

医薬機審発0329第1号
令和6年3月29日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

「ヒト細胞加工製品の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価に関する指針」
及び質疑応答集（Q&A）について

日本医療研究開発機構医薬品等規制調和・評価研究事業においては、科学的合理性と社会的正当性に関する根拠に基づいた審査指針や基準等の策定又は最先端の技術を活用した医薬品、医療機器等に係る評価法開発を実施し、世界に先駆けた国際規格及び基準の策定の提案等を目指すことを目的に、レギュラトリーサイエンス研究に特化した公募研究が実施されています。

今般、研究班「細胞加工製品の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価のあり方に関する研究」（代表者：国立医薬品食品衛生研究所再生・細胞医療製品部部长（研究班開始当時） 佐藤陽治）により別添のとおり「ヒト細胞加工製品の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価に関する指針」及び質疑応答集（Q&A）が取りまとめられましたので、貴管内関係業者に対して周知方御配慮願います。

ヒト細胞加工製品の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価に関する指針

1.0 緒言

1.1 本指針の目的

本文書の目的は、ヒト細胞加工製品について、その目的細胞又は最終製品の製造工程変更前後の同等性／同質性評価における基本的な考え方を示すことにある。本指針は、製造工程の変更が最終製品の品質及び有効性・安全性に対して望ましくない影響を及ぼさないことを立証するにはどのようなデータや情報を収集すればよいかを助言することを意図して作成されたものである。本文書は個別の品質解析、非臨床試験・臨床試験のあり方については直接言及していない。本文書は品質面からの観点を中心に記述したものである。なお、ヒト細胞加工製品の種類や特性、臨床上の適用法は多種多様であり、また、本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩である。本指針を一律に適用したり、本指針の内容が必要事項すべてを包含しているとみなしたりすることが必ずしも適切でない場合もある。したがって、個々のヒト細胞加工製品についての試験の実施や評価に際しては本指針の目的を踏まえ、その時点での学問の進歩を反映した合理的根拠に基づきケースバイケースで柔軟に対応することが必要である。

1.2 背景

ヒト細胞加工製品の製造販売業者¹は、開発中あるいは承認取得後において製品²の製造工程³を変更することがある。このような変更の理由としては、製造工程の改良、生産規模の拡大、製品の安定性向上、規制上の変更への対処などが挙げられる。製造工程の変更時、製造販売業者は、当該製品の有効性及び安全性に望ましくない影響⁴を及ぼすような変化がないことを示すため、まず、関連する製品の品質特性を評価するのが一般的である。非臨床試験や臨床試験による確認の必要性についても、製品の品質特性の評価によって定めることが多い。

既存のICHガイドラインや国内関連法令等には、ヒト細胞加工製品の製造工程変更前後の製品の同等性／同質性を実証するために考慮すべき事項に焦点をあてた記載はなされていない。しかし、いくつかのICHガイドラインや国内関連法令等においては、参考となる技術的情報が示されており、これらはヒト細胞加工製品の製造工程変更に伴う評価に際しても有用と考えられる（本文書「参考文献」の項に代表例を示す）。本文書は、主にICH Q5Eガイドライン「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」の内容を踏まえつつ、ヒト細胞加工製品の製造工程変更前後の製品の同等性／同質性を実証するために品質特性評価の面からアプローチを行う際に必要な指針を提供するものである。

¹ 本文書で「製造販売業者」という用語を使用する場合には、製造販売承認取得者（若しくは、承認取得前であれば開発者）より委託製造契約によって当該中間製品あるいは最終製品を受託製造する者をも含むこととする。

² 本文書で「製品」という用語を使用する場合には、中間製品及び最終製品を指すこととする。

³ 本文書で「製造工程」という用語を使用する場合には、重要な工程パラメータ、及び製品の品質に影響を及ぼす可能性がある構造及び設備をも含むものとする。

⁴ 製品の品質の改善は望ましいことであり常に目指されるべきである。評価において、一見差分があるように見える場合があっても、品質が改善されている状況にあり、有効性及び安全性の観点から問題がないと判断される場合には、同等性／同質性としてその差分が許容され、適当と認められる場合もある。この判断については、製造販売業者は規制当局と相談すること。

1.3 適用対象

1.3.1 適用対象製品

本文書において取り扱い、解説する内容は次のものに適用する⁵：

- (A) 『薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備等及び経過措置に関する政令』（平成26年政令第269号）別表第二（第一条の二関係）にあるヒト細胞加工製品。
- (B) 変更前及び変更後の製品の解析データを直接比較検討することが可能な単一の製造販売業者（製造販売承認を目指す単一の開発者を含む）により製造工程が変更された製品。
- (C) 開発段階あるいは承認取得後に製造工程の変更がなされた製品

1.3.2 適用対象製品の特徴

適用対象となるヒト細胞加工製品は、『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律』に定められる再生医療等製品のうち、人の細胞に培養その他の加工を施すことにより製造されるものを指す。ヒト細胞加工製品は複雑で不均一な生細胞を成分として含むため、重要品質特性（「3.0 用語集」参照）を網羅的に観察することができるとは限らないこと、及び遺伝子組換え体細胞又は非組換え体細胞のタンパク質発現系から培養により産生されて高度に精製されることにより製造される生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）のように既存の一連の分析方法を用いての特性解析が可能であるとは限らないことに留意する必要がある。一方、ヒト細胞加工製品の同等性／同質性評価においては、特性解析のみならず、他の要因（例えば変更する製造工程の原理的な差分⁶の説明を含めた評価を加えて判断することもありうる。個別製品の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価の充足性については、製造販売業者は規制当局に相談すること。

本文書で示す内容は、ヒト細胞加工製品以外の再生医療等製品及びエクソソームなどの細胞外小胞を主成分とする製品のような上記の範疇以外の製品においても、同等性／同質性評価を行う際には参考となる可能性がある。ただし、本文書で示す内容をいかに参考とすべきかについては、製造販売業者は規制当局に相談すること。

⁵ 本文書は3条件全てが当てはまる場合に適用される。なお、開発途上の製品において、公的規制対象としての同等性／同質性評価を行う必要があるのは、製法変更前の製品の品質・非臨床試験等で得られたデータを製法変更後の製品の解析データとしてそのまま利用しようとする場合である。临床上使用する製品の有効性、安全性と関連づけられない製品の品質特性データ等の比較は開発者内での開発上の課題解決のために実施されることはあっても、本文書における同等性／同質性評価の範囲外である。

⁶ 例えば、作業者の手による培養工程から機械による自動培養工程への変更で、「自動培養は作業者の手技を模した作業を実施するため原理的な差分はない」と説明したり、また、回転浮遊培養系の培養スケールの変更で、「回転速度は変更するものの細胞にかかるシェアストレスを計算上一致させているため原理的な差分はない」と説明したりすることが合理的である場合がある。

1.4 一般原則及びヒト細胞加工製品における基本的考え方

1.4.1 一般原則

同等性／同質性に関する評価作業が目指すところは、変更された製造工程によって製造された最終製品の品質及び有効性・安全性を確保することである。そのためには適切なデータを収集・評価し、当該の製造工程変更によって最終製品に望ましくない影響が及ぶか否かを検討する必要がある。

「同等性／同質性」とは、必ずしも変更前及び変更後の製品の品質特性が全く同じであるということの意味するものではなく、変更前後の製品の類似性が高いこと、及び、品質特性に何らかの差異があったとしても、既存の知識から最終製品の有効性や安全性には望ましくない影響を及ぼさないであろうことが十分に保証できることを意味する。

同等性／同質性は、理化学的試験や生物学的試験等による細胞及びヒト細胞加工製品の特性解析、製造工程の要素、そして場合によっては、非臨床試験データ及び臨床試験データを組み合わせつつ、最終製品の有効性及び安全性を鑑みて判定される。理化学的試験及び生物学的試験の成績のみに基づいて製造工程変更前後の同等性／同質性を保証できる場合には、変更後の製品を用いた非臨床試験データや臨床試験データは不要となる。しかし、品質特性と有効性及び安全性との関係がまだ十分に解明されておらず、かつ製造工程変更前後の製品の品質特性に変化が認められる場合には、品質に関する試験に加えて非臨床試験や臨床試験（有効性・安全性に関する第Ⅳ相臨床試験（製造販売後臨床試験）も含む）を組み合わせると同等性／同質性に関する評価作業を実施することが適切であろう。

製造工程の変更により、どのような影響がもたらされるかを把握するためには、当該製品において予見可能なあらゆる結果について慎重に吟味する必要がある。この検討に基づいて、変更前後の製品の類似性が高いと判定するための基準、すなわち品質特性に何らかの差異があったとしても、既存の知識から最終製品の有効性と安全性に悪影響を及ぼさないであろうことを十分に保証できると判定するための基準を設定する。一般的には、まず製造工程変更前後の製品の品質に関するデータを集積する。そして、得られたすべての品質評価データ、例えば、ルーチンのロット分析、工程内管理試験、製造工程のベリフィケーション・プロセスバリデーション・プロセス評価のデータ、特性解析、さらに適宜、安定性データなどを総合評価することで比較検討を行う。得られた結果を予め設定しておいた判定基準に照らして比較検討することにより、変更前後の製品の同等性／同質性を客観的に評価する。この際、同等性／同質性の判定根拠となる品質特性については、有効性又は安全性との関連の明確さや影響の重大性により評価対象としての優先度を定めておくことが有用である。重要品質特性は評価対象として不可欠である。なお、この際の品質の評価は常に、最終製品の有効性及び安全性と関連づけられていることが前提となる。

品質特性に関する評価により、製造販売業者は以下のいずれかの結果を得て対応することになる：

- (A) 関連する品質特性を、現時点の科学技術の水準に照らして技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で比較した結果、製造工程変更前及び変更後の製品の類似性が高く、当該変更が製品の有効性及び安全性を保証するために必須の品質特性（重要品質特性）に影響を及ぼさない、すなわち同等／同質であると考えられ、有効性や安全性に悪影響が及ぶとは考えられない。
- (B) 変更前後の製品には高い類似性がうかがわれるが、製品の品質特性には製造

工程変更前後で多少の差異も認められる。しかし、それまでに蓄積してきた経験及び関連する情報並びにデータに基づき、有効性及び安全性に望ましくない影響を及ぼさないと考えられる場合には、変更前後の製品は同等／同質であると言える。

- (C) 変更前後の製品には高い類似性がうかがわれるが、使用した分析方法では当該製品の有効性及び安全性に影響を及ぼし得るような変化を十分に識別できない場合は、明確な結論を得るために、品質に関する追加試験（例えば、特性解析）、あるいは非臨床試験や臨床試験の実施を考慮すべきである。
- (D) 変更前後の製品には類似性がうかがわれるが、製品の品質特性の比較検討により差異を認め、有効性及び安全性に望ましくない影響が及ぶ可能性が否定できない。このような場合、品質特性についての追加データを収集・解析するだけでは、変更前後の製品を同等／同質とするには不十分であると考えられる。したがって、同等性／同質性評価のための一定程度⁷の非臨床試験や臨床試験の実施を検討すべきである。
- (E) 製造工程変更前後の品質特性の差異が有効性及び安全性に悪影響を及ぼすことが強く疑われる場合は、類似性が高いとはいえず、同等/同質ではない。

1.4.2 ヒト細胞加工製品の同等性／同質性評価作業における基本的考え方

低分子医薬品やICH Q5Eが対象とするバイオテクノロジー応用医薬品とは異なり、ヒト細胞加工製品の場合、有効成分である細胞の品質特性を分子レベルで網羅的に解析及び提示することが著しく困難であり、その一方で細胞集団の不均一性、並びに周辺環境の影響による細胞の形質の変化（例えば分化や脱分化）及び周辺環境に対する細胞の応答（例えば生理活性物質の放出）などを検討することが重要である。

したがって、ヒト細胞加工製品では、現時点の技術で測定可能な品質特性をすべて挙げたとしても、有効性及び安全性の同等性／同質性を十分に保証するために必要な重要品質特性すべてを完全に網羅・同定できているとは限らない。つまり、ヒト細胞加工製品の「同等性/同質性」は、そのような限定的な品質特性指標のマトリックス（組み合わせ）から少しでも目標製品品質プロファイルに迫る努力を行うとともに、ロット間の再現性評価に依拠して議論できる範囲に限られる。例えば、ある同一の細胞の培養に関して、製造所を変更した際やスケールアップをした際に、技術的に測定可能なくつかの細胞の特性を定めて、その特性に関して同等とすることは可能である。同様に、例えば同一細胞株やセル・バンクを前提に培養等を含む加工条件や製造関連物質（ancillary materials）の変更前後の各種細胞特性、あるいはそれらのマトリックスから、変更前後の製品の同等性／同質性を論ずることもその限界を明確にした上で可能かもしれない。上の2つの例のようなケースの場合、それまでに関連する知見として得られている非臨床・臨床データを参考にして評価する。知見の蓄積が不十分な場合には、変更後の製品を用い、一定程度⁷の非臨床試験や臨床試験を含む評価の実施も検討すること（なお、この場合の最小限必要な試験については、製品ごとのリスクアセスメントにより判断する）。いずれにしても、合理的な評価法を工夫し、またそれまでに関連する知見として得られている非臨床・臨床データを参考にするには出来るが、変更前後での製品の同等性/同質性を論ずることが出来る十分

⁷ 「一定程度」の範囲については、製品ごとに異なる。対象製品の品質面からのリスクアセスメントの結果、想定できてもヒトでの重大なリスクとの関係づけが不明瞭な潜在的なハザードが存在することが判明した場合や、ヒトでの重大なリスクに明確に関連づけられるハザードが完全には評価又は管理しきれないことが判明した場合には、製造工程変更後の製品を用いて少なくともそれらに起因するリスク評価に資する非臨床試験や臨床試験を実施することを検討する必要がある。

な評価データが必要であることに変わりはない。通常、変更後の最終製品を臨床に供する前提として、当該製品を用いて、適切かつ合理的な範囲の非臨床試験を含む一通りの評価が必要となる。

製造の出発原料としての細胞株やセル・バンクの変更時には、最終製品としてのヒト細胞加工製品の有効性若しくは安全性又はこれらを担保する品質特性における同等性／同質性が説明できて、はじめて細胞株やセル・バンクが同等／同質であるかどうかの議論が可能となるのであって、その逆ではないことに注意が必要である。すなわち、細胞生物学の領域で一般的に語られる細胞特性や安全性指標において細胞株やセル・バンクが同等／同質であるという結果のみでは、最終製品としてのヒト細胞加工製品の品質の同等性／同質性や、非臨床・臨床試験の結果の同等性／同質性を論ずることができるとは限らない。原料細胞株やセル・バンクは、多くの場合、不均一な細胞集団であり、細胞生物学で一般的に語られる特性指標のみでは、解析法の限界もあり、亜細胞集団(クラスター)の分布、存在比、さらには加工に対する応答性等すべてを反映・表現することはできず、ヒト細胞加工製品の有効性と安全性を確保するのに関連づけられる重要品質特性を十分又は適切に網羅しているとは限らないからである。例えば、間葉系幹細胞のマーカーとして広く用いられる種々のCD抗原の陽性細胞存在率は、間葉系幹細胞の脂肪細胞への分化能における、ドナー間の差や継代数による差を反映せず、間葉系幹細胞の脂肪細胞への分化能に関する品質特性指標にはならないことが知られている。また、ヒト多能性幹細胞株は、多能性マーカー遺伝子が同様に発現しているも、各種分化細胞への分化のしやすさ(指向性)に株間で大きな差があることも知られている。従って出発原料細胞については製品開発段階で検討を尽くし、少なくとも治験開始前までに選定しておくことが望ましい。承認後に変更し、新原料細胞の妥当性をその品質特性と臨床上的有効性・安全性とを関係づけて評価するのは容易ではなく、改めて臨床試験を実施せざるを得ない可能性も高いからである。原料細胞としての細胞株やセル・バンクにおいて、最終製品の有効性・安全性に関係すると想定される品質特性を同定しておくことは、原料及び製品の品質等の確保や再現性を担保するために資するとともに、同等性／同質性評価の基盤要素ともなる。製品の品質の恒常的再現性や有効性・安全性に関連付けられる品質特性プロファイルの充実を図るために、原料細胞の段階で最終製品をイメージしながら、必須と目される品質特性を可能な限り探索し、その適切な測定法の開発に努めることが望まれる。出発原料細胞段階での変更の際して、新旧原料細胞の特性比較検討をより徹底して実施し、有用な情報を得ることは、目標とする最終製品の同等性／同質性評価に資するための重要な方策・要素である。

医薬品・医療機器及び再生医療等製品(ヒト細胞加工製品を含む)のような医療製品の本質は、その意図した臨床使用における有効性と安全性を有するということにあり、それを物質的に保証する要素が原料、中間製品及び最終製品の品質特性であり、製品製造の恒常的再現性である。なお、個々の製品の品質特性や製造方法は、その開発者が独自に定める必要がある。品質特性は必ずしも細胞の属性だけであるとは限らず、製造工程中の細胞上清中の成分分析値や構造形態(例えば、熱傷治療用の培養皮膚製品の場合に「シート状である」ということ)なども、有効性と安全性に関わる品質特性として重要となることがある。

原料、製造関連物質(ancillary materials)、中間製品の品質特性や製造工程から得られる情報は、最終製品の有効性・安全性にかかわる品質特性として、最終製品の品質を保証するための要素である可能性がある。したがって、製品の製造販売承認に際して、製造工程の上流(出発原料)から下流(最終製品)に至るまでの各要素は、最終製品の品質及び有効性・安全性を「複合的に規定する」可能性があるものとの前提で評価される。したがって、製造方法(工程)にかかわる要素の何かを変更した場合、変更前後の要素の単独あるいは一般的特性における同等性評価だけで、製品の同等性／同質性、すなわち品質及び有効性・安全性を論ずることは出来ない。当該要素の変更による最終製品の同等性／同質性が議論できるのは、当該要素における工程特性や品質特性が、目的とする医療製品(最終製品)の所定の臨床適応に

関して、有効性や安全性と関連づけられ、(必要に応じた追加非臨床・臨床試験も併せて)評価されたときのみである。

すなわち、追加の非臨床試験や臨床試験なしに、最終製品の有効性に係る品質の同等性／同質性を示すことができるのは、有効性と関連づけられる主な品質特性が、技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で漏れなく同定されており、かつこれらの品質特性が*in vitro*における定量も含めて解析・評価可能である場合に限られる。有効性についての同等性／同質性を*in vitro*試験のみで評価することが困難であれば、動物モデルへの適用や臨床試験を設定した上でのヒトへの適用を適宜活用する。また、安全性についての同等性／同質性を、追加の非臨床試験や臨床試験なしに、品質特性によって示すためには、想定される安全性上の重大なリスクに明確に関連づけられる無視できない危害要因(例えば、投与後の腫瘍形成のリスクを高める悪性形質転換細胞の発生・混在などのハザード)が合理的なリスクアセスメントにより同定されており、かつ*in vitro*試験による検出又は定量などで解析及び評価可能であることが必要である。想定できてもヒトでの重大なリスクとの関係づけが不明瞭な潜在的ハザードが存在する場合や、ヒトでの重大なリスクに明確に関連づけられるハザードが*in vitro*試験では解析・評価できない場合は、改めて動物(必要に応じて動物モデル)に適用して、製造工程変更前後で異常の発生のしかたに差があるか否かを観察することを検討する、つまり、リスクを惹起するハザードの存在が少なくとも動物レベルで安全面から同等であることを確認できるかどうかを検討する必要がある。⁸

ただし、諸知見にもとづき、当該要素(原料、製造関連物質及び中間製品の品質、並びに製造工程)の変更が最終製品の品質特性等に悪影響を及ぼさないと説明できるものについてはこのかぎりではない(「1.4.1 一般原則」の想定結果(A)(B)参照)。なお、患者から採取した細胞を用いるヒト細胞加工製品については、必ずしも最終製品を用いた同等性／同質性の評価がそぐわないこともありうる。すなわち、患者から得た自己由来細胞を出発原料として、濃縮やシート化など最低限の加工を施して患者に戻すような製品では、製造工程の変更に伴う変化よりも、患者の個体差の方が品質特性又は有効性若しくは安全性に与える影響が大きい可能性がある。このような場合、最終製品を用いた広範囲な解析や非臨床試験等を行ってばらつきの大いデータを収集するよりも、変更部分に関連する項目に限定し、加工や変更の程度、対象疾患等に応じて合理的な範囲で影響を評価する方が、実質的に明確な評価が可能な場合もありうる。ただし、この場合でも、製造工程の変更が製品の有効性、安全性に望ましくない影響を及ぼさないことを示す必要があることに変わりはない。また、自己由来製品の場合、モデル細胞を用いて評価することも可能であることに留意すること。

2.0 指針

2.1 同等性／同質性評価作業に関する留意事項

同等性／同質性評価作業の目標は、製造工程変更前後の最終製品が、品質及び有効性・安全性の面で同等／同質であることを確認することである。目標達成のため、特に重要品質特性の変化を検出するのに最も適切な製造段階で評価する必要がある。必然的に複数の製造段階での目的細胞や製品の評価が必要な場合もある。例えば、製造工程変更が目的細胞の製造工程においてのみでなされた場合であっても、その変更によって最終製品の重要品質特性等に

⁸ 動物試験の実施の検討に当たっては、ヒト由来の試験用検体は貴重であること、及び動物試験でヒト由来の製品の臨床における安全性・有効性を評価することには限界があること、並びに3R(代替法の利用/使用動物数の削減/苦痛の軽減)の原則に従って使用動物数を削減するために、動物を使わない方法あるいは臨床データの活用による評価での代替の可能性を極力考慮すべきである。

影響を及ぼさないことを明確に説明できない場合、同等性／同質性を確定するためには、目的細胞と最終製品の両方に関するデータを収集するのが適切であろう。製造工程の変更前後の同等性／同質性は、品質に関する試験（適宜、一部あるいは広範な分析をする）から推論できる場合もあるかもしれないが、適切な *in vitro* 力価試験を設定できない場合などでは、非臨床あるいは臨床上的の同等性／同質性評価ブリッジング試験が必要となる可能性がある。変更前後の同等性／同質性を立証する試験をどの程度まで実施すべきかは、下記の事項に依存する：

- (A) 製造工程変更が当該製品の純度、物理的・化学的性質及び生物学的性質に及ぼす影響の程度。この際、特に当該製品の物質的複雑性や不純物、目的物質関連物質などに関する知見の程度を考慮する。
- (B) 製品において予測される変化を検出するための分析法の適切さ、及び試験の結果
- (C) 非臨床及び臨床上の経験及び関連する情報並びにデータに基づいた、品質特性と有効性及び安全性との関係

製品の同等性／同質性を判断するにあたって、製造販売業者は、以下に例示するような事項を評価すること：

- (a) 品質特性に関する適切な物理的・化学的性質及び生物学的性質の特性解析データ
- (b) 製造工程のしかるべき段階において採取した適切なサンプル（中間製品、目的細胞、最終製品など）の分析結果（目的細胞及びハザードとなりうる目的外細胞における差異の可能性等）
- (c) 製造の恒常的再現性を証明するために用いたロット
- (d) これまで（単回又は複数の）製造工程変更を行った際にみられた品質特性の変動と有効性・安全性との関係に関する知見を示す蓄積されたロットデータ。すなわち、製造工程変更がもたらす結果について、製造経験を考慮して、有効性及び安全性に関して許容できない影響が生じていないことを確認すること。
- (e) 当該細胞や分泌因子の変質・変性状況による製品間の差異の可能性に関する情報を得るための、苛酷条件を含めた製造条件範囲模索の必要性（具体的には、当該細胞の分化、純度、老化などの状況、分泌因子及び目的外細胞における差異の可能性）

上記のデータの評価に加えて、製造販売業者は、下記の事項も考慮すること：

- (f) 製造工程変更が当該最終製品の有効性・安全性・品質に対して及ぼす影響を理解するための、新規変動要因若しくは新規品質特性指標の探索及びその測定の必要性
- (g) 製品の特性に影響を及ぼす製造工程中の重要管理事項：
例えば、変更された製造工程によって生産された細胞をしかるべく処理できる下流工程（例えばフローサイトメーターによる目的細胞の分離など）の有無や、有る場合に当該変更が下流工程の製品の品質に及ぼす影響など

- (h) 重要管理事項や工程内管理試験を含めたプロセス・コントロールの妥当性：
製造工程変更後の工程のプロセス・コントロールについては、製品の品質を確保・維持するための必要に応じた確認、一部修正、あるいは新たな設定
- (i) 最終製品の非臨床あるいは臨床上の特徴及び臨床上の適応対象疾患（「2.5 非臨床試験及び臨床試験に関する留意事項」参照）

2.2 品質に関する留意事項

2.2.1 分析法

製造工程変更前後の同等性／同質性評価作業に用いる試験の内容は、慎重に選定する必要がある、かつ、それらは当該製造工程変更によって生じる可能性のある製品の品質特性上の変化を最大限検出できるよう最適化する必要がある。物理的・化学的性質や生物学的性質を可能な範囲で網羅するためには、同じ品質特性（例えば、最終製品に含まれる目的細胞又は目的外細胞におけるバイオマーカーの発現や分泌、最終製品に含まれる目的細胞と目的外細胞の混在比、目的外有害細胞の存在量、非細胞性不純物の存在量などのそれぞれ）を評価する場合にも、もし可能であれば、複数の分析方法を適用した方がより高い信頼性のある評価結果が得られる。その場合、製造工程の変更によって生じる製品の変化を最大限に検出できるように、それぞれ異なる原理に基づいた物理的・化学的／生物学的解析方法を採用して、同じ品質特性に関わるパラメータについてのデータを収集する必要がある。

製造工程変更前の製品について設定した一連の分析方法では、分析法の限界（精度、特異性、検出限界など）のため、また一部の製品では最終製品中の細胞の不均一性により複雑さが増すため、製品の変化を検出することが困難な場合もありうる。したがって、製造販売業者は以下の点について明らかにする必要がある：

- (A) 既存の試験法が、使用目的に対して変わらず適切であるか否か、あるいは試験法を一部変更すべきか否か。例えば、製造工程の変更によって不純物としてのハザードとなりうる目的外細胞の特性（例えば増殖性など）又は細胞種構成が変化した場合、これらハザードとなりうる目的外細胞の検出若しくは定量並びに評価に用いた試験がその意図した目的に適っていることを確認すべきである。新規の目的外細胞を検出するために既存の試験を一部修正するのが適当である場合もある。
- (B) 品質特性における変化を既存の方法では測定できないため、新たな試験を追加する必要性。つまり、工程変更（例えば、原料や製造関連物質の変更、細胞の拡大培養工程の一部変更）の結果として最終製品の品質特性に重大だが既存の方法では測定できない変化が生じることが合理的に予想される場合には、新たな分析手法を開発するのが適当であろう。その場合、新たな方法としては、これまでの特性解析、あるいは既存のルーチン試験（規格試験、工程内管理試験等）に使用されていた分析方法に優る方法を用いるのが適当であろう。

特性解析試験においては、必ずしもバリデートされた測定法を使用する必要はないが、使用する測定法は科学的に理にかなったものであり、かつ、信頼できる結果を得ることが可能な方法である必要がある。出荷試験に用いる測定法は、必要に応じて、ICH ガイドライン（ICH Q2(R1)、Q5C、Q6B）等に従ってバリデーションを実施すること。

2.2.2 特性解析

適切な手法を用いたヒト細胞加工製品の特性解析には、製品の不均一性・複雑性、力価(可能な場合)、多様な細胞機能(該当する場合)、免疫学的性質(該当する場合)、純度、不純物、混入汚染物質及び分量の測定が含まれる。

通常、承認申請時に実施した特性解析のすべてあるいはその一部(一部とした場合は、その妥当性を説明する必要がある)を改めて実施することが、変更前後の製品を直接比較し、同等性/同質性を判断するのに必要となる。一般に、規格試験や特性解析試験の結果だけでは限られた品質特性情報しか得られない可能性がある。また、承認申請時に実施した特性解析のみでは同等性/同質性の判断に十分とは言えない場合、改めて既存の重要品質特性の指標としての妥当性を確認しつつ、必要に応じて新たな指標の探索・同定や活用法について検討することが望まれる。工程パラメータや原料品質と重要品質特性の関係性の理解、並びに新たな変動要因の特定及び追加的な特性解析が必要な場合もある。その結果、製造工程変更後の製品について追加的な特性解析で得られた特性プロファイルが、非臨床試験及び臨床試験に用いた製品あるいはこれに相当する適切な製品(例えば、実生産ロット)でみられた当該プロファイルと異なる場合には、その差異の意味を評価する必要がある。製造工程の変更の際に追加的な特性解析の実施を検討するよりも、主たる臨床試験(pivotal clinical trial)に用いられたロット若しくは用いられたロットと同一の製造方法で製造されたロットの広範かつ綿密な特性解析を可能な範囲で予め実施して情報を得ておくことが、以降の同等性/同質性評価作業にとって有用となる。

同等性/同質性評価作業の実施にあたっては、下記の要素を重要なポイントとして考慮する必要がある。

(A) 細胞集団の不均一性・複雑性

細胞集団の不均一性の程度を評価する場合には、製品中に含まれる細胞の細胞種並びにその細胞種を特徴づける特性及び特性指標が最終製品における有効性と安全性の観点から妥当であるかを確認すべきである。製造工程変更後、当該製品において目的細胞種(又は有効性を示す細胞種)と目的外細胞種(又は目的外有害細胞種)の存在量が既定の範囲で維持されていることの確認を試みる。目的細胞種の有効性の機序に関する適切な情報が得られない場合には、関連する生物学的性質やその他の特性指標の測定によって、目的細胞種の存在量が既定の範囲で維持されていることを示すことができる可能性もある。製造工程変更前後で製品中の目的細胞の存在率又は目的外細胞プロファイルに差異が認められた場合、それが有効性又は安全性に及ぼす影響を検討する必要がある。新規目的外細胞が検出された場合、可能な範囲でこれらの特性を明らかにする必要がある。目的外細胞の種類と量如何で、ヒト細胞加工製品の有効性あるいは安全性に望ましくない影響がないことを確認するため非臨床試験あるいは臨床試験の実施が必要になるかもしれない。

(B) 力価(Potency)

力価試験(Potency Assay)は、製品の品質特性を確認する際の様々な目的に活用できる。ただし、ヒト細胞加工製品には作用機序が明確でないものが多く、臨床有効性を予測・担保する*in vitro/in vivo*試験を設定することが困難なケースが多い。しかしながら、適切な力価試験が設定できるのであれば、例えば、特性解析、ロット分析、またときに臨床効果と関係するものとして有用であることがある。力価試験の限界(例えば、ばらつきの大きさ)により、製造工程変更の結果として生じる変化が検出できない場合があることを認識しておく必要がある。

力価試験が、最終製品の有効性が維持されていることを確認するための方法として設定できない、十分ではない又は適切ではないと考えられる場合には、非臨床試験又は臨床試験を実施するのが適切なこともある。（「1.4.2 同等性／同質性評価作業における基本的考え方」参照）

複雑で動的な特性を有するヒト由来細胞を成分とするヒト細胞加工製品の製造工程が変更された場合でも、製品の力価を評価するようにデザインされた一連の機能試験の実施を検討する必要がある。例えば、最終製品の有効成分となる細胞種が複数の機能により有効性を発揮する場合、関連する細胞機能を可能な範囲で評価するよう考慮することが必要である。

(C) 潜在的な重要品質特性

製品の品質特性と臨床上の有効性や安全性との相関性が十分に示されていない場合、あるいは作用機序が解明されていない場合、すなわち製品の品質特性に重要品質特性として確定したものが乏しく、潜在的にその可能性を持つだけのものが多い場合、製造販売業者は変更後の製品において非臨床あるいは臨床における作用が損なわれていないことを合理的に立証する方策を立てる必要がある。例えば、変更後の製品中の目的細胞種の存在量が既定の範囲で維持されていることを確認するとともに、過去の知見をもとにして、有効性が損なわれていないことを説明する場合もあり得る。（1.4.2「基本的考え方」第2段落参照）

(D) 免疫学的性質

免疫反応の標的又は作用主体としての性質が特性解析対象の一部である場合（例えば、ヒト免疫細胞を加工した製品など）、その特異な免疫学的性質に関して変更後の製品が同等／同質であることを確認する必要がある。

(E) 非細胞性不純物・混入汚染物質

製品の非細胞性不純物又は混入汚染物質のプロファイルの変化の有無を評価するためのデータが得られるように分析手法の組み合わせを選定する必要がある。製造工程変更前後の製品の非細胞性不純物又は混入汚染物質のプロファイルに差異が認められた場合、それが有効性又は安全性に及ぼす影響を検討する必要がある。新規の非細胞性不純物又は混入汚染物質が検出された場合、可能な範囲でこれらの特性を明らかにする必要がある。非細胞性不純物又は混入汚染物質の種類と量如何で、ヒト細胞加工製品の有効性あるいは安全性に望ましくない影響がないことを確認するため非臨床試験あるいは臨床試験の実施が必要になるかもしれない。

感染性因子等の汚染物質の混入は厳に回避すべきである。必要に応じて、目的細胞や最終製品の製造における工程内管理試験規格や処置基準値により適正に管理すべきである。製造工程変更後に新規汚染物質の混入が検出された場合には、品質及び有効性・安全性への影響を評価又は検討する必要がある。

2.2.3 規格及び試験方法

目的細胞や最終製品に対する既存の規格及び試験方法の試験項目及び分析方法だけでは、製造工程変更の影響を判定するのに通常は不十分であると考えられる。なぜなら、それらは製品の特性を十分に解析するために選定されたものというより、むしろ製品製造毎に品質を確認する目的で選定されているからである。製造販売業者は、製造工程変更後の規格及び試験方法が製品の品質を確保するために適切であることを確認する必要がある。

る。規格値・適否判定基準には適合しているが、これまでの製造実績データから逸脱する傾向を示す結果が得られた場合は、製品に変化が生じている可能性があるため、新たな試験や解析が必要となるかもしれない。製造工程変更前に設定された試験が変更後の製品の恒常的なロット分析にもはや適切ではないことを示すデータや情報が得られた場合は、試験の変更、削除、又は新たな試験の追加の必要性を考慮する必要がある。例えば、細胞培養工程からウシ血清を除いた場合、ウシ血清に関連する試験の必要性はなくなる。一方、規格値・適否判定基準を広げることは、正当な根拠がない限り一般に不相当と考えられる。製造工程変更後に目的外細胞プロファイル又は非細胞性不純物プロファイルが変化し、新規不純物が比較的大量に存在する場合は、この不純物に関する規格及び試験方法の設定を行うことが適切であることもある。製造工程変更後の製品に対する規格と試験方法を検討する場合には、ICH Q6Bガイドラインに定められている規格及び試験方法の設定に関する一般的な原則、すなわち、バリデーションされた製造工程、特性解析試験、ロット分析データ、安定性データ、非臨床及び臨床データを考慮することが重要である。

2.2.4 最終製品の品質の安定性

目的細胞の製造工程が変更された際には、たとえそれらが製造工程の些細な変更でも、変更後の最終製品の品質の安定性に影響する可能性がある。目的細胞の特性若しくは存在率又は目的外細胞プロファイル若しくは非細胞性不純物プロファイルに変化をもたらす可能性のある製造工程変更の際には、製品の安定性に及ぼす影響を評価すべきである。最終製品の安定性は、原料細胞の変更又は培養条件・洗浄、物理的処理、保存温度、若しくは細胞凍結保存液などの変更による影響を受ける可能性がある。したがって、一般的に、製造工程変更の影響を受ける可能性のある製品に関しては、製造工程変更に伴い、適宜実保存時間及び実保存温度での安定性試験を開始すべきである。

輸送時や保存時の振動や温度などにおける環境悪化を想定した範囲での加速及び苛酷試験は、変更前後の製品の輸送安定性及び保存安定性を直接的に比較するための有用な手段となりうるため、その実施可能性と必要性を考慮すること。これらの試験により得られた結果は、さらに追加検討が必要となるような製品の変化を示唆することもある。またそれと同時に、意図しない変化を排除するために製造工程並びに輸送及び保存中において管理すべき項目を追加設定する必要性に関する判断材料を与えられたいと考えられる。選定した保存条件及び管理項目が妥当であることを確認するために適切な検討を行う必要がある。

製造工程変更前後の比較を行うためのデータ取得を目的とした安定性試験の条件設定については、ICH Q5C 及び Q1A(R2)ガイドラインを参考にすること。

2.3 製造工程に関する留意事項

基準を充たす製品を恒常的に製造するためには、各種工程内管理を含め製造工程を厳密に規定し、その一定性を保つことが必要である。いかなる製造工程変更であっても、その影響を評価するための方策は、当該工程、製品、製造工程に関して製造販売業者が有する知見及び経験、開発過程で得られたデータによって異なる。製造販売業者は、製造工程変更後の工程内管理が変更前の工程内管理と比較して同等以上に効果的に製品の品質を保証できることを確認する必要がある。

計画した製造工程変更がその下流工程へ与える影響、及びそれらの各工程に関連する品質特性へ与える影響(例えば、規格値・適否判定基準、工程内規格、工程内管理試験、操作の限界、そして場合によっては必須工程パラメータやその他の特性解析項目への影響)について慎重に検討することは極めて重要である。こうした検討は、どの試験を同等性／同質性評価作業

において実施すべきか、どの工程内管理試験、出荷試験時の規格値・適否判定基準、あるいは分析方法を再評価すべきか、さらにどの工程が製造工程変更により影響を受けないかを明らかにするのに役立つ。製造工程中の中間製品の分析により、最終製品に何らかの変化が生じることが示唆される場合には、この変化を検出するために既存の試験方法が適切であるか評価しなければならないこともある。製造工程中の一部の工程を上記検討の対象外とする場合には、その妥当性を示す必要がある。

製造工程の変更に伴い、関連する工程内管理を再度設定し直す際には、新たな工程内管理の下での変更前後の最終製品が同等／同質であることを確認する必要がある。同等／同質であることを示すためには、例えば、特定の中間製品が同等／同質であることを立証したり、変更後の工程が有害な目的外細胞や製造工程由来非細胞性有害不純物（製造工程変更によって新たに生成したものも含め）を適切なレベルまで除去する能力を持つことを立証したりすることが有用であることが多い。承認済みの製品についての製造工程変更の妥当性は、通常、実生産スケールで製造されたロットで得られたデータにより示される。

製造工程評価に際しては、当該工程の重要性、変更の箇所及び他の工程への影響度、変更の種類と程度などの要素を考慮すべきである。この評価に役立つ情報は、通常、いくつかの情報源から入手できる。そのようなものとしては、工程を設定していく過程で得た知見、工程の小規模での評価、小規模でのバリデーション、又は小規模でのベリフィケーション結果、過去の製造工程変更の経験、同様の操作を行う設備での経験、類似の製品での類似の製造工程変更、文献などが挙げられる。外部からの情報もある程度は有用であるが、それは、製造工程変更において評価対象となっている特定の製造工程及び特定の製品に関する情報に限ってのことである。

製造工程を変更した場合、（新しい管理項目もすべて含めて）各工程内管理の連携により変更後の工程も同等／同質の製品を製造できることを保証する必要がある。変更後は、必要に応じて再度工程のベリフィケーション又はプロセスバリデーション・プロセス評価を実施する必要がある。重要管理事項及び工程内管理試験を含む工程内管理は、変更後の製造工程が十分に管理されており、製品の品質が確保・維持されていることを保証するものである必要がある。通常、それ以降（下流）の各工程の性能（パフォーマンス）に影響が及ぶことがないこと、又はそれ以降の工程から得られる中間製品の品質に影響が及ばないことが、過去の製造ロットの経験や実績データ、臨床データ、技術的考察などから判断できる場合は、工程のベリフィケーション又はプロセスバリデーション・プロセス評価を改めて実施することは不要と考えられる。当該変更が二つ以上の工程に影響を及ぼすと考えられる場合には、その製造工程変更に関してさらに広範囲な分析を実施し、それを受けたベリフィケーション又はプロセスバリデーション・プロセス評価を行うのが適切であろう。

変更後の製造工程についての管理状態は下記の事項により示すことができる。ただし、下記に限定されるわけではない：

- 出発原料細胞及びその他の原料、材料並びに製造関連物質（ancillary materials）についての変更後の規格及び試験方法の設定
- 製造の出発原料としての細胞株やセル・バンクに変更が加えられた際には、変更後のこれらの細胞に関するウイルス安全性の評価
- 外来性感染性物質の試験・管理
- 有害な目的細胞由来不純物並びに有害な目的外細胞及び有害な製造工程由来不純物の除去

- 純度レベルの維持

既承認の製品の製造工程変更の際にも、変更後に製造された適切な数のロットについて分析して、製造工程の恒常的再現性を立証する必要がある。

製造工程変更及び管理方策の分析を円滑に進めるため、製造販売業者は変更前及び変更後の製造工程に係る情報をそれぞれ集約し、製造工程及び管理試験における変更内容が明確にわかるように対照併記した説明文書を作成することが望ましい。

2.4 開発段階における製造工程変更時の同等性／同質性

開発段階においては、最終製品の品質及び有効性・安全性に影響を及ぼす可能性のある製造工程の様々な変更が行われることが予想される。同等性／同質性評価作業は、通常、製造工程変更前のヒト細胞加工製品を用いて得られた非臨床試験データ及び臨床試験データを変更後のヒト細胞加工製品に転用し、その後の開発を円滑に進め、最終的には、ヒト細胞加工製品の承認取得に役立たせるために実施する。開発中のヒト細胞加工製品の同等性／同質性検討作業に影響を及ぼす要素としては、製品開発のどの段階における製造工程変更であるか、バリデートされた分析手法がどの程度利用できるのか、製品や製造工程に関する知見がどの程度あるかなどが挙げられるが、これらの要素の影響度や考慮すべき度合いは、製造販売業者が当該工程に対してどの程度の経験を有しているかにより左右される。

非臨床試験実施前の開発段階において製造工程変更が行われる場合には、一般的に同等性／同質性評価の問題は生じない。なぜなら、引き続き開発を進める上で、変更後の製品を用いた非臨床試験及び臨床試験が実施されるからである。非臨床試験及び臨床試験の初期段階における製造工程変更の際して、同等性／同質性評価作業を実施するか否かは、承認申請用の資料としての必要性、得られるデータの内容・質と意義等を勘案して判断する。その際、その研究開発に用いることのできる時間、労力、コスト等も考慮し、最適な対応を見出すべきと言える。⁹ 知見及び情報が蓄積され、分析方法の開発が進むにつれ、一般に同等性／同質性評価作業はこれらの情報を活用してより幅広く、内容・質ともに充実したなものとすることができるが、得られるデータはあくまで当該開発段階における新旧製品を対象とした場合の同等性／同質性評価である。これに対して承認審査は、製造販売承認を目指して最終的に選択された製造工程による最終製品の品質・有効性・安全性評価に基づくことに留意すること。開発後期に製造工程変更を行ったが、製品の承認取得へ向けた新たな臨床試験の実施計画がないという場合には、製造工程変更前後の同等性／同質性評価作業は、承認済み製品について製造工程変更を実施する場合と同程度に広範かつ徹底的に実施される必要がある。品質特性に関する同等性／同質性試験の結果によっては、追加の非臨床試験あるいは臨床試験が必要になる場合もある。

開発段階において同等性／同質性評価作業を行うにあたっては、適切な評価手法を使用する必要がある。開発段階では、分析法は必ずしもバリデートされていないかもしれないが、試験法及びデータは常に科学的に妥当なものであるとともに、信頼性及び再現性のあるものでなければならない。

⁹ ヒト細胞加工製品の場合、これらの段階においては例えば力価試験で得られるデータと臨床有効性との関係については必ずしも明確ではない。一方、例えば重篤な疾患の原因となる感染因子の混在など、安全性との関連が明らか又は重大な危害に直結する品質特性については、承認済み製品の製造工程変更時と同様の同等性／同質性評価が必要となる。

2.5 非臨床試験及び臨床試験に関する留意事項

2.5.1 非臨床試験及び臨床試験を計画する際考慮すべき要素

製造工程変更前後のヒト細胞加工製品の同等性／同質性は、製造販売業者が本文書に概説した品質に関する検討により保証できるのであれば、その検討のみに基づいて確定できる(「2.2 品質に関する留意事項」参照)。品質に関するデータにより同等性／同質性が確定できない場合、非臨床試験や臨床試験を追加することにより立証する。同等性／同質性評価作業のための非臨床試験や臨床試験の程度及び内容については、各種の要素を考慮してケースバイケースで定められる。その際考慮の対象となる要素には例えば以下のものがある。

(A) 品質に関する知見

- 最終製品: 目的細胞、目的外細胞、製造工程由来非細胞性不純物及び添加物等の品質特性に関する製造工程変更前後の製品における差異の種類、内容、程度。例えば、新たな不純物については、その存在や許容量の是非に関する毒性試験が必要な場合もある。
- 関連する工程内管理試験の結果を含めた新規製造工程に関するベリフィケーション又はプロセスバリデーション・プロセス評価の結果
- 同等性／同質性評価試験に用いた試験法の普遍性(有用性や利用可能性／アクセシビリティを含めて)、試験法としての能力・適格性と限界

(B) 製品の種類・特性と知見のレベル

- 細胞集団の不均一性を含む製品の複雑さ: 理化学的試験や生物学的性質に関する*in vitro/in vivo*試験では細胞集団の不均一性にもとづく品質の差異をすべて検出できるとは限らない。
- 品質特性と有効性・安全性との関連性が強いほど、同等性／同質性を示しやすい。
- 目的細胞や目的外細胞と患者(レシピエント)の細胞との相互作用、目的細胞や目的外細胞の免疫反応惹起、及び製造工程由来非細胞性不純物や添加物による免疫原性について同等性／同質性を検討する。
- 作用機序が既知であり、明確であるほど、同等性／同質性を示しやすい。

(C) 製品に関する既存の非臨床及び臨床データ、臨床使用関連事項、ヒト細胞加工製品の種別

- 適応症・対象患者グループ: 製品間の差異に起因する影響は対象患者グループ間で変わり得る(例えば、目的細胞や目的外細胞による意図しない免疫反応惹起や製造工程由来不純物による意図しない免疫原性のリスク)。適応症毎に別々に結果を考えることが適切かもしれない。
- 用法・用量・投与経路等: 目的細胞や目的外細胞による意図しない免疫反応

惹起や製造工程由来不純物による意図しない免疫原性のような、製品間の差異によりもたらされる何らかの影響の結果としてのリスクは、短期間の投与と比較して長期間の投与で一段と高くなるであろう。

- 過去の経験(例えば、免疫反応惹起・免疫原性等の安全性):既存の細胞加工製品での経験、とりわけ、まれな有害作用、例えば免疫反応惹起の状況に関する経験などは参考になる。
- 非臨床開発段階におけるヒト細胞加工製品の体内動態又は体内分布と、製品の効力を裏付ける非臨床又は臨床試験データとの関係
- 臨床使用時におけるヒト細胞加工製品の体内動態又は体内分布と、製品の有効性や安全性データとの関係

2.5.2 試験の種類

本文書で非臨床試験、臨床試験として言及する場合は、状況に応じて、体内動態試験、体内分布試験、非臨床有効性試験、各種安全性試験、免疫原性試験、臨床試験(有効性・安全性に関するIV相臨床試験(製造販売後臨床試験)も含む)などを含んでいる。これらの試験の目的は、製造工程変更前後の製品の同等性／同質性評価に寄与することである。これらの試験が、直接的な同等性／同質性評価試験として適切な場合もある。

3.0 用語集

出発原料

ICH Q3では、「新原薬の合成に使用され、中間体や原薬の構造に組み込まれる物質」と定義される。本指針で述べられるヒト細胞加工製品の製造においては、「目的細胞の製造に使用され、中間製品、目的細胞若しくは最終製品の由来となる細胞又はこれらの細胞の構造に組み込まれる物質(例えば最終製品の由来となる細胞に遺伝子導入を行う際に用いる遺伝子ベクター)」を指す。

同等性／同質性評価作業

試験の設計、試験の実施、データの評価も含めて、製品が同等／同質であるか否かを検討するための一連の作業。

同等性／同質性評価ブリッジング試験

現行の製造工程により製造されたヒト細胞加工製品で得られている既存のデータを、製造工程変更後の工程により製造されるヒト細胞加工製品に利用できるようにするための非臨床試験あるいは臨床試験。

同等／同質

製造工程変更前後のヒト細胞加工製品が品質特性において高い類似性を有し、ヒト細胞加工製品の安全性、あるいは有効性に望ましくない影響が生じていないことをいう。多くのヒト細胞加工製品の場合、原料細胞及び成分としての加工細胞が複雑かつ集団として不均一であること、及び製品の作用機序が必ずしも完全には明らかではないことから、最終製品の規格や品質特性の分析のみならず、必要に応じて実施される非臨床試験や臨床試験のデータにも基づき判断する必要がある場合がある。

ハザード

危害の潜在的な原因(ICH Q9, ISO/IEC Guide 51)。現時点で既にヒトや動物に対するリスク評価がなされ、危害と関連付けられているハザードについては、技術的に可能かつ科学的に合理的な範囲において回避するあるいは低減させることにより、当該ハザードと関連するリスクを回避あるいは低減することができると期待できる。一方、想定できてもヒトや動物での危害との関係づけが不明瞭なハザードの場合は、最終製品又は目的細胞を動物(必要に応じて動物モデル)に適用し、想定される危害の発生の可能性があるか否かを観察することを検討する、つまり、リスクとの関連が不明瞭なハザードの存在が少なくとも動物レベルで安全面において差し支えないものであると確認できるかどうかを検討する必要がある。

重要品質特性(Critical Quality Attribute)

製品の有効性若しくは安全性並びにこれらを担保するために要求される製品品質を保証するために必須の品質特性。ただし、ヒト細胞加工製品の場合、一部はその時点の技術では特定又は測定が不可能な可能性がある。

品質特性

製品の品質を表すのに相応しいものとして選択された分子特性、細胞特性又は製品特性であり、当該製品の同一性、純度、力価、安定性及び外来性感染性物質の安全性などを併せて規定されるものである。規格及び試験方法で評価されるのは、品質特性から部分的に選択された一連の項目である。ヒト細胞加工製品の場合は、細胞自体の属性だけでなく、製造工程中の細胞上清のパラメータ(代謝物又は細胞外小胞などの成分分析値等)や、最終製品の形状(シート状又は特定の3次元構造を持つことなど)も品質特性として重要となることがある。

目的外細胞

最終製品中に存在する目的細胞以外の細胞。ハザードとなりうる目的外細胞(目的外有害細胞)は、残存未分化多能性幹細胞、増殖異常を示す形質転換細胞、サイトカインなどの分泌が異常な細胞などが考えられる。ハザードとならない目的外細胞は不純物とはならない。残存未分化多能性幹細胞や増殖異常を示す形質転換細胞の検出法については、「ヒト細胞加工製品の未分化多能性幹細胞・形質転換細胞検出試験、造腫瘍性試験及び遺伝的安定性評価に関する留意点」(令和元年6月27日薬生機審発0627第1号別添)を参照のこと。

目的細胞

最終製品中に有効成分として含まれる細胞、又は最終製品中の有効成分と推定される細胞。

4.0 参考文献

安定性試験ガイドライン(ICH Q1A(R2))(平成15年6月3日、医薬審発第0603001号別添)

分析法バリデーションに関するテキスト(ICH Q2(R1))(平成9年10月28日、医薬審第338号別紙)

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(R1))(平成12年2月22日、医薬審第329号別添)

生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験(ICH Q5C)(平成10年1月6日、医薬審第6号別紙)

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)製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析(ICH Q5D)(平成12年7月14日、医薬審第873号別添)

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まなう同等性/同質性評価(ICH Q5E)(平成17年4月26日、審査発第0426001号別添)

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)の規格及び試験方法の設定(ICH Q6B)(平成13年5月1日、医薬審発第571号別添)

品質リスクマネジメントに関するガイドライン(ICH Q9)(平成18年9月1日、薬食審査発第0901004号/薬食監麻発第0901005号別添)

医薬品のライフサイクルマネジメントにおける技術上及び規制上の考え方に関するガイドライン(ICH Q12)(令和3年10月29日、薬生薬審発1029第1号/薬生監麻発1029第1号別添)

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(ICH S6(R1))(平成24年3月23日、薬食審査発0323第1号別添)

臨床試験のための統計的原則(ICH E9)(平成10年11月30日、医薬審第1047号別添)

臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題(ICH E10)(平成13年2月27日、医薬審発第136号別添)

薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備等及び経過措置に関する政令(平成26年政令第269号)別表第二(第一条の二関係)

再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(GCTP省令)(平成26年厚生労働省令第93号)

ヒト細胞加工製品の未分化多能性幹細胞・形質転換細胞検出試験、造腫瘍性試験及び遺伝的安全性評価に関する留意点(令和元年6月27日、薬生機審発0627第1号別添)

ヒト細胞加工製品の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価に関する指針
に係る質疑応答集(Q&A)

行番号	指針案の項目	質問	回答
118	1.4 一般原則	「(A) 関連する品質特性を、現時点の科学技術の水準に照らして技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で比較した結果、製造工程変更前及び変更後の製品の類似性が高く、当該変更が、製品の有効性及び安全性を保証するために必須の品質特性(重要品質特性)に影響を及ぼさない、すなわち同等／同質であると考えられ、有効性及び安全性に悪影響が及ぶとは考えられない。このような結論に至る場合には、それ以上の同等性／同質性評価作業は必要ない。」とは、例えばどのような場合か？	例えば、低分子化合物の原料・材料などの細胞以外の製造関連物質のメーカーを変更する際に当てはまるケースがあるかもしれない。
130	1.4 一般原則	「(C) 変更前後の製品には高い類似性がうかがわれるが、使用した分析方法では当該製品の有効性及び安全性に影響を及ぼし得るような変化を十分に識別できない場合は、明確な結論を得るために、品質に関する追加試験(例えば、特性解析)、あるいは非臨床試験や臨床試験の実施を考慮すべきである。」とは、例えばどのような場合か？	例えば、細胞の分化誘導方法若しくは培養方法の変更の際に当てはまるケースがありうる。いずれにしても、有効性及び安全性との相関を論じられるだけの細胞特性解析ができるかどうか追加・再試験実施の判断基準となる。品質面では、有効成分たる細胞のレベルで変更前後の同等性(及び追加された特性解析法の妥当性)が評価可能な場合に限られる。細胞の分化誘導方法又は培養方法の変更では、目的細胞における品質特性が変わる可能性が高いため、追加された特性解析法が有効性及び安全性と関連づける有効な手段である必要性が高くなると同時に、改めて非臨床・臨床試験が一通り必要になる可能性が高くなる。なお、改めて非臨床・臨床試験を実施する場合には、既に取得しているデータを参考資料とし、新規の非臨床・臨床試験をもとに、新製品として製造販売承認を目指す方が合理的な場合もありうる。

135	1.4 一般原則	<p>「(D) 変更前後の製品には高い類似性がうかがわれるが、製品の品質特性の比較検討により差異を認め、有効性及び安全性に有害な影響が及ぶ可能性が否定できない。このような場合、品質特性についての追加データを収集・解析するだけでは、変更前後の製品を同等／同質とするには不十分であると考えられる。したがって、同等性／同質性評価のための一定程度⁷の非臨床試験や臨床試験の実施を検討すべきである。」とは、例えばどのような場合か？</p>	<p>例えば、ヒト多能性幹細胞加工製品のうち、類似製品に関する臨床経験の乏しいものの製造において、原料としてのヒト多能性幹細胞のマスター・セル・バンクを変更する際に当てはまるケースがありうる。なお、改めて非臨床・臨床試験を実施する場合には、既に取得しているデータを参考資料とし、新規の非臨床・臨床試験をもとに、新製品として製造販売承認を目指す方が合理的な場合もあると予想される。</p>
153	1.4 一般原則	<p>「ヒト細胞加工製品では、現時点の技術で測定可能な品質特性をすべて挙げたとしても、有効性及び安全性の同等性／同質性を十分に保証するために必要な重要品質特性すべてを完全に網羅・同定できているとは限らない。」となると、バイオテクノロジー応用医薬品でいう「同等性／同質性」と細胞加工製品でいう「同等性／同等性」の考え方にどういった違いが生ずると考えられるか？</p>	<p>「本来の重要品質特性すべてを完全に網羅・同定できている保証がない。」といった意味では、ヒト細胞加工製品の場合は、従来の医薬品やバイオテクノロジー応用医薬品で言う「同等性／同質性」評価ケースの(A)から(C)までのいずれかに該当するというより(D)「非類似ではないこと」に近いものが大半である可能性が高い。いずれにせよ、承認済み製品レベルでも市販後モニターも含めて有効性や安全性が科学的に確立した事例にまだ乏しいことや、それらの有効性や安全性と品質特性との関係づけが必ずしも明確にされていないことを鑑みると、低分子医薬品やICH Q5Eのような同等性／同質性と全く同じ意味でヒト細胞加工製品の同等性／同質性を論ずるところまで考え方や方策が成熟していないのが現状である。従って、変更前後の最終製品の同等性を <i>in vitro</i> 試験等で得られる品質特性によって十分な説明ができない場合は、新たな品質特性に関する追加試験、あるいは動物を用いた非臨床試験や臨床試験の実施を検討すべきである。</p>
223	1.4 一般原則	<p>「漏れなく」とはどのような程度か？</p>	<p>「漏れなく」とは、際限なくどこまでも試験を追求するということ</p>

			ではなく、記載のとおり「重大かつ無視できない」ハザードを「その時点での科学的水準から考えた場合に技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で」同定すべきということである。
393	2.2 品質に関する留意事項 2.2.2 特性解析 製品の不均一性・複雑性	「目的細胞種の有効性の機序に関する適切な情報が得られない場合には、関連する生物学的性質やその他の特性指標の測定によって、目的細胞種の存在量が既定の範囲で維持されていることを示すことができる可能性もある。」とは例えばどのような場合か？	有効性との因果関係は不明であっても、これまでの臨床経験等の科学的知見の蓄積によって、特定の表面抗原等のマーカーの発現量が有効性と相関していることが知られているような場合がありうる。
631	2.5 非臨床試験及び臨床試験に関する留意事項 2.5.1 非臨床試験及び臨床試験を計画する際考慮すべき要素 (B) 製品の種類・特性と知見のレベル	「細胞集団の不均一性を含む製品の複雑さ: 理化学的試験や生物学的性質に関する <i>in vitro</i> 試験では細胞集団の不均一性にもとづく品質の差異をすべて検出できるとは限らない。」とは例えばどのような場合か？	例えば、有効成分たる細胞が不均一な細胞集団である場合、新旧細胞製品の品質の差異を全て検出することは困難である。また、僅かな造腫瘍性細胞の混入など、ハザードの混入がポアソン分布又はそれに類似した統計的分布に従うと推定できる場合、及びこれに加えてハザードが様々な程度の増殖性を示すと推定される場合には注意が必要だという意味である。