析手法が挙げられている。

AAVベクター製品の品質をどう“はかる”か？

「AAVベクターの含量」

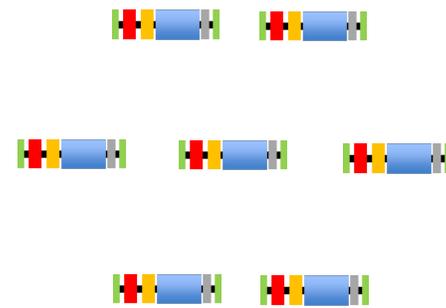
AAVベクター
最終製剤

AAVベクター数



ベクターゲノム数

(Vector genome: **vg**)



1 ml

ゲノムタイター (**vg/ml**)

「ゾルゲンスマ点滴静注に関する資料」

https://www.pmda.go.jp/regenerative_medicines/2020/R20200407001/300242000_30200FZX00001_B100_3.pdf

2.2 用法及び用量又は使用方法（案），及び用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

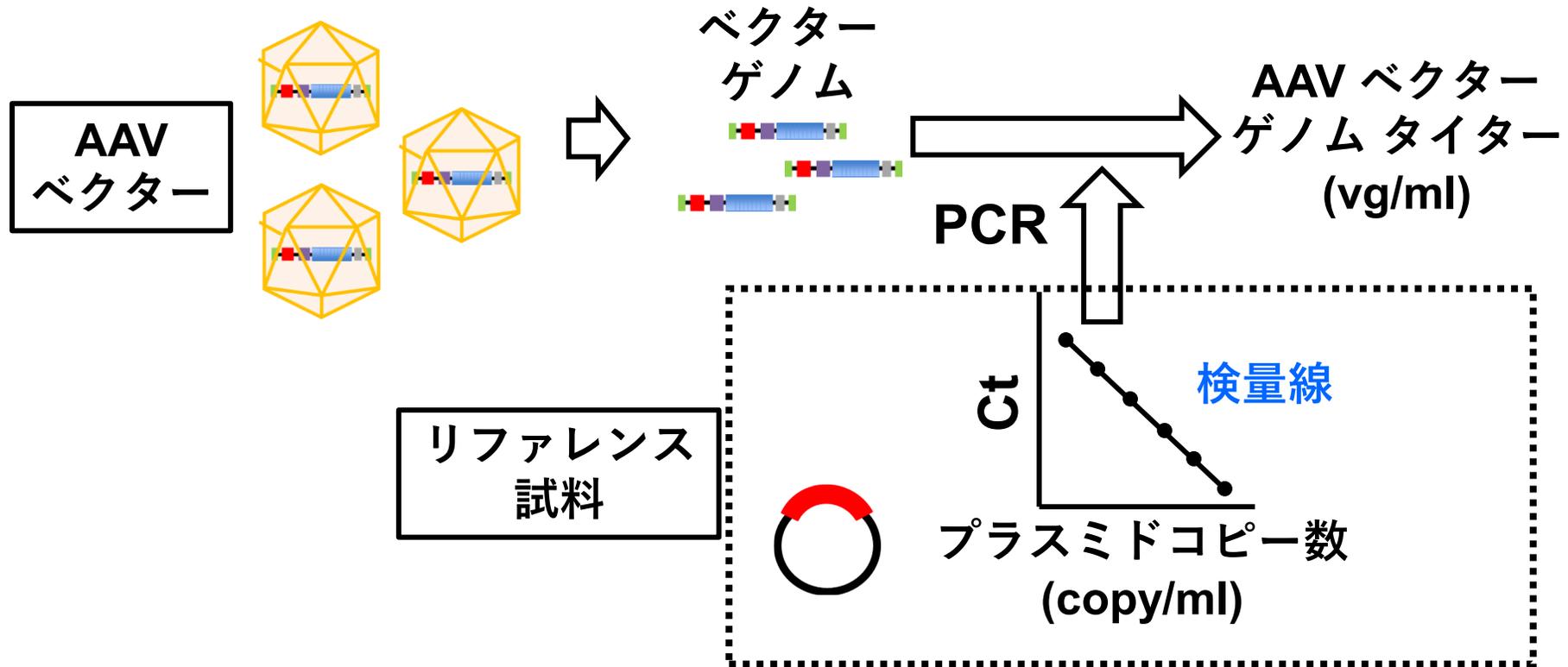
本品の用法及び用量又は使用方法は I 型 SMA 患者を対象とした CL-101 試験を基に設定した (CTD2.7.6-CL-101 試験)。

(中略)

CL-101 試験のコホート 2 の用量は、初期開発段階の定量ポリメラーゼ連鎖反応 (qPCR) アッセイによる測定では 2.0×10^{14} vg/kg であった。しかしながら、より正確なドロプレットデジタルポリメラーゼ連鎖反応 (ddPCR) 法によって、その後 1.1×10^{14} vg/kg と確認された (CTD2.5 第 1.1.1.2 項)。

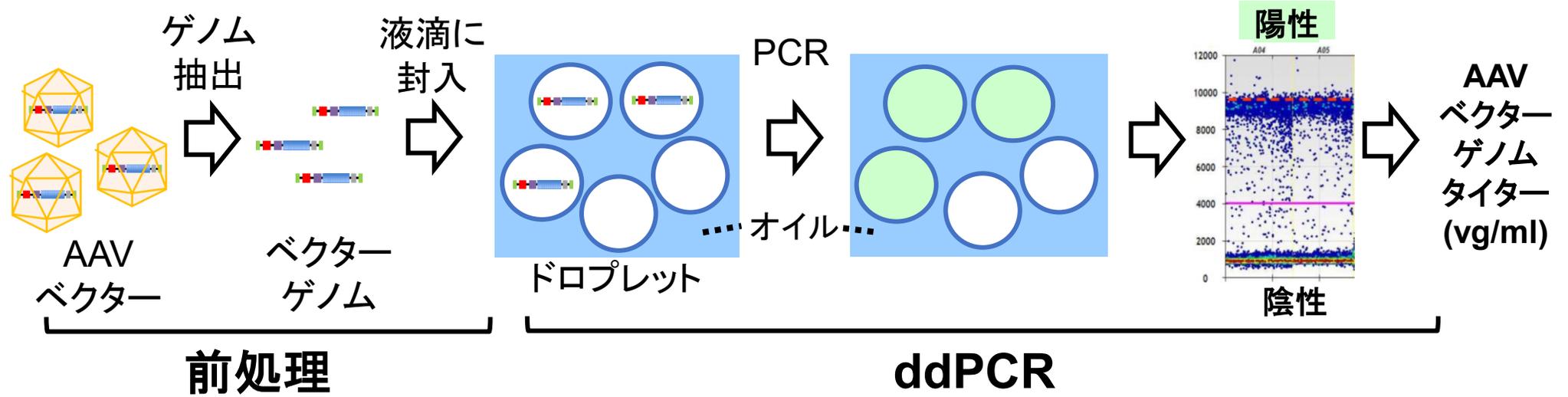
✓ 臨床試験の用法用量設定にデジタルPCRが用いられている

定量PCR (qPCR) によるAAVベクターの含量測定



- ✓ qPCRによるAAVベクターのゲノムタイター測定にはリファレンス試料を用いた検量線が必要。

ドロプレットデジタルPCR (ddPCR) による AAV ベクターの含量測定



ポアソン分布

$$-\ln \left(\text{陰性ドロプレットの割合} \right)$$

1ドロプレット内の平均コピー数

ドロプレットの体積

ゲノムタイター (vg/ml)

ddPCR測定
の特性

- ・コピー数の絶対定量が可能。
- ・広範なコピー数域について安定的な測定が可能。
- ・阻害物質が測定に与える影響が小さい。

「みらいの医薬品・医療機器の品質をどう“はかる”か？」

→ 遺伝子治療製品

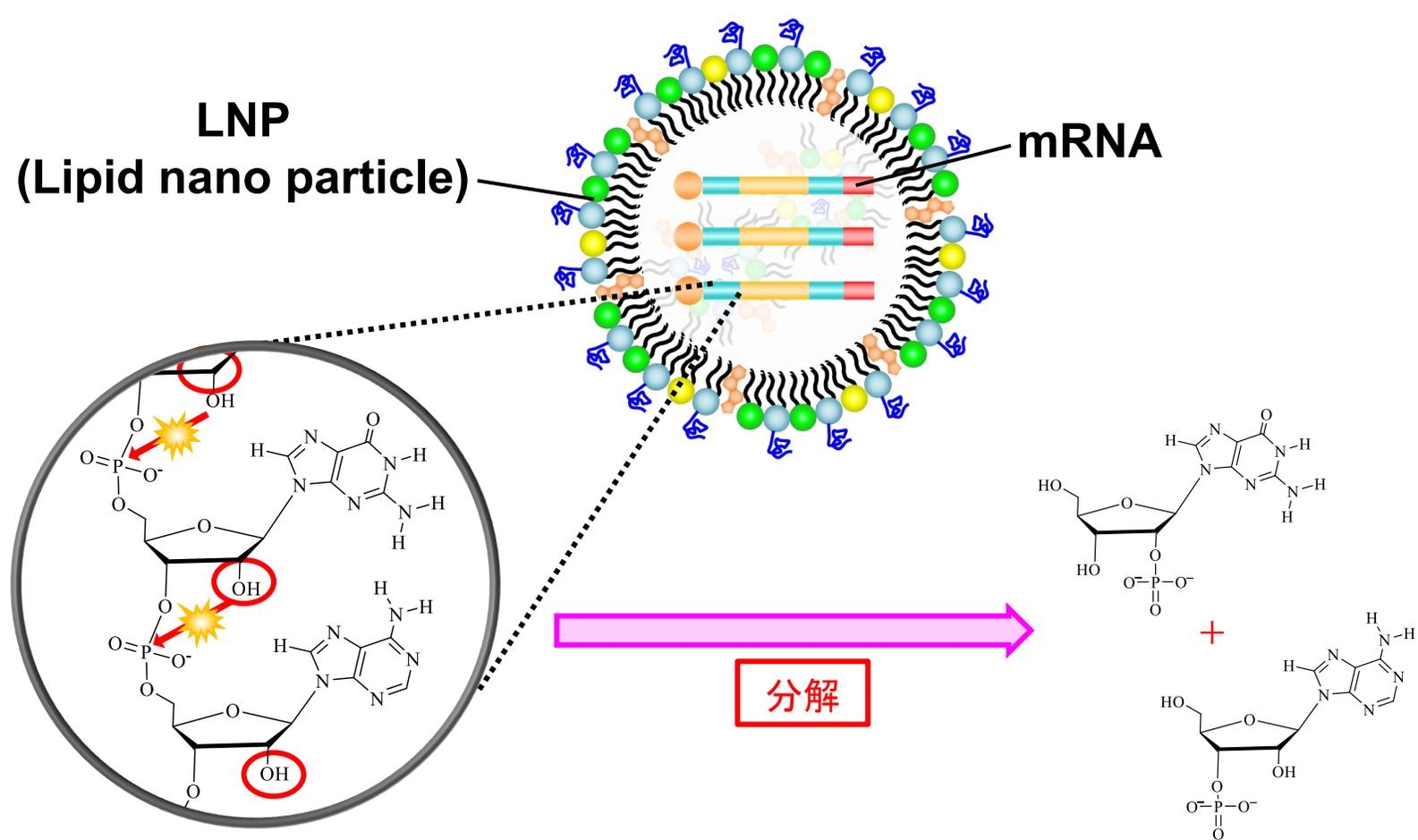
- ✓ in vivo遺伝子治療製品の開発動向
- ✓ AAVベクター製品の品質をどう“はかる”か？
- ✓ mRNA医薬品の品質をどう“はかる”か？

mRNA医薬の構造

原薬



製剤



mRNA医薬の臨床開発品目数 = 165品目 (既承認品目を含む, 2025年7月時点)

分類	感染症予防用 mRNAワクチン	がん治療用 mRNAワクチン	疾患治療用 mRNA医薬
目的	予防	治療	治療
規制上の分類	医薬品	遺伝子治療用製品 (再生医療等製品)	遺伝子治療用製品 (再生医療等製品)
作用機序	免疫原性 (液性免疫・細胞性免疫)	免疫原性 (液性免疫・細胞性免疫)	発現タンパク質の機能による作用
臨床開発品目数	COVID-19: 70 COVID-19以外: 60	23	13

開発企業/ 共同開発企業(機関)	開発コード/ 商品名/ 一般名	mRNAコードタンパク質	対象疾患/ 対象ウイルス	開発段階
Pfizer/ BioNTech	BNT162b2/ コミナティ	SARS-CoV-2 スパイクタンパク質(起源株) (起源株 + Omicron BA.1株) (起源株 + Omicron BA.4/5 株) (Omicron XBB.1.5株) (Omicron JN.1株)	COVID-19	承認
	トジナメラン			一変
	トジナメラン + リルトジナメラン			一変
	トジナメラン + ファムトジナメラン			一変
Moderna	ラクストジナメラン	SARS-CoV-2 スパイクタンパク質(起源株) (起源株 + Omicron 株 BA.1株) (起源株 + Omicron BA.4/5 株) (Omicron XBB.1.5株) (Omicron JN.1株)	COVID-19	一変
	Unnamed			一変
	mRNA-1273/ スパイクバックス			承認
	エラソメラン			一変
	エラソメラン + イムエラソメラン			一変
Daiichi Sankyo	エラソメラン + ダベソメラン	SARS-CoV-2 スパイクタンパク質(RBDFメイン) (起源株) (Omicron XBB.1.5株) (Omicron BA.4/5株)	COVID-19	承認
	アンデュソメラン			一変
	Unnamed			一変
	DS-5670/ ダイチロナ			一変
国立医薬品食品衛生研究所・遺伝子医薬部HPより一部抜粋	ウフレメラン			P3
	ベムレメラン			一変
	テダ...			

mRNA医薬の品質評価に関連する文書

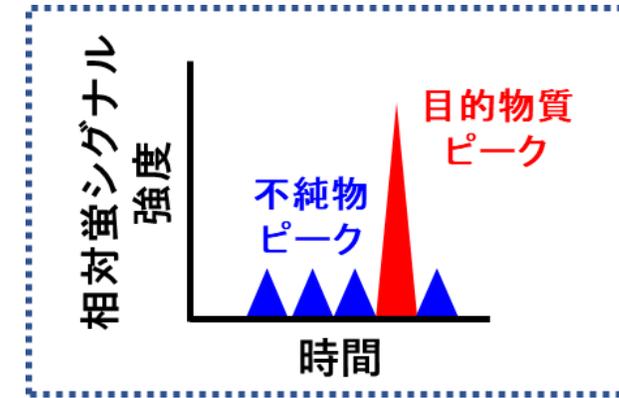
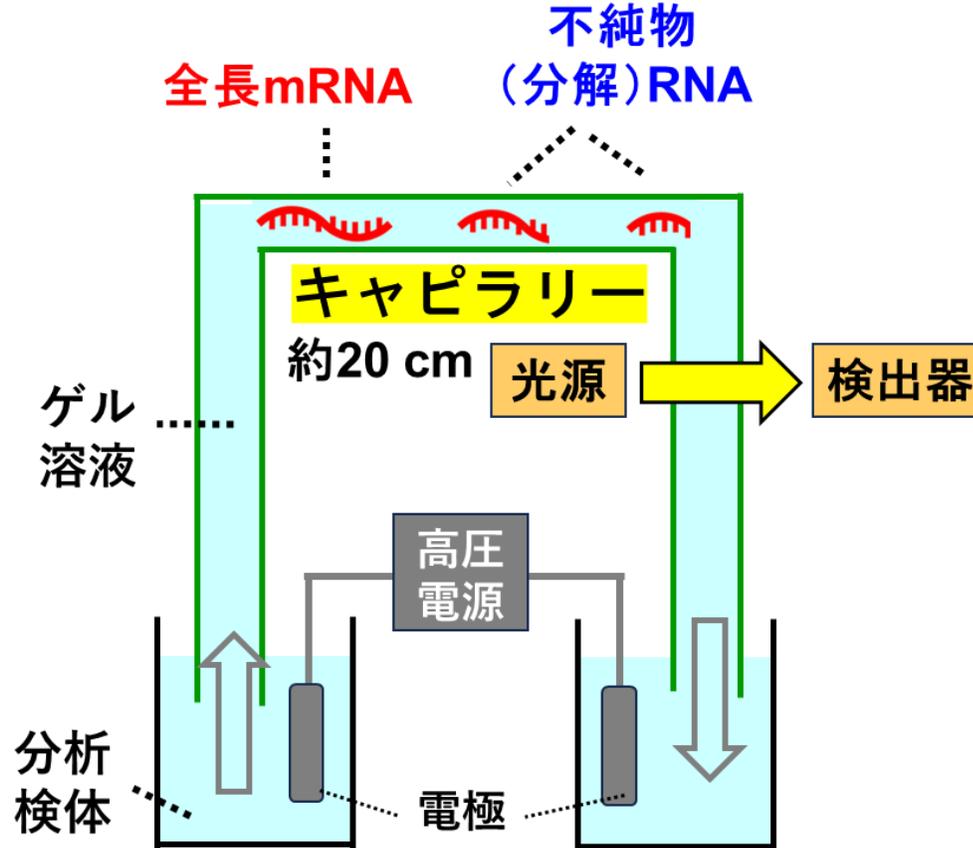
- ✓ mRNA医薬の品質評価に関しては、mRNAワクチンの品質評価に言及した文書が複数公開されており、**提示された評価項目の共通性は高い。**
- ✓ **ひとつの評価項目について、複数の評価手法**が考えられるケースがある。
- ✓ 現状では、**各評価手法・分析機器（どう“はかる”か？）**について十分な検討が行われていない。

モデルmRNA/モデル不純物(類縁物質)を用いて、各評価手法について実験的検証を行い、各評価手法の特徴ならびに留意点を明確化する。

キャピラリーゲル電気泳動を用いたRNAの分析



PA800 Plus
(SCIEX社)



$$\frac{\text{▲ (面積)}}{\text{▲ + ▲}} \times 100 = \text{全長mRNA 含有率(\%)}$$

- ✓ 不純物を分離するための分析条件の最適化が重要となる
- ✓ mRNAの分離に関わる分析パラメータは整理されていない
- ✓ キャピラリーゲル電気泳動による評価限界は不明である

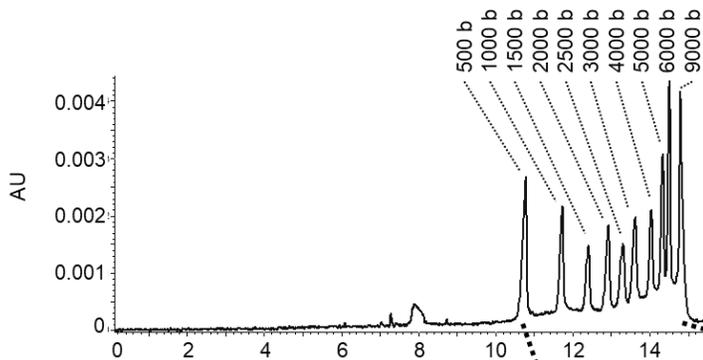
ゲル濃度が分離能に与える影響

UV検出

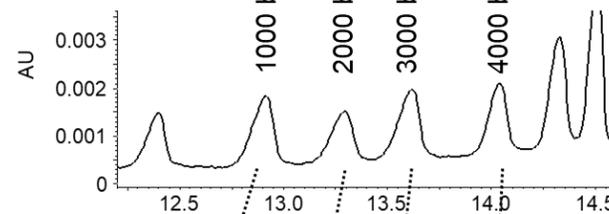
RNAサイズマーカー

PVP:
Polyvinylpyrrolidone

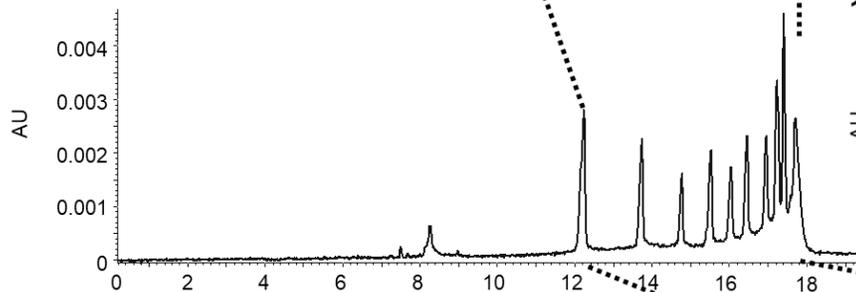
1.0% PVP



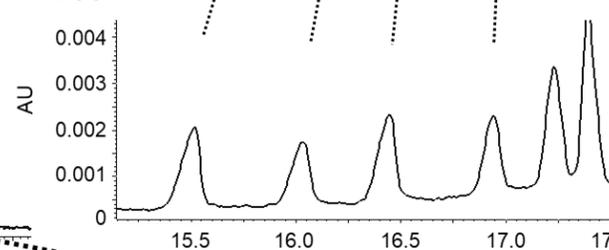
1.0% PVP



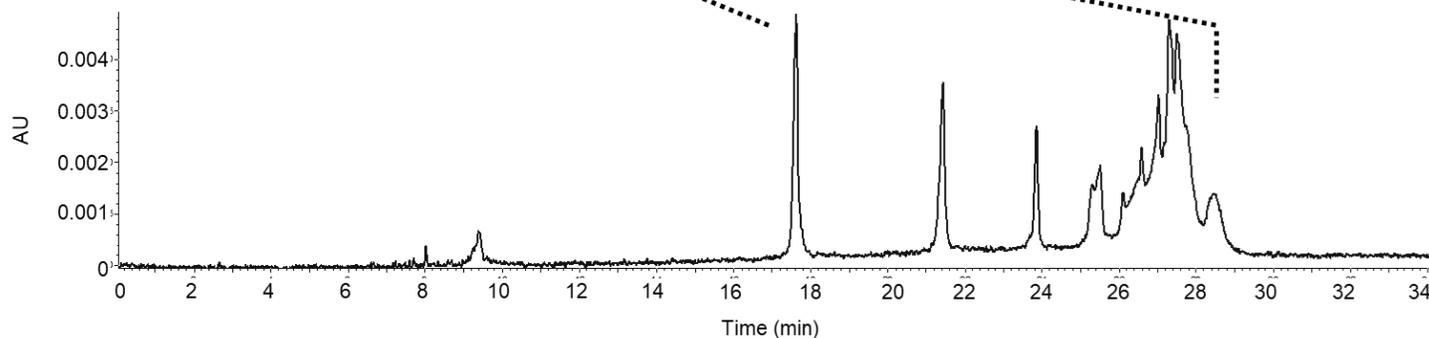
1.5% PVP



1.5% PVP



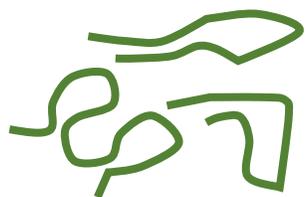
3.0% PVP



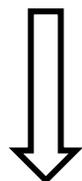
✓ 目的とするmRNAが良好に分離できるゲル濃度の選択が必要である

泳動系に添加する変性剤が分離能に与える影響

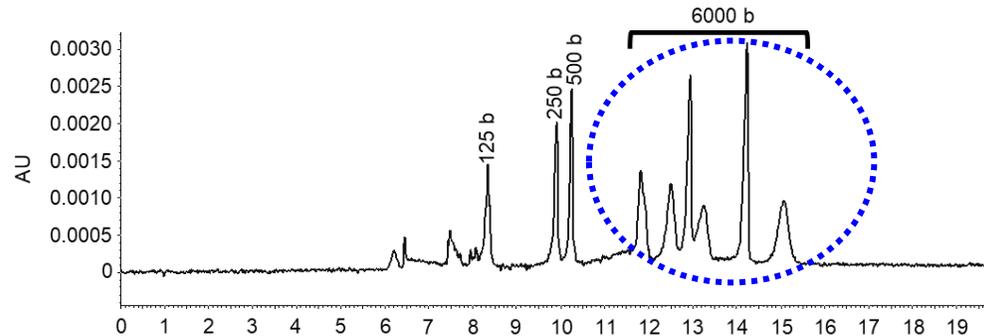
mRNA



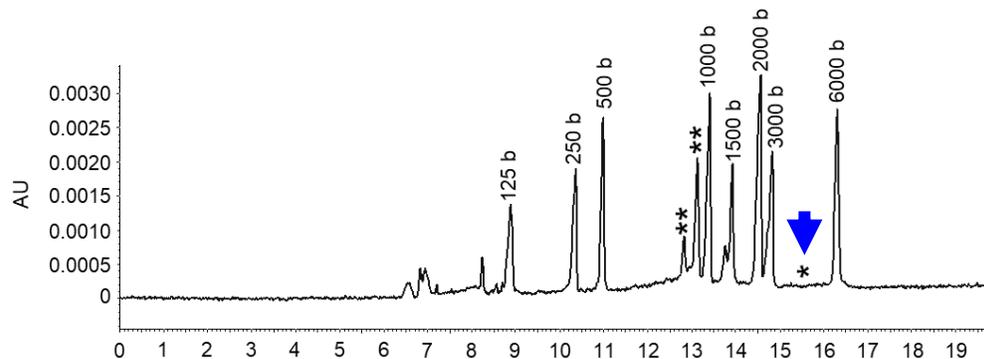
尿素



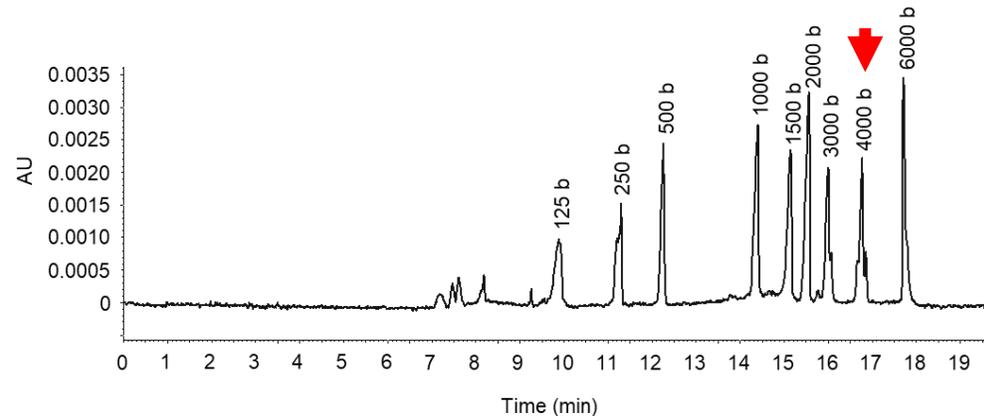
尿素なし



2 M 尿素

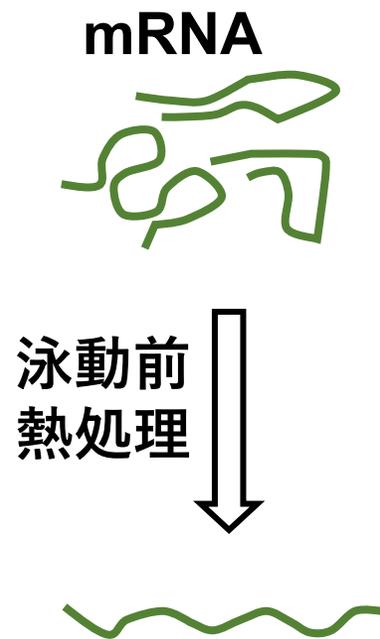


4 M 尿素



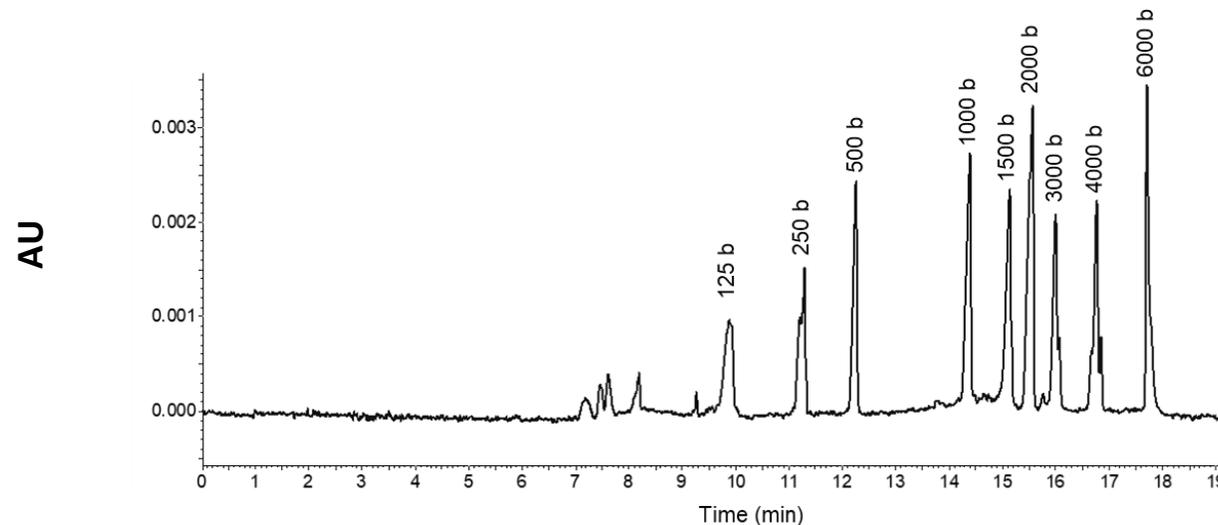
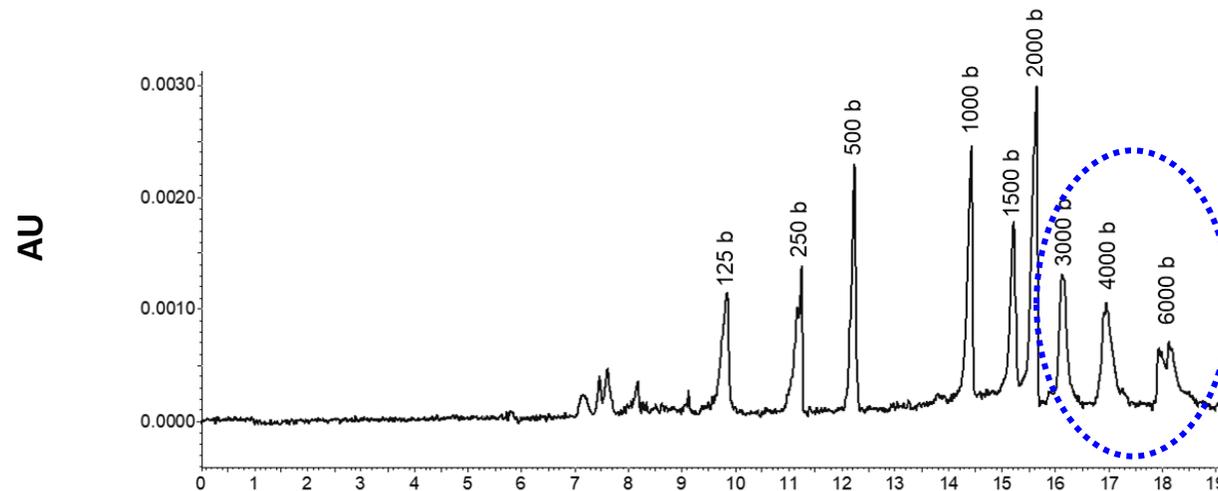
✓ 尿素を用いた変性により、分離能が上昇する

泳動前熱処理が分離能に与える影響



泳動前熱処理なし

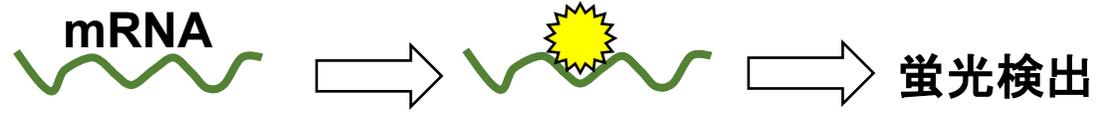
泳動前熱処理あり



✓ 泳動前熱処理による変性により、分離能が上昇する

核酸染色試薬が分離能に与える影響

核酸染色
蛍光試薬

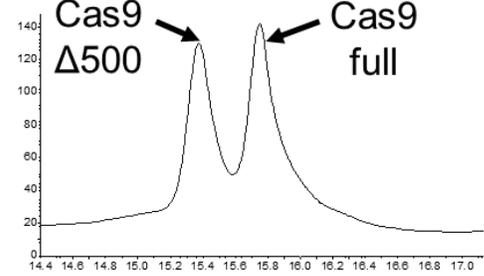
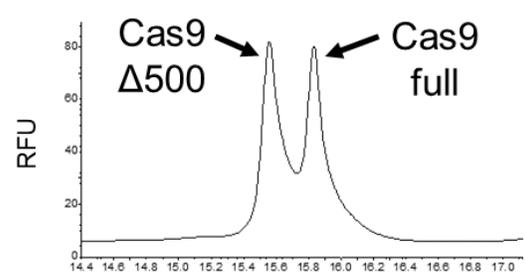


SYBR Green II (USPに記載)

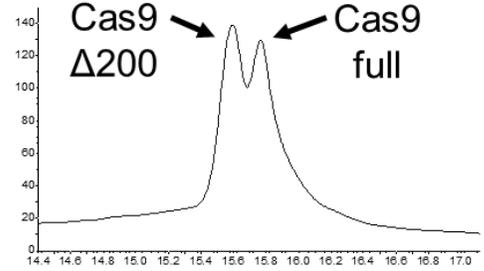
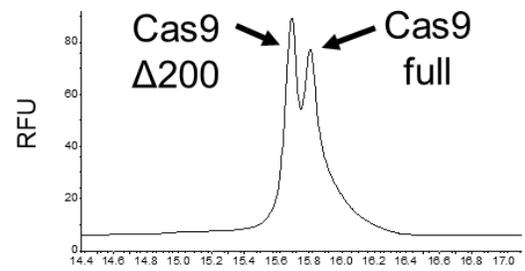
ReboGreen

(各RNAを1:1で混合)

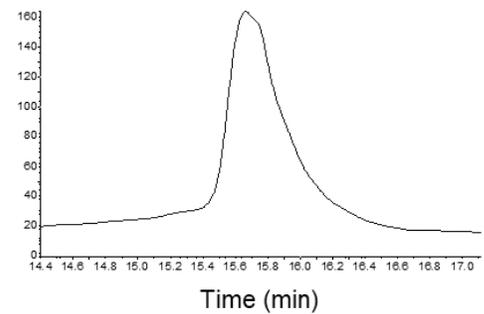
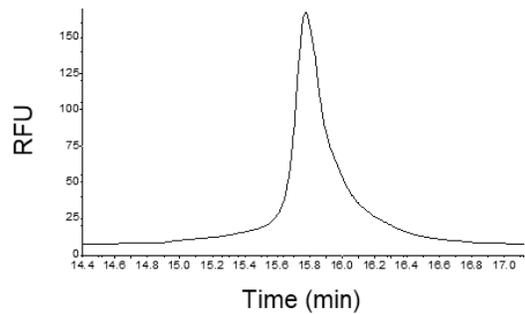
Cas9 full 4246 b
Cas9 Δ 500 3746 b



Cas9 full 4246 b
Cas9 Δ 200 4046 b



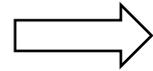
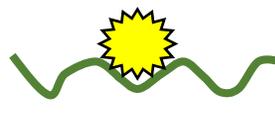
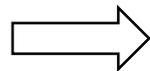
Cas9 full 4246 b
Cas9 Δ 100 4146 b



核酸染色試薬が分離能に与える影響 (泳動温度35°C)

核酸染色
蛍光試薬

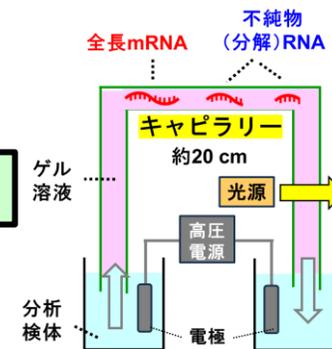
mRNA



蛍光検出

SYBR Green II (USPに記載)

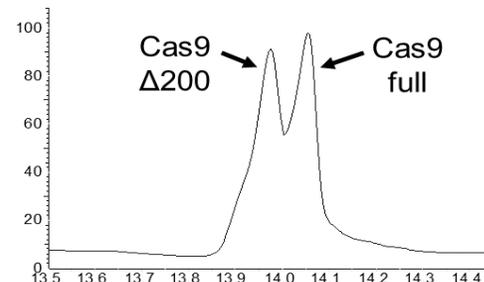
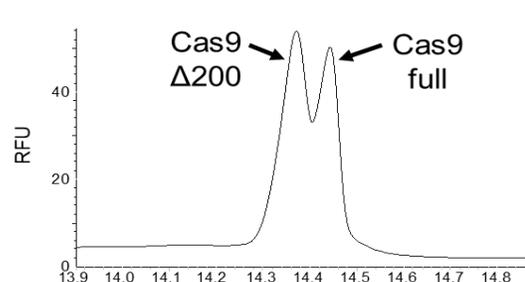
RiboGreen



(各RNAを1:1で混合)

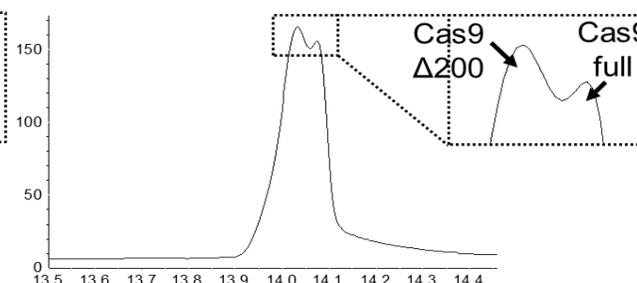
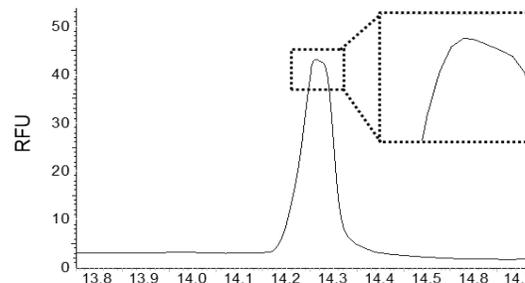
Cas9 full 4246 b

Cas9 Δ 200 4046 b



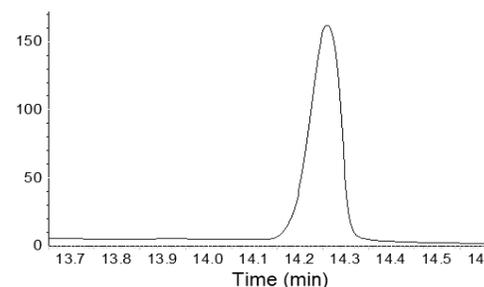
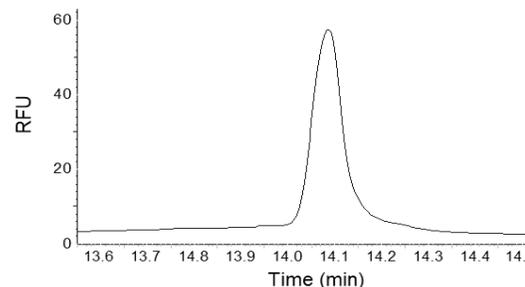
Cas9 full 4246 b

Cas9 Δ 100 4146 b



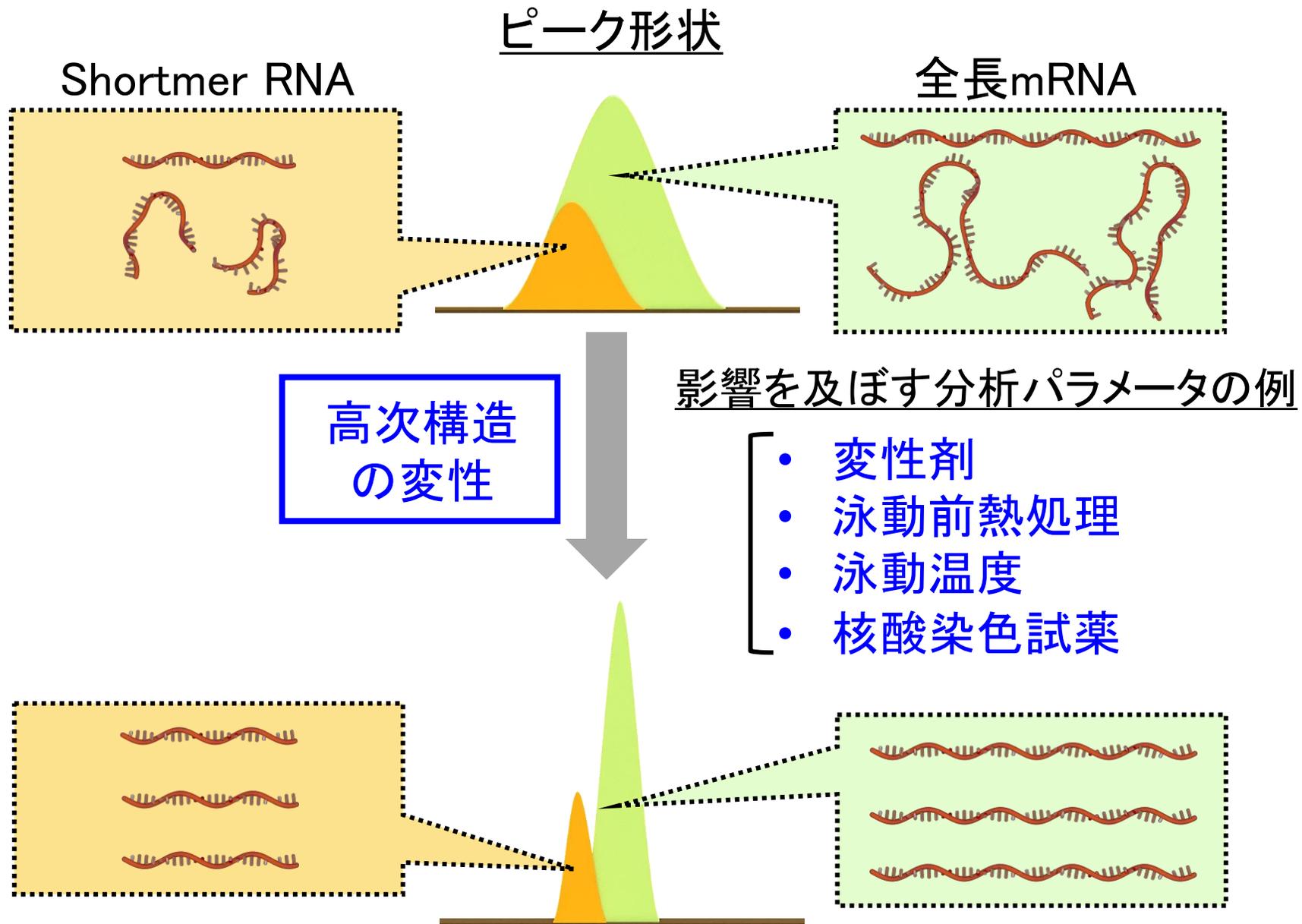
Cas9 full 4246 b

Cas9 Δ 75 4171 b



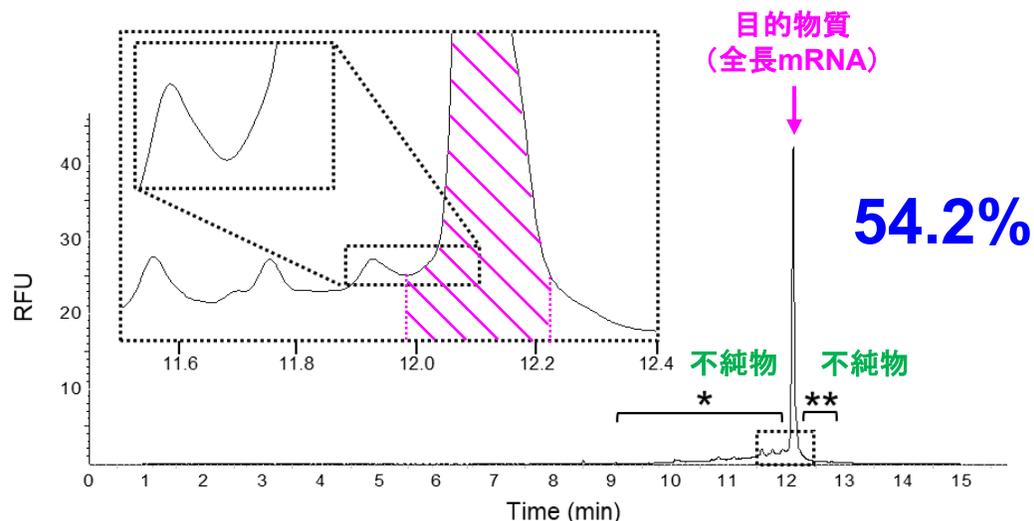
✓ 使用する核酸染色蛍光試薬と泳動温度によりピーク分離能が変化する

考察: キャピラリーゲル電気泳動によるmRNA分離に関する因子



コミナティ筋注に対する全長mRNA含有率の評価

USP



mRNAワクチン

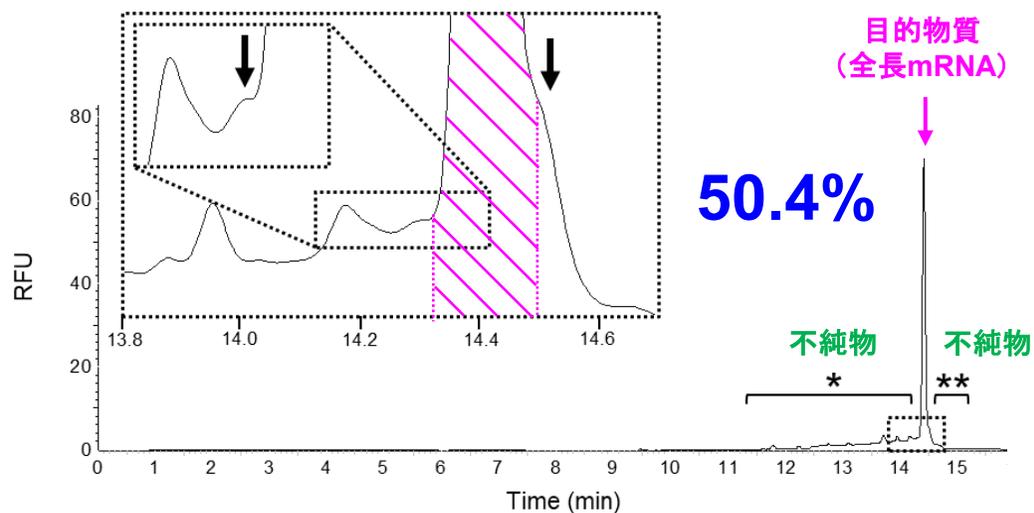


mRNA
の抽出



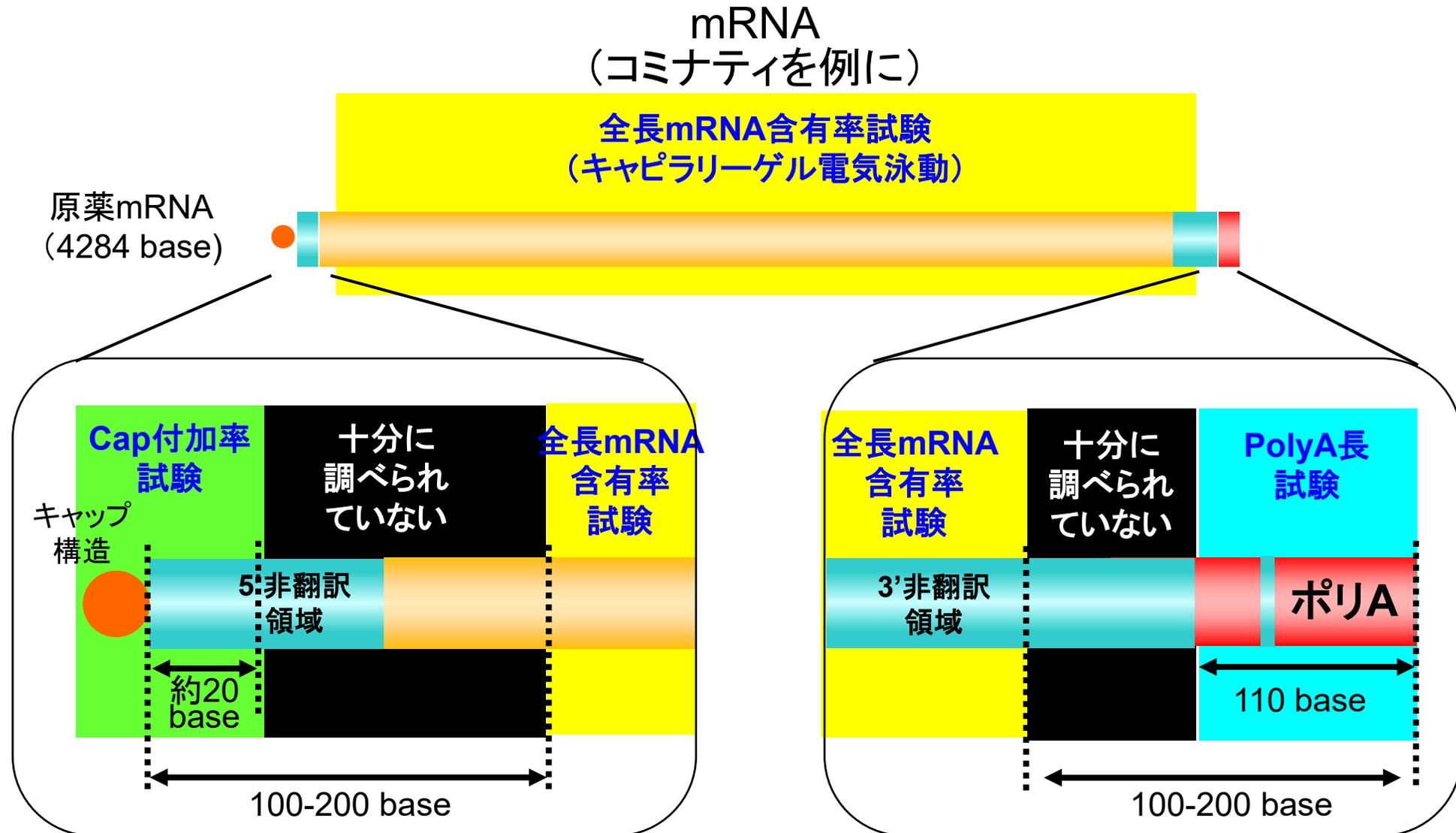
キャピラリー
ゲル電気泳動

本研究の条件



✓ コミナティ筋注から抽出したRNAをより高い分離能で評価可能

mRNA完全性に関する各試験法の分析可能領域



「みらいの医薬品・医療機器の品質をどう“はかる”か？」

品質項目

AAVベクターの含量

全長mRNA含有率

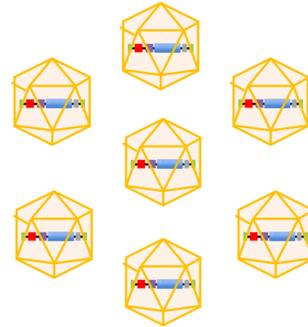
みらいの医薬品に
特有の物性



適切な測定条件



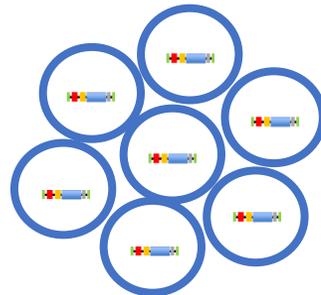
“はかる”手法の
原理



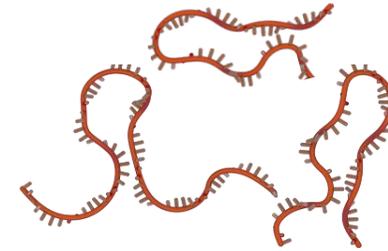
改善する条件



ddPCR



液滴に入れる



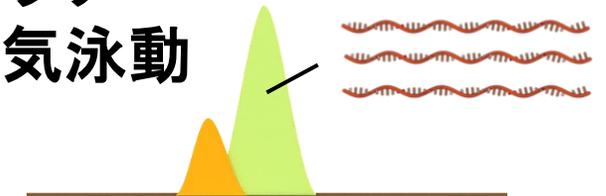
高次構造をとりやすい



変性させる条件



キャピラリー
ゲル電気泳動



移動度をそろえる

謝 辞

(国立衛研 遺伝子医薬部)

吉田 徳幸 室長

大岡 伸路 室長

内田 恵理子 主任研究官

内田 安則 主任研究官

山下 拓真 主任研究官

井上 貴雄 部長

ご清聴ありがとうございました。