

(EMEA/CHMP/96268/2005)に従って、リスク解析結果を製品開発や製品の評価計画の適格性を評価するために用いることが求められる。特に、リスク解析結果は次のような目的に使われなければならない：

- 製品の品質や安全性に付随するリスク因子の同定
- 非臨床試験や臨床試験で必要とされるデータの明確化
- リスクの低減化のために必要な要素
- 医薬品安全性監視の一環としての市販後のリスク管理

また、細胞医薬品の全体のリスクを推定するために、次のような一般的なリスク基準を用いることができる。

- 自己由来か同種かの細胞の由来
- 増殖性や分化能
- 免疫反応の活性化能（免疫原性や免疫作用をもつか）
- 細胞加工のレベル（増幅、活性化、遺伝子改変等）
- 投与方法（体外循環、局所投与、全身投与）
- 投与した細胞の持続性（短時間の作用か永続的生着か）
- 他の基材との併用（細胞＋生理活性分子や構造的基材）
- 同様の製品についての臨床データや使用経験の有無

4.2 品質管理と製造工程

本項では、組織から細胞を分離してから、製造施設で行われる一連の活動について配慮すべき事項について記載している。

細胞医薬製品は限定された量の細胞を含む製品であり、多くの場合は特定の患者に使用するために生産されたものである。従って、品質管理試験を設定する際は、その製品の特性や使用目的に応じた考慮が必要となる。この文書では非常に多様な製品をカバーしており、非常に単純な製品から多様な細胞加工の工程を経て生産される極めて複雑な製品まで含まれる。細胞医薬製品によっては、出発材料であり、有効成分（細胞）が、最終製品が非常に近い形態のものであったり、同じとって良い場合もある。従って、以下にあげたいいくつかの要求事項

は、特定の製品ではあまり意味のない場合もあり、そのような場合には必要な項目や事項のみを参照すればよい。

4.2.1 出発原料及び原材料

細胞医薬製品の製造工程は、滅菌工程や十分な精製工程、ウイルスの不活化・除去工程が採用できないことから、ヒトや動物由来の原材料に関して特に配慮して、すべての原料・原材料の基準を設定し、十分な特性解析を行う必要がある。

4.2.1.1 細胞

細胞医薬製品の活性物質は、適当な加工を行った生きた細胞あるいは他の基材を含む生きた細胞と規定することができる。他の基材とは非細胞成分としてのマトリックスや医療材料や増殖因子や血清などの他の物質が含まれる。

- 単一のあるいは複数のドナーから得られた細胞成分で、一定の工程を経たものとして：
- 単に分離した細胞を直接細胞製品として用いる場合
- 細胞医薬製品として使用する前に数継代の培養を行ったもの
- 十分な特性解析がなされた MCB や WCB から構成される細胞バンクシステムを構築した製品

細胞を保管、回収、供給にあたっては、目的とする細胞の特性に影響も与えないよう適切に、かつ十分に管理された細胞保管・管理システムを構築する必要がある。細胞は、その生存性、濃度、純度、無菌性、機能などを充分担保できるように、適切に管理された最適条件に保存する必要がある。細胞の同一性は、目的とする遺伝型、表現型の指標や均一な集団として、あらかじめ明らかにしてある特性指標を持つ細胞の比率などを指標として確認する必要がある。

4.2.1.1.1 採取された細胞

製造に用いられる原料としての細胞の品質基準は 2006/17/EC 通知に適合する必要がある。

適切なドナーを選択し、高リスクドナーや他の不適切なドナーを排除するための手

法とその基準を明確に、妥当性を明らかにしておく必要がある。複数のドナーからの細胞をプールする必要がある場合には、同種細胞をプールすることにより、患者に望ましくない免疫反応のリスクが高まることや、それによる治療効果の減弱が生じる可能性を充分考慮する必要がある。さらに、別々のドナーの細胞をプールすることは疾患伝播リスクが高まる可能性も考慮すべきである。原料となる細胞や組織の性質に応じて、例えば放射線照射を受けたことがあるなど、他のリスクファクターについても考慮する必要がある、適切な試験を実施する必要がある。

医薬品として用いるための細胞の受け入れに当たっては、それぞれの細胞の特性に応じた特定のウイルススクリーニングプログラムを設定する必要がある。その試験はヒト感染性因子を適切な感度で検出できる感度を持つ方法であり、十分に分析法が評価されたものでなければならない。また、出発原料は、培養法を用いて、細菌、カビ、マイコプラズマの試験をしておく必要がある。腫瘍組織などの正常でない組織から得られた細胞を用いる場合には、製品の特性に応じた受け入れ基準を目的に応じて設定しておく必要がある。

用いる細胞や組織の受け入れ基準を設定するための品質パラメーターを、輸送や保管を考慮して設定する必要がある。

自己由来細胞を用いる場合には、出発原料の試験項目は、自己由来であることの特性を考慮して設定するべきである。

4.2.1.1.2 確立された細胞株を用いたバンクシステムの構築

株化された細胞を用いる場合には、十分に特性解析された MCB や WCB を構築する必要がある。株細胞の細胞バンクの構築とその特性解析に当たっては、ICH-Q5D ガイドラインに基づいて実施する必要がある。

4.2.1.2 目的細胞以外の原材料や試薬

細胞の採取、分離、培養、さらには細胞の遺伝的あるいは表現形質を変えるために、

他の細胞や、酵素、抗体、サイトカイン、血清、抗生物質など多様な原材料が必要となる。そのような原材料への細胞の暴露は、最終製品の品質、安全性、有効性に望ましくない影響を与える可能性がある。これらの原材料について、無菌性や外来性因子の否定とともに、エンドトキシンが十分に低いレベルであることを保障する必要がある。新たな器官形成に必要な、あるいは免疫分離システムとして機能し、細胞の成長や接着性に機能するような細胞を含む原材料は、目的とする使用条件への適合性をあらかじめ評価しておく必要がある。

培養に用いる成長因子、サイトカイン、抗体等の生物活性物質の品質に関して、特性解析、無菌性、生物活性、感染性因子否定試験などを実施する必要がある。感作性のある試薬の使用は避けることが推奨される。

ウイルス安全性の観点から Eudralex 2B 巻に記載されている情報を考慮するべきである。ウイルス安全性に関する EP の一般情報に記載されている基本原則に加え、製造に用いられる各々の動物由来原料ごとに考慮する必要がある。

必要に応じて、「組換え DNA 技術を用いて生産される医薬品の製造と品質確保」に関するガイドラインや「モノクローナル抗体の製造と品質確保」のガイドラインを参照することが求められる。

すでに市販されている、CE マークを持つ製品や局方で記載されている製品は、適切に参照すること。

ヒトあるいは動物由来原材料については次のような情報を提出すること：

4.2.1.2.1 ヒト由来原材料

アルブミンやイムノグロブリンなどのヒト由来原材料に関しては、その適切性を CPMP の血漿分画製剤製品通知に従い、記載されている手法や基準に従って評価するべきである。TSE のリスクを低減するため

の手法については、EU 基準やガイドラインに従うこと。可能であれば、合成培地の使用が推奨される。もし、培養液に血清が必要な場合は、同種血清を用いるよりドナーと同じ個人由来の血清を用いることが推奨される。

4.2.1.2.2 動物由来原材料

ストローマ細胞などのように動物由来細胞や組織を用いる場合には、「異種細胞を用いた細胞医薬品についての PTC」を参照すること。

動物由来原材料は、感染性因子が潜在している可能性や患者に望ましくない免疫反応を引き起こす可能性をもつ。可能であれば動物由来原材料の使用を避け、組成が明らかにされた合成試薬を用いることが望ましい。

ウシ、ヒツジ、ヤギ由来の試薬を用いる場合には CPMP と CVMP の「ヒト及び動物医薬品を通じた TSE の伝達リスクを最小にするための指針」に従うこと。

ウシ血清を使用する場合には、「ヒト生物医薬品を製造するためのウシ血清の使用に関する指針」を参照すべきである。また、放射線照射された血清や他の合成培地の使用が推奨される。

動物由来の原材料のウイルス安全性に関して、「哺乳動物ワクチンの製造と品質管理に関する指針」や「ヒト用動物由来イムノグロブリン製剤や血清製剤の製造と品質管理に関する指針」に従って試験を行う必要がある。

4.2.1.3 特記事項

4.2.1.3.1 遺伝子治療薬と細胞治療薬の複合製品の出発原材料に関する特記事項

細胞を遺伝子改変して用いる場合には、遺伝子治療用ベクターの品質管理、特性解析、非臨床試験に書かれている「遺伝子治療薬の品質、安全性、臨床研究に関するガイドライン」を参照すること。形質転換された細胞集団について新たに獲得した特性

の適切性や持続性を解析する必要がある。このような細胞に導入された遺伝子から発現される物質の発現量やその品質については特に考慮を払う必要がある。また、実施可能であれば、新たに獲得したタンパク質発現能を定量し、規格値の設定等を行うべきである。

4.2.1.3.2 マトリックス/医療材料/スキャフォールドとの複合性製品に関する特記事項

細胞医薬製品を医療材料や埋植用医療材料などの構造物に埋め込むようなケースも想定される。用いられる医療材料は、医療材料に求められる 93/42/EEC 通知や埋植医療材料に関する適切性を定めた 90/385/EEC 通知に求められる基本要件を満たしていること。さらに、医療材料を通知に従って評価した場合には、医療材料の評価結果の情報を提出する必要がある。医療材料の本来の使用目的とは異なる方法で、細胞医薬製品をその構造物に埋植することもあると考えられる。全ての構造物について十分な特性解析を実施するとともに、使用の適格性について臨床目的の観点から評価しなければならない。

細胞に添加、又は細胞を接着させて用いるファイバーやピース、あるいは様々な形態のマトリックスは、化学的、生物学的、物理的（構造と分解）、機械的強度等の観点からその機能を明らかにし、詳細な情報を記載しておく必要がある。生物活性分子を含む場合にもその必要性を評価し、記載しておくことが必要である。

細胞医薬製品のマトリックス/医療材料/スキャフォールド等については、その臨床使用目的を考慮してその適切性について評価すると共に、必要な関連情報についても提供することが求められる。

4.2.2 製造工程

製造の恒常性を担保するために、細胞医薬製品の製造工程は注意深くデザインされなければならない。そのデザインの妥当性を評価しておくことが必要である。製造の恒

常性担保のための規格を設定し、その妥当性を検証しておくこと。

製造エリアは、生体試料や組織、器官などを採取し前処理を行うエリアとは物理的に隔離されている必要がある。多様な組織や細胞を同一エリアで採取、加工、保存することは、各工程の操作の間に相互汚染するリスクを高めることになる。例えば、組織の加工での同一機器の使用や、同一の液体窒素保管庫に保存することなどがあげられる。従って、相互汚染を防止する十分な管理法を設定する必要がある。

細胞医薬製品の製造のための機器や施設は無菌工程での適切性が確保されており、十分に評価されている必要がある。可能であれば、製品ごとに規定した機器の使用や単回使用の機器を用いることが推奨される。やむをえず同一の機器を多数の自己由来製品に用いる場合には、採用している衛生管理法や滅菌法を記載し、その妥当性を明らかにしておくこと。

活性成分の製造や最終製品についての詳細な記載が求められる。細胞の加工や生理的な機能維持にどのような操作が必要か書かれているべきである。体液／細胞／組織あるいは細胞バンクからスタートした全工程のフローチャートを作成し、重要工程や中間工程製品（中間工程細胞バッチ）を規定するとともに、操作パラメーターや工程管理項目、次の工程への受け入れ基準を設定すること。細胞とマトリックス／医療材料／スキャフォールド等との複合製品の製造に当たっては、細胞とマトリックスやスキャフォールドとの相互作用を考慮する必要がある、そのための品質管理が必要である。生分解物質による培養環境や臨床への適用のあとで細胞への影響（pHの変化といった）が生じる可能性に充分注意を払う必要がある。

製品の製造中の原料を輸送する必要がある場合には、その工程に関する情報を提供する必要がある。これには、輸送方法、保存方法、輸送時間などが含まれる。

4.2.2.1 細胞調製法

細胞調製法に関しては臨床使用目的に応じて妥当性を明らかにする必要がある。

細胞や組織の不適切な取り扱いや操作は、細胞の健全性や機能を損なう可能性があり、ひいては治療効果を妨げる可能性があることから、避けなければならない。微生物汚染に関する管理は、全ての細胞治療製品における工程管理及び品質管理の基本的要素である。培養中の細胞のモニタリングには、製造でのいくつかのステージを選んで外来性汚染物質の否定試験が含まれていなければならない。培養中では、細胞の培養工程や増殖特性に応じて微生物汚染の検査を実施しなければならない。

適切な工程管理を実施したうえで、体液／細胞／組織について次のような単一のあるいは複数のステップに進むようにすべきである；

4.2.2.1.1 細胞／組織の解離

器官／組織から細胞を分離するための手法を記載し妥当性を評価しておくこと（酵素の種類、培地等）。分離した細胞の健全性を保ち、製品中への細胞由来の不純物（細胞残渣、他の細胞の混入）を最小限にするために、組織から細胞を分離するためにどの程度組織を破壊するのかを考慮すること。特に、用いる試薬由来の外来性感染性因子の混入に注意を払う必要がある。

4.2.2.1.2 目的とする細胞集団の分離

目的とする細胞の分離や精製に用いる方法を記載すること。製品の使用目的や方法に関連して分離法の有用性を評価しておくこと。

4.2.2.1.3 細胞培養

試験管内での培養工程で、目的とする細胞の最適な増殖と加工ができるように注意を払う必要がある。各工程は細胞の健全性が担保され、細胞機能を十分にコントロールできるようにデザインされている必要がある。細胞培養期間や最大継代数を明確に

規定し、妥当性を評価しておくこと。初代培養細胞や、株化細胞、あるいはこれらに由来する細胞では、関連する遺伝形質や表現形質の特徴を明確にし、規定された培養期間に渡っての安定性を明らかにしておく必要がある。培養工程の一定性／再現性を示すことが求められる。培地や培養期間に関する培養条件についても細胞の臨床目的に応じて最適化する必要がある。

試験管内での培養条件では、特定の細胞集団が増殖に有利になる可能性があることから、増殖因子に対する反応性や細胞の増殖特性に関しては、特に注意を払う必要がある。

4.2.2.1.4 細胞改変

物理的、化学的、あるいは遺伝的にさまざまな手法が細胞の改変に適用されている。細胞の改変に用いる手法は、詳細に記載する必要がある。細胞の遺伝的改変では、遺伝子治療薬の品質、非臨床試験や臨床適用に関するガイドライン通知に従うこと。

4.2.2.1.5 マトリックス／医療材料／スキャフォールド上での細胞の培養

もし細胞をマトリックス／医療材料／スキャフォールド上で培養する場合、このような複合製品の品質は製造工程の管理をいかに適切に行うかにより強く依存することになる。そのような製品では、培養工程を十分に評価し、細胞増殖、細胞機能、細胞の健全性における基材の影響を十分に評価しておく必要がある。

4.2.2.2 工程管理

製造工程は重要工程や中間工程製品など、複数のステージにおいて工程管理を行うことにより製品の品質をコントロールする必要がある。中間工程細胞製品は製造工程中で単離できる製品であり、製法の一定性を保障し、かつ最終製品の均一性を保証するために、中間工程細胞製品の規格を設定する必要がある。その試験法や次のステージへの受け入れ基準についても記載する必要がある。もし保存する必要がある場合には、保存条件の妥当性を評価しておく必要がある。

る（例えば、時間や温度など）

4.2.2.3 バッチの定義

バッチを定義しておく目的は、製造の一定性とトレーサビリティを担保するために必要である。細胞原料から最終製品にいたるまでの製造バッチを明確に定義しておくことが求められる（例えば、サイズ、細胞継代数／細胞の倍化数、細胞のプール数、バッチナンバーのつけ方）。自己由来細胞製品の製造では、製品はひとつのバッチとみなすことができる。

4.2.2.4 コンテナや容器システム

コンテナや容器システムを記載しておくこと。製品への適合性についても示されなければならない。用いるコンテナや容器がEU医療機器通知93/42/CEEに基づいて認証を受けている場合にはそれを記載しておくこと。また、コンテナや容器の滅菌方法についても記載すること。

4.2.3 特性解析

細胞医薬製品の特性解析は、最終製品に含まれる全ての構成成分について実施されなければならない。複合製品の特性解析に当たっては、マトリックス/スキャフォールド/新規基材とともに用いられる細胞製品の特徴について、記載されている必要がある。特性解析データは、複合最終製品と同様に単一の要素（細胞）からなる製品についても必要とされると考えられる。特性解析データには、開発段階や製造工程で得られたデータも含まれている必要がある。細胞と細胞外コンポーネントとの複合製品では、細胞を細胞外コンポーネントに埋植することによる特性の変化についてもデータを得ておく必要がある。

細胞成分に関する特性解析項目としては、同一性、純度、臨床目的への妥当性などが含まれる。

細胞医薬製品の期待される生物学的な機能としては、生化学的機能、代謝機能、免疫学的機能から損傷組織・器官の構造的な代替性まで幅広い相互作用が含まれている。

従って、生物学的機能に関する活性物資を完璧に特性解析することを要求するのは極めて厄介な仕事である。さらに、それぞれの特異的な作用を担う特定の分子機構や関わる因子を正確に明らかにすることは極めて困難であり、むしろ用いる細胞成分は全体として組織のような機能を発揮することにより、その特異的な作用を担っていると考えられている。従って、細胞の特性解析の範囲については次のような点を考慮して実施すべきである： i) 自己か非自己か、ii) *in vitro* でそれなりの加工を行うのか、最小限の処理であるのか、iii) 免疫原性の有無、iv) 細胞の増殖能、v) 細胞あるいは組織のような機能を期待するのか、細胞間あるいは構造物とのダイナミックな相互作用の有無、vi) 臨床目的。

細胞以外の構成要素については、最終製品で必要とされる機能と関連づけながら特性解析を実施する必要がある。これにはスキャフォールドや支持膜などの細胞の支持体としてデザインされた構造物も含まれる。用いる支持体の特性を明らかにし、EN/ISO 10993-18 及び EN/ISO 10993-19 に従い、多孔性、密度、微細構造、サイズなどの化学的、物理的性質を明らかにしておくこと。

特性解析では、活性物質や最終製品の出荷規格とともにバッチの恒常性を保障するために実施する必要がある各ステップで試験など、日々の管理に必要な規格設定に寄与できるようにデザインされている必要がある。

生物学的活性因子が、細胞医薬製品の構成要素として含まれる場合には、その生理活性物質がどのような性質のものかを十分に明らかにするとともに、他の構成成分との相互作用や細胞医薬製品を患者に投与した後に患者体内の環境にどのような影響を与えるかについて、解析しておく必要がある。この解析には、適切な *in vitro* 試験や、必要に応じて *in vivo* 試験が含まれる必要がある。

4.2.3.1 確認試験

4.2.3.1.1 細胞成分

細胞集団やその由来に応じて、細胞成分の同一性について表現形質や遺伝形質の観点から特性解析しておく必要がある。

細胞の表現形質については、適切な指標を用いて解析する必要がある。これらの指標は、特定の遺伝子発現、抗原提示、生化学活性、刺激に対する応答性、生理活性物質や他の測定可能な物質の産生能などが含まれる。接着細胞に関しては、他の試験と関連して形態学的解析が有用なツールとなる。

必要に応じて、培養液に含まれる構成成分の接着性、吸収などの情報や、製品の特性を改変するために用いた手法を明らかにしておくことが求められる。

同種由来のヒト細胞成分では、臨床使用目的と関連して、その組織適応抗原マーカーや遺伝的指標などを含む細胞の同一性を解析する必要がある。

4.2.3.1.2 非細胞成分

全ての細胞以外の成分について、十分に特性解析するとともに確認試験を設定すること。

細胞成分以外の活性物質を含む最終製品では、その物質が化学物質を原料とするのか生物由来原料なのかに応じて、必要な CHMP ガイドラインを参照しながら、活性物質の同一性に関して特性解析を実施すること。

スキャフォールドや支持膜などの細胞成分の支持体としてデザインされた構造物は、組成や構造的な観点から同一性の確認や特性解析を行うこと。

4.2.3.1.3 複合製品

複合製品に関しては、細胞成分と非細胞成分を一体化することにより製品が作られている。このようなケースでは、細胞及び非細胞成分の同一性の確認は、その複合化をどのように行うかによって異なってくると考えられる。細胞のみからなる製品とは異なる手法を用いて確認試験を実施する必要がある。

4.2.3.2 細胞の純度

目的とする細胞集団に、目的としない細胞集団や異なる細胞系列細胞、あるいは異なる分化段階の細胞を含んでいる場合も想定される。

その臨床効能に特定の細胞が必要とされる場合、望ましくない細胞を特定し、混入している細胞量についての受け入れ基準を定めるなど、適切な規格を用いて最終製品での目的外細胞の混入量を管理する必要がある。

最終製品の目的とする生物活性や臨床効果に複数の細胞集団が必要な場合、複数の細胞集団として特性解析し、適切な工程管理や出荷基準を用いてその組成比率等を管理する必要がある。

細胞の種類にかかわらず、取り扱う細胞には、死細胞が混入することがある。細胞の生存性は製品の完全性にとって重要なパラメーターであり、その生物活性に直接関連しているために、死細胞と生存細胞の比率を明らかにし、規格として設定する必要がある。

4.2.3.3 不純物

4.2.3.3.1 目的物関連不純物及び製造工程関連不純物

細胞医薬製品の製造では、さまざまな量の目的物関連不純物及び製造工程関連不純物が最終製品に残存してくる可能性がある。ヒトに有害な作用を持つ不純物が残存する可能性がある場合には最終製品を用いて残存性や残存量を解析する必要があり（最終製品での試験が困難な場合には、それぞれの構成要素を用いて検討するべきである）、またその受け入れ基準を設定するべきである。さらに不純物の規格は、毒性試験や臨床試験に用いたバッチで得られたデータに基づいて設定するべきである。

生体分解材料のように製造工程中であるいは投与後に製品に分解物として混入する可能性がある原材料については、その分解産物の細胞への影響を十分に考慮した評価を

行っておくべきである。

遺伝子改変した細胞を製品に用いている場合には、選択マーカーとして用いられている抗生物質耐性因子のようなベクター由来の新たな発現タンパク質がどの程度あるのか、またその発現の安全性等について考察しておく必要がある。

4.2.3.3.2 外来性因子

細胞医薬製品が、ウイルス、マイコプラズマ、細菌、真菌等の外来性感染微生物に汚染されていないことを確認することは非常に重要である。汚染は、原料や原材料に由来する可能性や、製造工程で偶発的に混入することも想定される。外来性因子が、染色体に組み込まれている場合や、休止状態などで潜在していて、それが再活性化する可能性がないか検討した上でリスク評価を行っておくべきである。細菌、真菌、マイコプラズマ否定のための完全な試験は、最終製品で実施する必要がある。試験はEPの最新の方法に従って実施するべきである。

細胞医薬製品はバイオ医薬品の品質ガイドラインであるICH Q5A「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」のスコープには含まれていないが、本ガイドラインを参考にすることができる。

4.2.3.4 力価

ICH Q6Bに記載されているように、力価は、当該医薬品の（生物学的性質に関連する）特性に基づく生物活性を定量的に表す尺度である。

生物活性を表すアッセイ法は、当該製品の目的とする生物学的効果に基づいて設定するべきであり、その生物学的効果は理想的には臨床効能に関連するべきである。

適切な力価試験法が最初の治験に用いられる被検物について既に設定されていることが望ましい。さもなければ、根幹となる治験の前までには評価がされている必要がある。製品開発の中で、力価の出荷規格や有効期間から設定した力価を定めるようにしなければならない。適切な力価試験法の設定は可能な限り早く行うことが推奨され

る。

基本的には、2種類の力価試験法が想定される：1) 細胞を用いた *in vitro* アッセイ法と 2) 動物を用いた *in vivo* アッセイ法である。細胞の生存性、自己再生能力、細胞死や分化能などの主たる細胞機能は、細胞医薬製品の品質、機能、安定性などの重要な要素であり、適切な試験法を用いて、あるいは代用指標やマーカーを用いてこれらの細胞機能をモニターすることが必要である（例えば、マイクロアレイを用いた遺伝子発現プロファイル、フローサイトメトリーによる解析、細胞クローニング、PCR法などである）。力価の *in vivo* アッセイは、モデル動物が利用可能な場合には有用である。

「癌治療のための細胞利用免疫療法製品の力価試験法」が参考ガイドラインとして作成されている。このガイドラインは、細胞利用免疫療法製品に焦点を当てて書かれているが、引用すべき基本原則は全ての細胞医薬製品に適用可能である。

4.2.3.4.1 組織修復と再生

In vivo 動物モデル試験は、目的とする組織修復や再生を再現出来るような動物を用いて実施するか、作用機構を外挿できるようにデザインする必要がある。力価試験は、適切に評価された量の細胞を用いて実施する必要があり、可能であれば特性解析された参照品を用いて実施することが望ましい。力価は、定められた時間内で、機能の回復や解剖学的な修復などのあらかじめ設定された効果から判断するか、一定時間内で測定可能な効果を指標として定量する必要がある。*In vitro* アッセイでは、目的とする生物作用と直接あるいは間接的に関連する指標の発現に基づいて行うことができる。この生物作用には、細胞表面抗原の発現や活性化マーカー、特定遺伝子の発現パターンなどが含まれる。また、特定の細胞への分化や組織特異的タンパク質の分泌などの生理的応答も基本的に力価試験として使用可能である。

4.2.3.4.2 代謝活性や生理活性

細胞医薬製品に含まれる細胞を、*in vitro* での化学的な加工や遺伝子改変により増殖因子などの目的因子の発現能を付与したり、細胞表面抗原や他の分子を発現させることにより、投与された新しい環境で、必要とされる期間、目的とする生物活性を発揮させるようにすることが可能になる。従って、開発すべき力価試験としては、生きている細胞ばかりでなく、細胞以外の他のコンポーネントも含めて活性物質として捉えられるように設計されている必要がある。

細胞医薬製品の目的とする生物活性としては、代謝異常の修復や増殖促進、代謝産物の遊離などがある。また、主として特異分子の分泌能に依存している場合には、力価試験は産生される活性分子と、期待されるその生物活性を測定することに依存する。これは、従来の適切な定性及び定量法（タンパク質解析法、核酸検出法、HPLC法等）を用いて実施可能である。細胞医薬製品から、血漿、髄液、尿、腸管液などの体液への目的分子の分泌を測定することにより、動物モデルシステムを用いて評価することも可能である。

4.2.3.4.3 免疫療法

免疫療法に用いる細胞医薬製品の力価は、基本的に出発原料のもつ多様性及び多価抗原によって引き起こされる複雑な免疫反応を引き起こすことになる。細胞免疫療法製品についての特別な指針が、「癌治療のための細胞利用免疫療法製品の力価試験法」として出されている。

4.2.3.5 腫瘍原性

細胞医薬製品の腫瘍原性については、治療を受けた患者の細胞をがん化するというよりも、用いた製品の細胞が形質転換する可能性があるという点で、従来の医薬品とは異なるものである。従って、製品中の細胞の腫瘍化の可能性について、増殖能、増殖因子依存性、アポトーシス刺激への応答性、遺伝子変異などの観点から腫瘍原性を評価しておく必要がある。

培養細胞/細胞バンクシステムの細胞に

ついて核型分析や腫瘍原性についての試験が必要となることがある。ICH-Q5D ガイドライン及びヨーロッパ薬局方のヒト用ワクチン 5.2.3.「ヒト用ワクチン製造のための細胞基材」各条を参考にすること。

4.2.4 品質管理

適切な品質管理のために、目的活性物質や最終製品の出荷試験を可能な限り設定すること。他の工程内の段階で十分な管理ができている場合には、最終製品等での試験のいくつかを省くことも出来るであろう。

承認申請の最終段階では、用いる全ての出荷試験の評価を行っておく必要がある。

4.2.4.1 出荷基準

活性物質原薬及び最終製品の出荷規格は、特性解析で明らかにしたパラメーターに基づいて選択する必要がある。申請者は、製品の特性を考慮して選択し、試験を設定する必要がある。

出荷試験の規格には、確認試験、純度、不純物、無菌性、力価、細胞の生存性、総細胞数が含まれていなければならない。特定の構造を持つことが製品の基本的特性である場合には、原体や製剤（活性物質や最終製品）の構造特性を定義し、その妥当性を明らかにしなければならない。細胞医薬製品の基本的機能が特定のタンパク質の分泌である場合には、分泌されるタンパク質の規格を設定する必要がある。

特定の出荷試験が原体や製剤で実施出来ず、中間製品や工程内管理試験としてしか実施出来ない場合には、その妥当性を明らかにしなければならない。これらのケースでは、製造工程の管理が重要であり、臨床試験の結果に基づいてその妥当性が支持される必要がある。このような例外的な事項としては次のようなものが含まれる：

- 原体／製剤に複合的コンポーネントが含まれているために、技術的な理由からいくつかの出荷規格の実施が困難な場合
- 時間的制約から、製品の投与の前に試験が完了しない場合（製品の製造直後

や最初の試験を行った直後に投与する必要のある自己由来製品など）。しかし、臨床使用の前の限られた時間内で実施可能な重要試験については、設定すべきである。可能であれば、将来何らかの試験が必要になったときのために、一部の試料を保存すべきである。

- 臨床使用の必要性から試験に供することのできる製品の量は限られている（増殖効率の低さなどより採取可能な細胞数が限定）。細胞の加工工程や工程内管理などの評価と併せて、妥当な製品の出荷基準を設定する必要がある。

4.2.4.2 安定性試験

次のような材料について、細胞の保存条件を規定する必要がある：1) 全ての中間製品、2) 複合化細胞医薬品のそれぞれのコンポーネント、3) 原薬、4) 製剤。さらに、投与に当たっての必要な保存期間（輸送用コンテナから開けた後の時間など）について細胞医薬品ごとに定めておく必要がある。これは、必要な期間にわたっての細胞の完全性（integrity）や製品の安定性について試験を行い、得られたデータに基づいて設定しなければならない。これと関連して、適切な製品の凍結、解凍方法についても明らかにしておく必要がある。

細胞医薬品の原体の複雑な特性から、安定性は、細胞成分と同様に非細胞成分についても別途評価しておく必要があり、可能であれば、最終製品としての製剤についても同様に別々に評価すべきである。

4.2.4.3 遺伝子治療により改変された細胞を含む細胞治療薬について特に考慮すべき事項

細胞医薬品中の細胞が遺伝子改変を受けている場合には、遺伝子治療薬についての指針に従って、品質管理を実施しなければならない。これには、遺伝子改変に用いたベクターの特性や遺伝子改変の手法に加えて、目的とした導入遺伝子の持続性、導入遺伝子の存在状態、発現状況、遺伝的安定性、コピー数など改変された細胞についての品質管理試験も含まれる。遺伝子改変により獲得した新たな生物活性を評価出来る

ような適切な試験法を確立し、評価しなければならない。本指針案に記載された細胞の品質管理に加えて、このような遺伝子改変に関する情報を明らかにしなければならない。

4.2.4.4 複合製品に求められる特別な品質管理

細胞医薬品の構造的な構成成分に関する規格を設定する必要がある。マトリックス、スキャフォールド、医療機器などの構造的な構成成分に由来する不純物や分解産物を明らかにし、目的物質関連不純物として規格を設定すべきである。構造的／機械的あるいは生物学的な臨床使用条件での試験や、そのような条件での分解の可能性について出荷試験のひとつとして実施するのは困難と考えられる。従って、このようなパラメーターについては、原材料の適切な試験や最終製品の特性解析から予測するしかない。非常に量的に限定された自己由来製品などのように特定の製品では、複合製品の構造的／機能的特性解析のために、細胞以外の非細胞構成要素と製品と同等の性質を持つ細胞を用いてモデル製品を作成する必要がある場合もある。

4.2.5 製造工程評価

細胞の採取、細胞加工過程、最大細胞継代数、最終製品の他のコンポーネントとの複合化、充填、包装などを含む一連の製造工程を評価しておく必要がある。複合細胞医薬品では、活性物質との複合化によって最終製品を作ることができると考えられ、ある場合には、細胞の支持体を添加剤、用具、あるいは混合物質とみなすことができる。いかなる場合であっても、複合製品の製造の一定性を示す必要がある。

原薬（活性物質）、支持体、最終製品の各製造工程が十分に管理されていることを示す必要がある。製造工程における各々のパラメーターの選定やその受け入れ基準と工程内管理基準の妥当性を示す必要がある。原料や生物学的な工程には様々な変動要因があると考えられ、そのことを十分考慮して製造工程評価を実施する必要がある。さ

らに、無菌操作の妥当性を十分に評価し、重要製造工程を明確にしておく必要がある。

製造工程における原薬（活性物質）、支持構造体、中間工程製品の保存期間や輸送等の保管に関する工程の妥当性を評価しておく必要がある。

単回投与の自己細胞の調製などのように限られた量の試料しかない場合には、バリデーションのために十分な量の同等の性質を持つ細胞を調製し、十分な評価を行うておくことが望ましい。このようなバリデーション試験には、通常、外来性感染因子、確認試験、力価、純度／不純物、あるいは特定のパラメーターなどが含まれることが望ましい。

4.2.6 製剤の開発

バイオ医薬品／生物製品の製剤の開発に関するガイドライン通知の一般的原則は、ヒト細胞医薬品にも適用可能であるが、細胞という極めて複雑な構造を持つ性質と生きているというダイナミックな性質から、各々の細胞成分から最終製品へ至る製造の開発プログラムでは、特別な配慮が必要となってくる。

4.2.6.1 細胞成分

開発プログラムでは、最終製品の重要な特性としてどのような組成からなる細胞集団で構成されているのかを明らかにしなければならない。この場合に、細胞集団の組成比の維持することによる、生物学的な重要性や治療効果としての有用性について明らかにしなければならない。

構成成分としての細胞の安定性は、最も重要な要素であり、治療目的である機能（再生、修復、機能置換など）の発揮のために必要な細胞の生存性、遺伝的型質、表現型質などを評価しておく必要がある。細胞の生存性は広く使用されている方法で解析可能である。しかし、治療目的の機能に影響するような細胞特性の起こり得る変化の検出には、細胞表面マーカーの解析やプロテオーム解析、さらには細胞機能に関連する遺伝子発現解析などによって解析出来るよ

うになる。例えばこの解析法としては、マイクロアレイを用いた遺伝子発現プロファイルやフローサイトメトリーがあげられる。特定の物質を産生、あるいは発現し続ける細胞の能力は、安定性評価項目として捉えるべきである。このような細胞の安定性評価試験は、実際に必要な期間にわたって実施する必要がある。

4.2.6.2 非細胞成分

細胞医薬品には、バイオマテリアルや生物活性物質、あるいはタンパク質や化学物質など非細胞成分が含まれることがある。これらは、構造的な支持体である場合や、細胞の増殖に必要な適切な環境を作るためのもの、あるいはシグナル伝達や他の生物学的な機能などが想定される。またこれらの非細胞成分は、細胞の体外での加工工程に用いられるものもある。

細胞治療薬における添加剤は、それ自体は特定の治療効果に寄与することはなく、細胞の安定化材として、あるいは、製剤化された最終製品で保護材や構造を維持するために使用するものと定義出来る。従って、最終製品で添加剤を用いる場合にはその妥当性について議論しておく必要がある。

最終製品のスカフォールド／マトリックスの構造体として選択理由、その性質、特性、そのデザイン、試験について製剤開発の項目で文書化して提出する必要がある。

投与した後で、細胞の分布の変更を行い、他の細胞との置換を目指すような成分が最終製品に含まれている場合には、製品が目的とする機能を発揮するようにデザインされているか科学的な観点から議論を行うべきこと。

個々の非細胞成分について評価をしていく必要があり、その評価結果は製品全体の評価に取り込まれている必要がある。医療機器や医薬品として、他の申請でその安全性が評価されている非細胞成分については、細胞治療薬として用いる場合の安全性や適格性に限定した評価項目に限って実施する

ことでよいと考えられる。例えば細胞成分を医療機器の通知にその評価が記載されているような医療機器と複合化する場合などは、その通知を参照することでよい。そのような場合には、既存の評価で得られているデータを用いることの妥当性を提供する必要がある。

複合化に用いる非細胞成分の構造的や機能的特性について議論しておく必要がある。用具などの非細胞成分と細胞の相互作用については十分に評価し、その開発の経緯、複合製品全体の特性などを明らかにしなければならない。

細胞の組織分化や機能は、バイオマテリアルや細胞シグナル分子（増殖因子）などの局所的な環境に非常に依存している。従って、細胞医薬品に用いているバイオマテリアルや他の非細胞成分の組織適合性や機械強度などの性質や機能特性を明らかにするための試験を実施しなければならない。

特に、細胞との接触や細胞全体の支持体として用いるバイオマテリアルが、目的とする組織／細胞の増殖や適切な機能維持に関わる特性をもっていることを確認するために、次のような観点から評価を行うべきである：

- 細胞への無毒性
- 構造的な細胞支持機能、細胞増殖能や細胞の最適な生存性、あるいは他の機能的特性などに対する特性（組織分布、表面の化学的特性、強度など）
- 製造中あるいは臨床使用に当たって、用いるバイオマテリアルが目的組織と同等の組織分化、機能性、遺伝的型質などを維持することが可能か明らかにする必要性：生物学的互換性
- 目的とする臨床効果を発揮することを確認するための生物活性物質の遊離速度の解析
- 製品の機械的あるいは構造的特性に影響を与える可能性のある分解産物の性質やその分解速度

全ての非細胞成分や機能的構成要素の生

物学的影響と、非細胞成分から遊離してくる化学物質や分解産物の存在と、可能であればその生物学的影響について適切な毒性評価を行っておくべきである。適合性を確認するために、バイオマテリアルに求められている組織や細胞に引き起こす生物学的反応の特徴を明確にし、目的とする組織の反応性を適切なモデル系を用いて実証する必要である。

非細胞成分の安定性については、細胞成分がある時と無い時の両方で評価しておく必要がある。このことにより、細胞の挙動や生存性に影響するような製品の品質に重大な作用を持つ非細胞成分の分解や物理化学的な変化（凝集や酸化など）がおきていないかを明らかにできる。細胞成分や周辺組織の分解への影響や構造的成分の安定性について、長期にわたる臨床効果に対する非細胞成分の影響を含めて評価しておく必要がある。組織の反応性の促進や目的とする治療期間や定常状態に至るまでに細胞医薬品の機能を支持できるような非細胞成分の持続性効果を評価しておく必要がある。またこの持続的効果については、非臨床試験に於ける生物活性に関連する項目を、治療において確認するよう考慮すべきである。

構造的支持体として用いられているバイオマテリアル分解物の影響については、目的とする機械強度が細胞医薬品の目的とする機能が必要とされる期間にわたって維持されているかという観点から評価すべきである。

医療機器の生物学的評価に適用される一般的な原則は、細胞医薬品に使用されるバイオマテリアルの評価においても適用することができる。そのような評価にはバイオマテリアルへの暴露によって有害事象が引き起こされる可能性を明らかにするための特性解析や必要な試験、さらには既存のデータの参照なども含まれる。この原則は、ISO 10993 国際基準のパート 1 を最初に参照すべきである。ISO 10993 基準の他のパートは、バイオマテリアルの特性評価や細胞医薬品に用いる際のバイオマテリアルの生

物学的安全性や分解物について書かれている。バイオマテリアルの細胞接着性や細胞増殖性などの試験は、細胞医薬品特有の生物学的適合性を示すために必要となるであろう。

4.2.6.3 最終製品

複合製品の製剤化や投与方法を確立した場合には、製品に含まれる各構成要素の適切性やそれぞれ規定されている各コンポーネントパラメーターの適切性について再評価しておく必要がある。

最終製品で実施される試験の規格値は、開発過程でのデータや最終製品の品質に関してもとめられる事項をもとに設定すべきである。開発過程において *in vitro* あるいは *in vivo* の製剤や細胞分布試験を実施することが妥当であるか評価する。

製剤に用いる包装材は、製剤開発の一環としてその選定理由を説明する必要がある。また、投与する製剤が保持している機能に対して何らかの影響がある場合には、その機能についてのデータが求められる。

4.2.7 トレーサビリティーと薬事監視

製品と出発原料に加え、患者の完璧なトレーサビリティーを保障できるシステムが細胞医薬品の安全性のモニタリングに必須である。このトレーサビリティーシステムの確立と維持にあたっては、2004/23/EC 通知及び2006/17/EC 及び2006/86/EC 通知に記載された要求事項への適合性とシステムの一貫性の保持を保障されなければならない。

4.2.8 同等性評価

細胞医薬品の開発では、最終製品へ品質・安全性・有効性に大きくかわる製法の変更が必要となることが想定される。細胞医薬品の複雑性やそのダイナミックな特性から、全ての開発ステージを十分に評価し、開発経緯とともに申請資料に記載しておくことが重要である。このことは、臨床開発ステージが開始後、特に重要な点である。製品のプロトタイプの開発経緯やその特性については、最終製品の評価と関連する情

報のバックグラウンドとして提供される必要がある。

臨床試験に用いられたバッチは、バッチごとの恒常性を示すためにも十分に特性解析されていなければならない。最も重要な臨床試験の間は、製造工程や最終製品の設計を変更するべきではない。開発企業は、臨床開発での試験で求められる同等性を立証するための解析法を確立し、そのために必要な重要パラメーターを明らかにすることが求められる。製法変更された製品の同等性を示す試験は、臨床試験に用いられたバッチを用いて実施する必要がある。ICH-Q5Eの「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もなう同等性・同質性評価について」や関連するガイドラインを参照することができる。

特性解析や非臨床試験で同等性が十分に立証できない場合には、臨床試験でその同等性を示す必要がある。

4.3 非臨床開発

非臨床試験は、臨床使用で起こり得るリスクを可能な限り精密に検討するためのものでなければならない。医薬品の薬理学試験及び毒性学試験のための2001/83/EC通知に詳細に記されている従来の要求事項は、細胞医薬品にとって常に適用可能というわけではない。これらの通知等では適用できない場合は、それぞれ妥当性を検証する必要がある。細胞医薬品に用いられている細胞が遺伝的に改変されている場合の非臨床試験は、遺伝子治療薬についてのガイドラインを参照しながら実施する必要がある。

非臨床試験の目的は、細胞医薬品の臨床効果のコンセプトを立証するとともに、臨床治験を実施する前あるいは治験全体を通じて、ヒトでどのような薬理学的反応や毒性反応が起こり得るかを明らかにすることである。これらの試験のゴールには次のようなものが含まれる：治験における投与量の安全域の設定に関する情報の取得、投与経路や投与スケジュールの設定に関する情報の取得、治療期間の設定や有害事象の発

症をどこまでフォローアップするべきかについての情報の取得、細胞医薬品の投与を受けた患者で毒性が見られる可能性のある器官の選択や毒性パラメーターの同定のための情報の取得などがあげられる。

非臨床試験では、適切なモデル動物を用いて実施する必要がある。合理的な非臨床試験を実施するとともにモデル動物選択の基準を明確にすることが求められる。非臨床試験は細胞医薬品のもつ複雑性に充分対応したものでなければならない。

生物活性物質の発現レベルや、投与経路、あるいは試験での投与量は人での臨床使用量や使用形態を反映したものでなければならない。

ICH-S6「バイオテクノロジー医薬品の安全性試験」に書かれた推奨事項については十分に考慮すべきである。試験動物数、動物の雌雄の選択やモニタリング期間、試験頻度などは起こり得る有害事象の発症を検出するのに十分なものでなければならない。

目的とする機能を発揮させるための全ての構造物の安全性や適格性を示す必要があり、そのためには、これらの構造物の物理的、機械的、化学的、生物学的観点を考慮して試験を実施しなければならない(4.2.6. 参照)。

4.3.1 薬理作用

効力を裏付ける試験

非臨床試験では、細胞医薬品の臨床効果のコンセプトを立証することが求められる。臨床効果のコンセプトは、*in vitro*及び*in vivo*の適切なモデルを用いた試験により確認する必要がある。

生物活性を示す科学的に妥当なマーカーを用いて被検体での薬理的効果を確認する必要がある。

もし、細胞医薬品の効能が、欠損している細胞の機能を代替する（組織再生）ものであれば、機能試験を実施することにより、代替する機能を発揮できることを示さなければならない。細胞医薬品の効能が、がん

患者における免疫学的治療やワクチン効果を目指したものである場合には、細胞医薬品の免疫学的な反応性を的確に捉えるための免疫反応試験を実施しなければならない。

免疫抑制動物や、ノックアウト動物、さらにはトランスジェニック動物などのモデル動物が選択されることもある。種差による拒絶反応等により、異種モデル動物に投与された細胞や組織の生体内での反応性は異なることから、このようなモデル動物のヒトとの同質性は有利な点が多い。このようなモデル動物は幹細胞の分化能試験などでも採用すべきである。*in vitro*試験では、細胞や組織の形態、増殖性、表現型、不均一性、分化のレベルなどが、効力を裏付ける試験として実施される必要がある。

可能であれば、細胞医薬品の臨床効果を達成するために必要な最小量の細胞数や最適な細胞数を明らかにすることを目的とした試験を実施するべきである。細胞数や細胞濃度に加え、投与する細胞治療薬の目的とする特異的な特性（分化ステージや不均一性）にも着目しなければならない。

副次的薬理試験

生物活性製品に含まれるヒト細胞医薬品の望ましくない生理学的影響の発症の可能性について適切な動物モデルを用いて試験しなければならない。細胞が目的とする場所から移動したり、あるいは投与後に目的しない場所へ局在することも起こり得る。また、体細胞から目的タンパク質以外の他の生理活性分子を分泌することも想定される。さらには、目的タンパク質が想定している機能以外の生理活性を持つことも考えられる。

安全性薬理試験

安全性薬理試験は、細胞医薬品の特性に応じてケースバイケースで実施を考慮するべきである。細胞が、中枢神経、心臓、呼吸器系、角膜、さらには消化器系に悪影響を与えるような薬理物質を産生する事も起こりえる。あるいは、例えば心臓の梗塞部位に投与された幹細胞や筋肉細胞自身が、安全性薬理の対象となるような事象を引き

起こす可能性もある。

以上の点に加え、必要に応じて ICH-S7A 「安全性薬理試験ガイドライン」を参照されたい。

動態、遊走、持続性

一般的に、従来の治験薬の体内動態試験はヒト細胞医薬品には適用ができないと考えられる。しかし、細胞医薬品が新たな環境におかれたときの、組織分布、生存性、移動性、増殖性、表現型質、さらには表現型質の変化についての試験は実施しておくべきである。

細胞が、移植された体内で移動し、局在の違いにより目的外の細胞への分化が起こり、その結果としての有害事象が起こることも想定される。このような点については、適切な手法を用いて、目的とする細胞を特定することより投与された動物体内での分布を明らかにするような解析を行っておくべきである。

生物学的体内分布やその持続性に関して、小動物を用いることにより大動物を用いては困難な細胞の分布の検出ができるようになると考えられる。

全身性に生理活性物質を産生する様な細胞医薬品では、発現した生理活性物質の分布、産生期間やその量とともに、目的とした部位での細胞の生存性や機能的な持続性を試験しなければならない。

相互作用

投与した細胞と非細胞構成成分とともに体内の微小環境や他の生理活性物質との相互作用をモニターする必要がある。この相互作用には、細胞医薬品が体内の微小環境と一体化することも含まれる。

4.3.2 毒性試験

毒性試験の必要性は細胞医薬品の特性に応じて判断する必要がある。しかし、従来の毒性試験の適用は適切ではないこともあり、用いるモデルの適格性や試験の実施を不要とする場合にはその妥当性を説明しなければならない。

例えば、細胞の毒性は、製造工程中に異

なる物質を分泌するようになるなど、未知の細胞の変化や細胞の分化に伴う生体での動態の変化などにより、刻一刻と変化すると考えられる。他の毒性発現の可能性としては同種製品の使用において惹起されるような場合や、製造工程で用いられているものや構造物として用いられているコンポーネントによるもの、異常な細胞の増殖、望ましくない細胞の局在などがあげられる。しかし、複合製品などのように、細胞以外の他の医薬品やアジュバント/サイトカインなどとともにより用いられる場合には一般毒性試験を考慮しなければならない。医薬品相互作用の試験は、使用目的やどのような細胞医薬品を用いるかに依存しており、この点の議論が必要である。

細胞自身や細胞由来薬理物質に対する免疫反応の惹起は細胞医薬品の効能に影響を与える可能性がある。従って、細胞医薬品の免疫原性の可能性についても考慮しておく必要がある。分泌物質による免疫原性については、ICH-S6「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」ガイドラインを参照すること。

がん免疫療法などの免疫治療を目的として細胞を用いる場合には、自己免疫原性について考慮しなければならない。

単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験

毒性試験は適切なモデル動物を用いて実施する必要がある。ヒト細胞が速やかに拒絶される場合には、安全性薬理試験や、局所刺激試験、効能を裏付ける試験、薬効試験とともに実施してもよい。自己細胞医薬品の場合には、自己細胞を用いたモデルでの試験を行うことも可能である。

このような試験では、細胞は通常の試験デザインに想定されるよりも長期にわたって生存するとかがえられることから、通常の単回投与試験よりも長期の観察する必要があると思われる。投与経路や投与量は臨床使用を反映したものでなければならない。臨床使用においても、反復投与を行う場合にのみ、反復投与毒性試験を実施しな

ければならない。

局所刺激試験

局所刺激試験は、適切なモデル動物を用いて実施する場合もある。しばしば、分泌物質に対する局所刺激性、組織適合性、刺激性は単回投与毒性試験や反復投与毒性試験で検出することができる。

他の毒性試験

患者の細胞や細胞医薬品の細胞が新生形質変異を起こすことによるがん化のリスクは、必要に応じてケースバイケースで考慮しておくべきである。従来のがん原性試験は、意味がないであろう。がん化試験は、製造における限定された培養期間あるいはそれを超えた期間培養した細胞を用いて実施するべきである。試験で、投与した細胞や産生物質が組織から回収できる場合にはがん化試験の一環として解析するべきである。

DNA や他の染色体成分と相互作用する性質を持つ場合以外は、遺伝毒性試験は細胞医薬品では実施する必要はない。

生殖毒性試験は細胞医薬品によっては必要となることがあり、ケースバイケースで考慮すべきである。

4.4 臨床開発

4.4.1 一般的原則

一般的に、細胞医薬品が臨床試験段階に入った場合には他の医薬品についての原則が適用される。臨床開発計画では、既存の一般的ガイドラインやそれぞれの試験に応じたガイドラインに従い、効力を裏付ける試験、薬物動態試験、作用機構に関する試験、投与量やランダム化比較試験が含まれていなければならない。

治験第I相から第III相へ移行することは許容されるが、非臨床試験やこれまでの臨床経験や治療での病理学的な経験に基づいて、細胞医薬品特有な観点からその妥当性を示すことが求められる。このようなケースでは、治験の初期では、細胞医薬品の臨

床効果のコンセプトを立証するのに十分な試験が必要であり、有効性を裏付けるためのパラメーターを明らかにしておかなければならない。

細胞医薬品は投与に当たって外科的措置が必要な場合や、治療目的を達成するために必要な投与手技や付随する治療方法が必要となることがある。細胞医薬品の生物学的効果は、生体内の微小環境に依存しており、患者からの免疫反応や投与した細胞による免疫反応にも依存している。臨床開発において求められるさまざまな手技等については細胞医薬品の最終的な使用形態を考慮したものでなければならない。このような手技の標準化や最適化は、臨床開発の大きな目的のひとつである。投与方法や免疫抑制剤の使用といった必要とされる医療手技を含めた治療方法全般について、十分な検討を行い、製品の概要書に記載しておく必要がある。

4.4.2 効力を裏付けるための試験

細胞医薬品の場合にはその作用機構の詳細が明らかにされているわけではないが、細胞医薬品の主たる作用については明確にされていなければならない。細胞医薬品の目的が、欠損あるいは障害を受けて細胞・組織の機能を修復するために用いられる場合には、その機能に関する検査を実施する必要がある。細胞医薬品の目的が、欠損あるいは障害を受けて細胞・組織を生体にならなくて機能性を保持した修復や置換を目的とする場合には、構造的かつ組織学的な試験によりその効力を裏付ける指標とすることも可能である。顕微鏡観察や組織検査、あるいはイメージングや酵素活性などの効力を裏付ける試験の指標が考えられる。

細胞医薬品が非細胞成分を含む場合には、非細胞成分の適合性や分解、あるいは機能性について臨床的に評価しておく必要がある。

4.4.3 薬物動態試験

従来の吸収・分布・代謝・排泄試験は、ヒト細胞医薬品には適用できないと考え

られる。製品が患者体内で生存している期間にわたって、生存性、増殖性/分化能、体内分布/体内動態、機能性などをモニターできるように配慮しながら、必要な試験や方法論についての実施可能性を議論することが望ましい。

細胞医薬品を繰り返し投与する場合には、投与スケジュールについて、細胞医薬品の体内での寿命を考慮して考察する必要がある。

4.4.4 投与量の設定試験

製剤の投与量を設定するための最新の一般的な原則は、細胞を含む製品には適用困難と考えられる。細胞医薬品では、患者の体重（例えば、kg 体重あたりの細胞数）、欠損している細胞の量（例えば、欠損している骨の量）あるいは体表面積（例えば、皮膚の置換）など、治療対象の患者の個人の状態によって大きく投与量を変えて用いなければならないことが多いと想定される。

治験第 I/II 相試験では、効果が認められる最小投与量である「最小有効量」を明らかにできるか、耐用可能でかつ臨床効果に基づいて目的とする臨床効果を発揮するための最大投与量範囲と定義される「至適許容量」を明らかにできるようにデザインされていなければならない。可能であれば、臨床安全性試験として有害事象を惹起することなく投与出来る最大量である「最大耐量」を見いだせるようデザインされていることが必要である。

4.4.5 有効性

臨床有効性を確認する試験は、目的とする患者群で、臨床的に意義付けのあるエンドポイントを用いて有効性を示すこと、最適の治療効果が得られるような適切な投与スケジュールを確立出来るようにすること、投与した製品の効果が持続する期間を十分評価しておくこと、対象患者群で既存の治療法と比較しながらリスク/便益の評価が可能になるようにしておくことが十分可能なようにデザインされている必要がある。有効性の確認では、評価すべき項目について、一般的な指針及び評価項目ごとの指

針を参考にする必要はある。

試験を省く場合には妥当性を示しておく必要がある。従来の医薬品に比べ、細胞医薬品の特性や作用機構は大きく異なっていると考えられるが、このことは、必ずしも最新の疾患ごとのガイドライン（例えば、パーキンソン病治療用医薬品と細胞医薬品）で規定されている製品と異なるエンドポイントを用いて試験をしなければならないということを意味しているわけではない。

新しい治療薬である細胞医薬品では、限られたガイドラインしかないために、有効性の確認試験を含め、臨床開発計画に関して規制当局と相談することが推奨される。

既に確立あるいは一般的に受け入れられているエンドポイントの代替指標を用いることにより、臨床的エンドポイントと有効性の関係を確立することが可能になると考えられる。変形性関節症の防御のように、目的とするエンドポイントが長期にわたるフォローアップによってのみ観察出来る場合もある。そのようなケースでは、承認審査では、代替指標を用いて判断せざるを得ないであろう。有効性の確認のための観察期間が長期にわたる場合には、患者のフォローアップ計画を作成しなければならない。従って、その妥当性が示されれば、臨床的あるいは他のこれまでと異なるエンドポイントを用いることも可能である。

4.4.6 安全性に関する臨床試験

一般的な有害事象を検出するために安全性に関するデータベースを作成することが必要である。データベースの範囲は同様の製品に関する臨床経験に基づいて設定することができる。

細胞医薬品を投与するために必要な外科的措置や免疫抑制剤の投与なども含め、治療行為全体にわたってのリスク評価を行い、治験計画や対象とする患者集団の選定なども含めた適格性を明らかにしておく必要がある。

前臨床試験で確認が必要とされ安全性に関する全ての事項について、臨床試験では評価する必要がある。特に対象疾患に関する適切な動物モデルがない場合や生理的な違いから対応する動物モデルで得られた数値が限定的なものである場合などには、特に配慮が必要である。

細胞医薬品の有害事象は、免疫反応や感染症、あるいは腫瘍化や治療行為に付随するものであるために、開発過程から市販後にわたって評価していくことが必要である。長期にわたって生存する場合には、製品に関する長期の有効性と安全性を確認するための患者フォローアップが必要となる。

繰り返し投与を行う製品は有害事象の発症のリスクは、より高くなると考えられる。

4.4.7 医薬品安全性監視とリスク管理計画

細胞医薬品の一般的な医薬品安全性監視とトレーサビリティに関しては、ヒト医薬品のリスク管理システムに関するガイドライン（EMA/CHMP/96268/2005、2005年11月14日）に記載されたEUリスク管理計画に従うこと。細胞医薬品では、有効性が無かったということも含めて安全性に関して長期にわたる観察が必要となる。

感染症や免疫原性/免疫抑制、さらには腫瘍化や同時に用いる医療機器やバイオマテリアルの耐久性など長期にわたる安全性は、リスク管理計画の中で取り扱うべきである。細胞医薬品特有の医薬品安全性監視が必要となる。また、細胞医薬品の生物学的特性に関連した特別の配慮も必要である。ドナー→製品→患者という方向性や自己由来製品が患者に戻ってくる意味でのトレーサビリティは、EU議会及び委員会の通知（2004/23/EC）（先端治療薬の規制に於ける「ヒト組織や細胞の提供、採取、試験、加工、保管、保存、及び配布のための品質と安全性の確保に関する基準」）に従って実施しなければならない。

5 参考文献

1 Ph. Eur. General Text Nucleated cell

- count and viability (2.7.29) [published in PharmEuropa 18.1 (January 2006, ref. PA/PH/Exp CTP/T (05) 28 ANP)].
- 2 Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
 - 3 Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
 - 4 Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells.
 - 5 ICH Q5D, Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products
 - 6 Eudralex Vol. 2 B, Notice To Applicant, part II-V : virological documentation
 - 7 EMEA/CHMP Note for Guidance on Production and quality control of medicinal products derived by recombinant DNA technology CPMP/BWP/xx
 - 8 EMEA/CHMP Note for Guidance on Production and quality control of Monoclonal Antibodies CPMP/BWP/xx
 - 9 EMEA/CPMP Note for guidance on plasma-derived medicinal products (CPWP/BWP/269/95, rev.3)
 - 10 EMEA/CHMP Points to consider on Xenogeneic Cell Therapy Medicinal Products (CPMP/1199/02)
 - 11 EMEA/CPMP/CVMP Note for guidance on minimizing the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products (EMEA/410/01 rev.2)
 - 12 EMEA/CHMP Note for Guidance on Use of Bovine Serum in the Manufacture of Human Biological Medicinal Product (CPMP/BWP/1793/02)
 - 13 Eudralex Vol. 7Blm10a Table of extraneous agents to be tested for in relation to the general and species specific guidelines on production and control of mammalian veterinary vaccines
 - 14 Note for Guidance on Production and Quality Control of Animal Immunoglobulins and Immunosera for Human use, CPMP/BWP/3354/99
 - 15 EMEA/CHMP Note for Guidance on the quality, preclinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products (CPMP/BWP/3088/99)
 - 16 Directive 93/42/EEC
 - 17 Directive 90/385/EEC
 - 18 EN/ISO 10993-18:2005 Biological evaluation of medical devices- Part 18: Chemical characterization of materials
 - 19 EN/ISO 10993-19:2006 Biological evaluation of medical devices- Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials
 - 20 ICH Q5A Guideline on Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Product Derived From Cell Lines in of human or animal origin
 - 21 ICH Q6B Note For Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products. CPMP/ICH/365/96
 - 22 CHMP guideline on potency testing of cell-based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer. EMEA/CHMP/410869/2006
 - 23 ICH Q5D Derivation and characterisation of cell substrates used for production of

- biotechnological/biological products
(CPMP/ICH/294/65)
- 24 Ph. Eur. Monograph on vaccines for human use, Section 5.2.3. Cell substrates for the production of vaccines for human use
- 25 Note for Guidance on Development Pharmaceuticals for Biotechnological and Biological Products CPMP/BWP/328/99
- 26 EN/ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing
- 27 Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
- 28 ICH Q 5 E, Comparability of Biotechnological/Biological Products

EU では、細胞治療薬に関する新たなガイドライン案の公表と、組織工学製品を含めた細胞治療薬の全ての審査を EMEA で行ういわゆる中央審査化を進めようとしている。こういった規制上の大きな変化は、EU 域内では、統一された基準で、より適切に細胞治療薬の品質・安全性・有効性評価を実施していこうとするものであり、わが国の規制においても非常に参考になるものである。

一方、フランスでの細胞治療薬の規制制度に関しては、このような EU での動きと連動して、変化しつつあるが、独自の規制を行っている一面もある。例えば、病院等では実施されている細胞治療については、各

国の独自の規制によっており、そのためにフランスでは、このような製品や治験薬にのみ適用されるトレーサビリティや薬事監視制度を確立している。また、細胞治療薬の治験申請から治験の実施を経て、承認申請に至る各ステップで必要となるデータ等の範囲についても調査研究を行ったが、ケースバイケースの対応とならざるを得ない一面もあるとされた。また、基本的には治験前に求められるウイルス安全性のデータと承認申請のデータは異なることもありえるなど、開発ステージに応じて要求しているレベルは異なっている。ウイルス安全性確保についても、ウイルス抗体の保持率等、国民の疫学的動向に対応した規制、あるいは、PCR 等の最新技術の適用において求められるバリデーションの実施により受け入れの可能性があるなど、最新の技術を積極的に取り入れていく姿勢が明らかになった。

C.3.7 小括

EU では、細胞治療薬に関する新たなガイドライン案の公表と、組織工学製品を含めた細胞治療薬の全ての審査を EMEA で行ういわゆる中央審査化を進めようとしている。こういった規制上の大きな変化は、EU 域内では、統一された基準で、より適切に細胞治療薬の品質・安全性・有効性評価を実施していこうとするものであり、わが国の規制においても非常に参考になるものである。

EU の新たな動きに対応したフランスにおける細胞治療薬の規制について調査研究を行い、バイオ医薬品安全性監視 (biovigilance) 制度や独自のトレーサビリティの確保政策などをとっていることが明らかになった。

C.4 薬学領域、理工学領域、内科的領域などの科学技術面からみた検討、並びに倫理的視点からみた検討

新たな医薬品や医療機器の適用に関する規制に関する考え方として、患者の新たな治療を受ける権利を増大すること、安全性を確保すること、倫理的妥当性を確保すること、及び社会的認知や理解を得ることは

極めて重要な要素であり、関係者はそれらの実現に向けての努力を絶えず行う必要がある。このために規制は、患者の新たな治療を受ける権利の増大と安全性の確保というせめぎ合う2要件をともに最大化する方向で満足させる必要がある。前者の要件を充たそうとすれば、行政による規制は最小限に設定し、運用される必要があるが、新規治療技術の適用に伴う患者の安全性に関する最低限の基本的要件は保証する必要がある。

確認申請の制度はこうした理念に沿って運用される必要がある。

確認申請に際して参照すべき公的文書としては、医薬発第1314号の別添1「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的な考え方」や別添2「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」がある。これらは、平成12年に通知されたものである。多種多様の製品や適応症を想定したもので、具体的な個々の事例に必ずしもすべてが当てはめられる訳ではないが、基本的な概念／原則や留意事項は網羅されていると考えられる。各国のガイドラインや考え方も個々の製品や臨床適応に応じたケースバイケースの原則でフレキシブルに対応する必要性から、本指針のような原則及び一般的留意事項というミニマムコンセンサスパッケージの提示に止めている。

しかし、現在、これらの文書の改訂を求める要請も少なからず寄せられている。再生医療等は個々の患者に対するオーダーメイド医療であるため、一般の医薬品等に比べ安全性、有効性の評価が難しい。そのため、再生医療では確実な有効性が未知数のまま、臨床試験から有効な結果が得られることを期待しているのが現状である。また、再生医療等に用いるヒト由来細胞・組織利用製品は一般の医薬品のように承認前例がなく、確認すべき必要最小限の項目を絞ることが困難である。さらに、研究の進歩の早いこの分野において、現時点での改訂は近い将来さまざまな新たな問題が発生することが容易に想定できる。とはいえ、後に述べるように、経験の蓄積や学問・技術の進歩を反映したミニマムコンセンサスパッ

ッケージの拡大や記述のわかりやすさは常に求められるところであり、こうした観点での規制のより一層の明確化が望まれているのも事実である。規制の明確化の方法については、形式や内容ともに今後の議論に待つべきところも多いが、内容面では以下のような点が検討事項となるかも知れない。

例えばエンドトキシンや生分解性高分子等のスキャフォールドを用いる際のように、具体的な方法や、数値に関して、盛り込めるところがあれば盛り込む、あるいは参照すべき通知等があれば、明記する。一方、CMC及び安全性確保に関する基準については、各国ともウイルス等の微生物及びプリオン制御、エンドトキシン等の明確なケースを除いて技術的に詳細なものは示していない。さまざまな製品及び臨床適応を考慮すると具体的な基準や試験方法を一律に定めることは一般には不合理であること、また臨床試験の進行状況、経験、関連する科学技術の進歩によっても必要なデータや情報の種類や量は変わる可能性があり、ケースバイケースの原則で、試験・評価し、その妥当性を示すのが最も合理的であるとの認識が各国では一般的であることによる。なお、わが国の確認申請においては、暫定基準値を設け、治験の進行に従って適切な規格値を設定していくとの考え方は、ガイドラインに盛り込まれてもよいと考えられる。

その他、以下の事項も検討事項とするべきとの意見もある。

1. 医薬発第1314号（別添2）「第2章第8品質管理2ロットを構成しない製品の原材料及び最終製品等の品質管理法」において「——、各製品の使用目的や使用方法に適合する適切な品質規格、出荷基準等を設定し、管理すること」とあるが、ロットを構成し得る製品とほぼ同じ規格設定を求められていると考えられる。ロットを構成し得る製品とそうでない製品の区別に対する配慮がほとんどされていない。
2. ロットを構成し得る製品とそうでない製品は、一般的に、それぞれ Allogenic、Autologous と考えられて