

- 製薬企業等が製造する医薬品例
 - 同種線維芽細胞（糖尿病性皮膚潰瘍）
 - 自己由来表皮細胞（熱傷患者）
- 非営利企業が製造する製品例
 - 自己由来造血幹細胞（癌治療）：臍帯血造血幹細胞移植も含まれる
 - 同種細胞：膵臓細胞（糖尿病患者）や胎児神経細胞（パーキンソン病、ハンチントン病）

また、日本では、医療行為として医師の裁量の中で行われる臨床研究も承認の対象であり、これはFDAの規制と同様である。しかし、造血幹細胞移植など、体外での加工操作が殆ど行われないような製品も、対象とするべきかについては議論がされているようである。特にその加工の程度について議論の対象となっている。単なる洗浄などの場合などは加工に含めないで良いのではとの意見もある。しかし、保存の間での汚染のリスクもあり、可能の程度で一概に分類出来ないとする意見もある。同様にドイツでも、医師の裁量の範囲と、細胞治療薬として承認を受けるべき範囲については議論が継続している。また、規制の対象は、公的機関や非営利団体が製造する製品も対象となり、例えば、癌治療において用いられる自己由来造血幹細胞や臍帯血造血幹細胞、あるいは、パーキンソン病、ハンチントン病のための胎児神経細胞などがある。

フランスでは、1996年から200件の治験が申請されており、その80%は病院などの公的機関から出されたものであり、いわゆるがん治療に於けるミニ移植などが含まれている。また、その60%もが造血幹細胞を用いた治療であらう。また、またフ

ランスでの実際の細胞治療例は、造血幹細胞を用いた治療から、がん免疫細胞治療と多岐にわたっており、我が国ではまだ基礎的研究のみで患者への投与は行われていない神経細胞を用いたパーキンソン病やハンチントン病治療や、膵臓細胞を用いた糖尿病治療なども既に実施されている。(表4-5)

表4. フランスにおける細胞治療の現状

- 1996より200もの治験が申請されている
 - 申請者
 - 80%は公的機関による申請（病院等）
 - 20%は製薬企業や他の私企業
 - 細胞のタイプ
 - 60%造血幹細胞
 - 75%自己由来細胞

表5. フランスにおける細胞治療例

- 造血幹細胞
 - 血液疾患：リンフォーマ、白血病
 - 心筋形成術、下肢梗塞性疾患
- 免疫細胞；マクロファージ、樹状細胞、デキソゾーム、T細胞
 - 各種の癌や感染症への免疫療法
- 軟骨細胞
 - 関節軟骨損傷
- 表皮細胞／繊維芽細胞
 - 梗塞性潰瘍、糖尿病性下肢潰瘍、熱傷
- 神経細胞
 - パーキンソン病、ハンチントン病
- 筋芽細胞
 - 重度心筋梗塞治療
- 膵臓細胞
 - 糖尿病

2. 細胞治療薬の申請様式と関連する規制、EU 規制との関係

承認申請に当たっての必要な書類としては表5にあげたような、一般的な製造方法から品質管理、非臨床データ、臨床データが必要である。さらに、GCP に沿った治験が実施されていること、製造施設の承認や職員の適格性などを含めた GMP 基準が求められている。一方、治験申請資料は、EU とは異なるフォーマットが用いられている。関連する通知としては、EU 域内で流通する医薬品の保管、流通、取り扱いかが適切になされるための必要な事項を定めた 2001/83/CE に従うことが求められている。また、細胞や組織製品のトレーサビリティ等を定めた 2004/23/CE 通知への適合も求められている。さらに、これまで、各国で独自の規制がされていた組織工学製品についての改訂が進んでおり、後述するように現在組織工学製品も含めた細胞治療薬の改定案がパブコメ中である。(表6-7)

表6. フランスの細胞治療薬申請様式

- 1) 医薬品としての情報
 - 施設や施設的环境、設備、職員、品質管理システム
 - 製造/加工工程、その管理
 - 出発原料の品質 (細胞、細胞バンク)
 - 他の原材料 (生体由来材料の有無、量) の付属物の品質
 - 製品の品質管理
 - 保管や輸送
- 2) 非臨床試験データ
- 3) 臨床試験データ

- 優良基準 (good practice)
- 全ての細胞医薬品の優良臨床試験基準での治験、優良医薬品製造基準への適合 (製造場所の承認、職員の適格性評価)

表7. 細胞治療薬の治験申請資料 (2001/20/CE)

- 行政文書: カバーレター、申請書類、保険
- 細胞治療薬に関する書類: プロトコール、治験パンフレット、インフォームドコンセント
- 治験薬に関する申請書類: 非検薬、参照製品、プラセボ製品
- 全てのデータ: 品質、非臨床、臨床
- 優良基準
- 全ての細胞治療薬は優良臨床試験基準に適合すること、治験薬 GMP (製造場所の承認、職員の適格性評価)

一方、病院等が製造する細胞治療薬と製薬企業が製造する細胞治療薬では、当然ながら治験や承認の主体が異なる (表8)。すなわち、EU 域内で流通される後者の場合には、EMA で中央審査が行われるが、病院等が製造する製品は、治験、承認、施設全てが国内だけの承認である。さらに、これらの製品では、医薬品安全性監視 (pharmacovigilance) に代わって、バイオ医薬品安全性監視 (biovigilance) が患者のホローアップを含めて実施されている。

中央審査を受ける医薬品の審査では、図1に示すように申請者が Afssaps に申請すると、Afssaps のラポーター (報告者) が、提出された申請書類を EMA の各専門家

に送付し、その意見を聞くことになる。レポートは各専門家からのコメントをまとめて EMEA 内で審議し、最後に EMEA の科学的見解としてまとめることになる。EMEA からの科学的見解を踏まえて EU 委員会で最終的な結論が出され、申請者に通知されることになる。

表 8. フランス細胞治療薬の承認に関する規制

細胞治療製品の分類	営利企業の製造する医薬品	販売承認申請	EMEA での中央審査 医薬品安全性監視 施設の承認
	医薬品製造施設	治験の承認	臨時委員会 有害事象のホローアップ 施設の承認
	非営利団体が製造する医薬品（細胞調製）	国内実施承認	フランス独自の承認 バイオ医薬品 安全性監視 施設の承認
	公的あるいは私的団体	治験の承認	臨時委員会 バイオ医薬品 安全性監視 施設の承認

3. 細胞治療薬のウイルス等の感染性因子に対する安全性確保

細胞治療薬の安全性で最も重要な観点はウイルス等の感染性因子に対する安全性確保であり、この点は他の諸国と同様である。ウイルス等の安全性確保に手段としては、

細胞バンクを作成出来るものと、バンク化されていない製品で対策が異なる。ドナー選択や培養に用いる血清等の試薬の適格性、さらには、工程評価を含めて大きな違いはない。しかし、ドナー選択における、実施すべきウイルス試験等ではいくつか異なる要求がだされている。例えば、試験すべきウイルスとしてはパルボウイルス B19 が記載されていないが、その理由として多くの成人がウイルス抗体を持っていることなどがあげられている。また、ウイルスの血清学的検査に加えて核酸増幅検査（NAT）の実施を必ずしも求めてはいない。

一方、我が国では、自己由来の製品については必ずしもウイルス試験を求めるわけではないが、しかし、フランスでは加工あるいは長期保存する場合には同種と同様のウイルス適格性に関する試験を実施するように求めている。これは、保存や製造工程でのクロスコンタミネーション等を考慮しての規制である。

また、最終製品での感染性因子の否定試験について、結果が得られるまで時間を要し、多くの場合に投与後に結果が得られることになる。PCR 等のより迅速な方法の採用も考えられるが、試験法のバリデーションが必要となる。このような新たな試験法の採用に関しては、EMEA の改正案にも記載されている。

ウイルスに限定された事項ではないが、治験開始前に必要なデータ、治験の Phase1、Phase2、Phase3 の段階で必要なデータについては、明確に規定されているわけではないが、一般的に、IND までに必要なウイルス安全性試験と承認申請のデータは異なるとされている。

4. 医薬品安全性監視 (pharmacovigilance) とバイオ医薬品安全性監視 (biovigilance)

製薬企業等が製造する細胞治療薬は、承認後に通常の医薬品安全性監視が適用されるが、治験中や非営利団体等が製造する製品については、医薬品安全性監視が適用されないために、2004 からバイオ医薬品安全性監視 (biovigilance) 制度が適用されている。バイオ医薬品安全性監視 (biovigilance) は既存の医薬品安全性監視でサーチできない、細胞治療の承認前の製品についての薬事監視制度である。バイオ医薬品安全性監視では、細胞治療薬ばかりでなく、臓器移植やヒト由来製品を用いた医療機器等も含まれる。また、対象とするのは患者ばかりでなく、ドナーも含めている。これは、例えば、ドナーから造血幹細胞を採取するために G-CSF を投与する場合など、そのような細胞治療薬の製造に関連する一連の行為による安全性に対する有害事象を捉えようとするためである。バイオ医薬品安全性監視では、治療後の follow-up や治験に使用したサンプルの保存 (10 年) などについて規定している。また、治療に用いた細胞のみならず血清や種々の添加剤等も監視の対象とされている。

監視に組み込まれているのは、治療に当たる医療従事者等に義務が課せられており、また、製造企業は得られた情報を直接 Afssaps に報告する義務がある。この医療従事者には、医師、看護師、薬剤師以外にも多岐にわたる職種の間が組み込まれている。

5. EU における細胞治療薬の規制状況

EU では、2007 年 1 月に細胞治療薬の新たな規制案として、「ヒト由来細胞治療薬のガイドライン案 (EMEA/CHMP/410869/2006)」を作成し、意見公募を開始している。本ガイドライン案は、2001 年に出版された、「ヒト体細胞治療薬の製造と品質確保に関するガイドライン」の改訂版となるものであり、本ガイドライン案が確定した段階で、旧ガイドラインは廃止されることになる。本ガイドライン案の大きな特徴は、これまで中央審査が行われてきていなかったティッシュエンジニアリング製品 (Tissue engineering product) も含まれていることである。これにより、これまで加盟国ごとにばらばらに規制されていたティッシュエンジニアリング製品も含め細胞を用いた製品はすべて EMEA による中央審査に移行しようとするものである。

従って、細胞治療薬は細胞とマトリックス/スキャホールド/支持膜などの複合製品 (ティッシュエンジニアリング製品: 医療機器) と従来の細胞医薬品 (Somatic cell therapy product) に分類して、審査を行うことになってきている。このティッシュエンジニアリング製品の定義は、組織修復や機能の代替のためのものとされている。しかし、体内で時間と共に分解され消失するようなゲル状の構造体に細胞を埋植するような複合製品では、この医療機器の分類には入らず、従来の細胞医薬品としての規制を受けるとされている。しかし、人工肝臓を用いた体外循環装置が細胞医薬品として分類されているなど、いくつかその分類には曖昧な部分も残されていると考えられる。

また、同時期に細胞治療薬に関連するガイドライン案として、「癌治療のための細胞利用免疫療法製品の力価試験法通知」(EMEA/CHMP/BWP/271475/2006)が出されている。これは、表9に示すように、EUにおいては癌免疫治療を目指した細胞治療薬の開発が最も大きな潮流であることに対応したものであり、こういった開発動向に対応したガイドライン案の作成は学ぶべきところが大きい。

表9. ヨーロッパの先進医療の治験実施状況細胞治療薬・組織工学製品 (2004.8~2006.10)

治療目的	件数
細胞治療製品	73 治験/ 59 製品
癌免疫治療	23
心血管系	17
皮膚/肝臓/肺/糖尿病/腸/軟骨等	12
神経系疾患	4
リンパ組織球増多症	1
H I V	1
生殖	1

6. 「ヒト由来細胞治療薬のガイドライン案 (EMEA/CHMP/410869/2006)」

本ガイドライン案は、上述したように既存の体細胞治療薬の CPMP ガイドラインに取って代わるものである。また、組織・細胞に関する 2004/23/EC 通知やそれに関連する技術情報も含めた最新の法や基準との関係について述べられている。さらに、他の基材等との複合製品(ティッシュエンジニアリング製品)も含めた製品のガイダンスを行うことを目的としており、多様な

細胞医薬品への対応を考慮している。申請者へは、申請に当たっては、リスク解析に基づいたリスク管理計画を作成し、製品開発や評価計画を適格性を示すことを求めている。

本ガイドラインは、大きく3つの部分から構成されており、「品質及び製造」、「非臨床試験」、「臨床試験」から構成されている。

「品質及び製造」の項では、ヒト細胞医薬品の特性や品質管理、開発プログラム、トレーサビリティの確保や市販後の医薬品安全性監視、さらには製法等の変更に伴う同等性評価のあり方について言及されている。また、全ての出発原料の基準や受け入れ試験、さらには製造工程のデザインや評価法についてのガイダンスを示している。複合製品として用いられるマトリックス/医療機器/スキャホールドの特性やその品質管理のあり方についても言及している。

「非臨床試験」の項では、従来の医薬品に対して求められている非臨床薬理や毒性試験は、細胞医薬品には適用しにくいことが明記されている。従って、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ために必要な事項や、ヒトで予測される薬理学的作用や毒性作用を明らかにするため求められる事項について詳しく言及している。

「臨床開発」の項では、細胞医薬品特有の問題点に言及している。すなわち、効力を裏付けるための試験、薬物動態試験、投与量設定のための試験、有効性評価試験、安全性に関する臨床試験をどのように実施するかを明らかにしている。細胞医薬品の医薬品安全性監視やリスク管理計画については特別な配慮が必要である点にも言及し

ている。

ガイドライン案で取り扱う範囲

本ガイドライン案は、細胞医薬品の開発、製造及び品質管理のみならず、非臨床試験や臨床開発といった各専門分野を結集した総合的な文書となっている。このガイドライン案は承認審査を受けようとする細胞医薬品に適用するものとされているが、その基本原則は、治験を実施しようとする申請者にも適用されるとしている。

本文章で取り扱っている細胞医薬品の範囲は、次のようなものである。

- 自己由来あるいは同種細胞を用いて、一定の製造工程を経て生産される生きた細胞を含む製品
 - 非細胞成分と細胞からなる複合化製品
 - 遺伝子改変を受けた細胞を用いる場合
- また、本ガイドライン案は非生存細胞を用いた製品やヒト由来細胞の断片などは含めないとされているが、書かれている概念は適用可能な場合もあるとしている。本ガイドライン案は異種細胞を用いた細胞治療薬については対象外としており、既に出されている「異種細胞治療医薬品に関する留意事項 (Points to consider on Xenogeneic Cell Therapy Medicinal Products : EMEA/CHMP/CPMP/1199/02)」は、変更されていない。

以下にガイドラインの和訳を示す

ヒト由来細胞治療薬のガイドライン (案)
の和訳 EMEA/CHMP/410869/2006
11、Jan. 2007

概要

本ガイドライン案は、既存の体細胞治療薬の CPMP ガイドラインに取って代わるものである。組織・細胞に関する 2004/23/EC 通知やそれに関連する技術情報も含めて最新の法体系や、他の基材等との複合製品も含めた細胞医薬品の多様性にも考慮した案となっている。申請者は、リスク解析に基づいてリスク管理計画を作成し、製品開発や評価計画の適格性を示す必要がある。

質及び製造の項では、ヒト細胞医薬品の特性や品質管理、開発プログラム、トレーサビリティや医薬品安全性監視の設定、さらには同等性評価の観点から、全ての出発原料の基準や試験、さらには製造工程のデザインや評価法についてのガイダンスを示している。複合製品として用いられるマトリックス/医療機器/スキャホールドの特性についても言及している。

本ガイドライン案では、従来の非臨床薬理や毒性試験は細胞医薬品には適用しにくいことも認めている。従って、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ために必要な事項や、ヒトで予測される薬理学的作用や毒性作用を明らかにするため求められる事項について言及している。

ヒト細胞医薬品の臨床開発では、細胞医薬品特有の問題点に言及している。すなわち、効力を裏付けるための試験、薬物動態試験、投与量設定のための試験、有効性評価試験、安全性に関する臨床試験をどのよ

うに実施するかを明らかにしている。細胞医薬品の医薬品安全性監視やリスク管理計画については特別な配慮が必要とされる点にも言及している。

1. 序文（背景）

生物学、バイオテクノロジー、医薬品の急速な進歩により、生きて細胞を含む製品を用いた新たな治療法であり、かつ非常に革新的な治療薬の開発が可能になってきている。この、新しい細胞医薬品は、これまで治療法の無かった様々な疾患の治療を行える可能性を秘めている。

細胞の起原や種類からみて非常に多様な細胞医薬品が想定され、かつ非常に複雑な性質をもっている。用いられる細胞は、自己再生能のある幹細胞や分化ステージにコミットしている前駆細胞、あるいは特定の生理機能を持つ最終分化をした細胞などが想定される。また、自己あるいは同種細胞が用いられる。さらに、遺伝子改変した細胞を用いられることもある。細胞単独で使用されることもあれば、生理活性物質や化学物質、あるいは医療機器の範疇に入る構造物とともに用いられる場合もある。

2. 範囲

いくつかの専門分野を結集した、総合的なガイドラインは、細胞医薬品の開発、製造及び品質管理のみならず、非臨床試験や臨床開発についても言及している。本ガイドラインは承認審査を受けようとする細胞医薬品に適用する。しかし、その基本原則は、治験を実施しようとする申請者にも適用されると考えられる。

本文章で議論している細胞医薬品は、次のような特性を持っている：

- 自己由来あるいは同種細胞を用いて、一定の製造工程を経て生産される生きて細胞を含む製品
- 非細胞成分と複合化して製品とする場合もある。
- 遺伝子改変を受けた細胞を用いる場合もある

本文書は非生存細胞を用いた製品やヒト由来細胞の断片などは含めないが、本文所の概念は適用可能な場合もある。本文所は異種細胞を用いた細胞治療薬については対象外とする。

3. 法律

本ガイドラインは 2001/83 通知の改訂版として序文及び一般原則（4）とアネックス I を通じて適用される。

また、ヒト由来細胞の採取、試験については、上位通知である 2004/23/EC 通知とその関連技術情報の要求事項に適合することが求められる。

4. ガイドライン案の本文

4. 1 リスク解析

細胞医薬品の投与によるリスクは、細胞の由来、製造工程、非細胞成分に依存すると共に治療での使用形態にも依存する。それぞれ多様な細胞医薬品があり、患者や、医療従事者、公衆に対して様々なレベルのリスクが想定される。細胞医薬品の多様性故

に、多様な因子のリスク解析を行い、最適な開発計画や評価法を用いることが必要とされる。

まず、細胞医薬品のタイプごとのこれまでの経験や知識及び臨床でどのように用いられるかに基づいてリスク解析を行う必要がある。また、製造業者は、製品のライフサイクルを通じて、細胞医薬品のリスクに関する新たな情報を収集し、必要な対応と取らなければならない。EMAの「ヒト医薬品のリスク管理システム」ガイドライン（EMA/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きわ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。

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い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。

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。

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。

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 2 B 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：

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。

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。

3. 特記事項

3. 1 遺伝子治療薬と細胞治療薬の複合製剤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。

3. 2 マトリックス／医療材料／スキャホ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ビーズ、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／スキャホ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／スキャホ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ホールドとの相互作用を考慮する必要がある。そのため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。

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；

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。

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。

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。

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。

1. 5 マトリックス／医療材料／スキャホ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／スキャホ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。

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（例えば、時間や温度など）

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. 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/スキャホールド/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

も必要とされることが考えられる。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きわ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きわめて困難であり、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。これにはスキャホ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体も含まれる。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。

1. 確認試験

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。

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。

スキャホ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。

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。

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。

3. 不純物

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る（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 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。

5. 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. 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る、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反応も基本的に力価試験として使用可能である。

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. 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。

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。

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。

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。

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. 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、スキャホールド、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るべきである。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、十分な評価を行っ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／生物薬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。

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