

法的拘束力のない指針を含む  
ドラフト—実施用ではない

(訳) 平成 17 年度 厚生労働科学研究補助金 ヒトゲノム・再生医療等研究 (再生医療分野)  
「サイトカインによる増幅培養臍帯血による臍帯血移植の臨床試験」  
主任研究者 中畑 龍俊 (財団法人先端医療振興財団)  
東京大学大学院医学系研究科 先端臨床医学開発講座 川上 浩司

## (日本語翻訳案)

# 審査官のためのガイダンス

ヒト体細胞治療の治験申請 (INDs) における

物理的・化学的性質・製造・品質管理 (CMC) 審査官のための

ガイダンスおよび様式について

## ガイダンス案

本ガイダンスは、コメント収集を目的としてのみ配布されています。

本ガイダンス案の発効が告示されている連邦官報に示されている期日までに、この文書に対するコメントや提案を提出すること。コメントは、Division of Dockets Management(HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Room 1061, Rockville, MD 20852 に提出すること。連邦官報に公表された発効の告示の処理番号にリストされたすべてのコメントを確認することが推奨される。

本ガイダンスの複写は、Office of Communication, Training, and Manufacturers Assistance(HFA-40), 1401 Rockville Pike, MD 20852-1448 への問い合わせ、1-800835-4709 または 301-827-1800 への電話、または <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm> にアクセスすることで入手できる。

この文書案の内容に関する質問は、Darin Weber, Ph.D.(TEL: 301-827-5102)に問い合わせること。

米国保健福祉省  
食品医薬品局  
生物製品評価・研究センター (CBER)

2003 年 8 月

法的拘束力のない指針を含む  
ドラフト—実施用ではない

目次

序文	4
CBER が本ガイダンスを発行する理由	4
ヒト体細胞治療の治験申請における CMC 審査官の本ガイダンスの利用方法	5
本 CMC 審査官のガイダンスの構成	5
I. 治験申請に必要な登録情報	5
II. 治験申請に必要な製品の製造および特性に関する情報	6
A. 製品製造 – 構成成分	6
1. 細胞	6
2. 試薬	9
3. 複合製品	10
4. 懸念事項の要約	11
B. 製品製造 – 製造方法	12
1. 自己由来または同種細胞の準備	12
2. 最終産物	12
3. 最終剤型	12
4. 懸念事項の要約	13
III. 製品の検査	13
A. 微生物学的検査	13
1. 滅菌試験 (バクテリアおよび真菌)	13
2. マイコプラズマ	14
3. 混入汚染物試験	15
B. 同一性	15
C. 純度	16
1. 残留混入物	16
2. 発熱性/エンドトキシン	16
D. 効力	エラー! ブックマークが定義されていません。
E. その他	16
1. 一般的な安全性	16
2. 細胞活性	16
3. 細胞数/投与量	17
IV. 最終製品の出荷規格試験	17
V. 製品の安定性	17
安定性試験	17
1. 製造工程における安定性試験	18
2. 最終製品の安定性試験	18
VI. その他の問題点	18
A. 製品の追跡	18

法的拘束力のない指針を含む  
ドラフトー実施用ではない

B.	表示	18
C.	容器/蓋	19
D.	環境への影響	19
E.	製造工程および施設のバリデーション・認可	19
F.	生物統計	19
VII.	前臨床試験	20
VIII.	臨床試験	20
A.	実施計画の課題名	20
B.	患者集団	20
C.	投与経路	20
D.	投与量	20
E.	投与頻度	20
F.	遺伝子検査および生物化学的検査	20
IX.	推奨事項	20
X.	企業へのコメント	21
A.	臨床試験の差し止め（" Clinical Hold" ）	21
B.	臨床試験以外の差し止め（" Non-Clinical Hold" ）	21
	付録 A - 製品審査書式	22
	付録 B-最終製品出荷規格および安定性に設定における審査の留意点	26
	付録 C -関連する規制文書	28

法的拘束力のない指針を含む  
ドラフト—実施用ではない  
審査官のためのガイダンス<sup>1</sup>

ヒト体細胞治療の治験申請 (INDs) における物理的・化学的性質・製造・品質管理  
(CMC) 審査官のためのガイダンスおよび様式について

本ガイダンス案が完結されると、本課題の食品・医薬品局 (FDA) の現在の考え方となる予定である。特定の人物の利権を創造したり享受したりするものではなく、FDA や社会を拘束するものでもない。適用される法や規制に準拠する考え方であれば、他の考え方を適用することも可能である。他の考え方を検討したい場合は、適切な FDA 職員に相談すること。適切な FDA 職員が分からない場合は、本ガイダンスの表紙に記載されている連絡先に電話すること。

## 序文

### CBER が本ガイダンスを発行する理由

ヒト体細胞治療は、製品の安全性、同質性および効力を実現するために、多くの製造に関する課題を抱えている。これらの課題のいくつかは、製造過程で使用される構成成分が有する変異性や複雑性である。「細胞の由来 (自己由来または同種由来)」、「混入汚染物の可能性」、「無菌工程の必要性」および「最終製品に生細胞が含まれるために滅菌が不可能である」などの課題が挙げられる。製品の配給の際にも、「安定性の問題」および「多くの細胞製品では有効期間が短い」という課題があると思われる。また、細胞製剤の出荷のために要求される検査の成績が得られる前に、最終製品を患者に投与しなければならないことも多く予想される。このガイダンスは、ヒト細胞治療の物理的・化学的性質・製造・品質管理 (CMC) 審査官である FDA 審査官が、上述のような種々の製品製造に関する課題への考慮し、治験申請 (IND) の審査における記録および評価すべき情報を得るための指導書である。FDA 審査官は、審査の際にヒト体細胞治療 CMC 審査様式 (付録 A) を使用すること。IND 修正内容の多様性を考慮し、審査官は最初の IND 書類の審査中は、添付の様式のみを用いることが推奨される。ただし、治験薬の開発過程においては、本ガイダンスを参照すること。

---

<sup>1</sup> 本ガイダンスには、体細胞治療 IND の審査を行なう Division of cellular and Gene Therapies の CMC 審査官のために、現在の審査で最低限必要な実地に関する CMC 審査のための指導および様式が示されている。FDA は、新しい情報、方法、政策、技術に応じて、CMC 審査のための指導および様式を最新なものとする。

法的拘束力のない指針を含む  
ドラフト—実施用ではない

本ガイダンスを含む FDA ガイダンスは、法的な拘束力を持たない。ただし、FDA ガイダンスには、FDA の現在の考え方が示される。特別な規制または法令で要求されるようなことがない限り、推奨事項としてのみ位置づけられるであろう。FDA ガイダンスの内容は、要求ではなく、提案や推奨である。

### ヒト体細胞治療の治験申請における CMC 審査官の本ガイダンスの利用方法

IND 審査における FDA の主な目的は、安全性およびすべての研究段階における被験者の権利を保証すること、第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験においては、研究段階の製品の科学的評価の質が安全性と有効性の評価を可能とすることの妥当性を確保することを支援することである (21CFR312.22(a))。IND の審査は、研究段階の程度および十分な情報のもと研究段階の製品の適切な同一性 (確認試験)、品質、純度、薬効 (活性) を確認されているかが評価されなければならない (21CFR312.23(a)(7)(i))。本ガイダンスにあるヒト体細胞治療 CMC 審査官の指導および様式は、ヒト体細胞治療の IND の審査の際の補助手段である。製品開発の適切な時期に、適用されるすべての規制上の要求が満たされていることを確認する補助として供給されるよう構成されている。さらに、CMC 審査官の指導および様式では、製品開発を進める際の推奨される出荷規格試験および規格の評価に有用である一般的留意事項が付録 B に記載されている。付録 C には、関連のある規制文書が記載されている。文書の理解を深めるために、21CFR10.70 も参照されたい。

### 本 CMC 審査官のガイダンスの構成

本ガイダンスは、一般的に付録 A の CMC 審査様式の項目に合わせて構成されている。項目ごとに、必要に応じて、CMC 審査の完了までに文書化および評価すべき情報を明確にするための指示がある。

#### I. 治験申請に必要な登録情報

以下に示す IND 情報すべてを評価し、文書化する。本情報の多くは” Form FDA 1571”、企業のカバーレターまたは申請部署の Regulatory Project Manager(RPM)から通知された担当審査官から入手できる。

- ・ BB-IND 番号 (IND 申請の受領後、CBER により割り当てられる)
- ・ 提出日
- ・ 30 日審査の期日
- ・ 企業 - 名称、所在地、電話番号、FAX 番号
- ・ 企業の連絡先 (企業が指名した代表者) - 氏名、住所、肩書き、電話番号、FAX 番号
- ・ IND 課題名
- ・ 予定される使用方法
- ・ 製品説明
- ・ 相互参照 INDs、治験医療機器に対する一部規則の適用免除 (IDEs)、マスターファイル (MFs)。該当企業の IND を補う相互参照される許可が得られているすべての規制ファイル (IND, IDE, MF) を示すこと。審査のための相互参照ファイルは、FDA が相互参照するた

法的拘束力のない指針を含む  
ドラフト—実施用ではない

めの許可を取得するために、相互参照されるファイルを所有する企業により署名されたレターが必要である (21CFR312.23(b))。このレターにおいて、相互参照される情報 (前臨床、製品製造、臨床など) および相互参照されるファイルの記載場所を特定しなければならない。相互参照される情報は、当該 IND に必要な他の情報を提供することになる。相互参照のレターがない場合や相互参照される情報が必要情報として提供されない場合は、RPM または CMC 審査官は追加情報を得るために当該企業に連絡する。

- ・ キーワード：製品、適応症および主な試薬または医療機器を同定することができる 3~4 の単語。3 つのキーワードがあれば、一般的に十分にデータベース検索が可能である。
- ・ 序文/理論的根拠：企業から序文/理論的根拠の情報が提供されている場合は、製品開発に関連した情報を要約する。さらに、審査に基づき選択した適応症にその製品を使用することの科学的な理論的根拠および妥当性を適切に評価し、文書化する。
- ・ 試験の目的

## II. 治験申請に必要な製品の製造および特性に関する情報

次項にも示されているように、細胞治療製品の製造場所と製造方法を審査し、文書化する。また、細胞製品の製造工程で使用される構成成分 (細胞、セルバンクシステム、試薬、補助財など) のすべてを記録する。さらに、製造工程で使用されたすべての方法を評価し、文書化する。これらの方法の例として、最終製品の剤型を含む組織または細胞の調達と加工、精製および細胞のその他の準備も含まれる可能性がある。さらに、” Guidance of Somatic Cell Therapy and gene therapy ” (Ref.1) および ” Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drug, Including Well-Characterized, therapeutic, Biotechnology-Derived Products ” (Ref. 2) に関するガイダンスを参照すること。FDA は、” INDs for Phase 2 and 3 Studies of Drugs, Including specified therapeutic Biotechnology-Derived products; Chemistry, Manufacturing and Controls Content and Format ” (Ref.3) に関する企業のためのガイダンス案も発行されている。このガイダンス案が付録 C に示されている他の最終書類に従って完結された後は参照すること。必要に応じて、以下の内容および付録 A に示された項目や書式を用いて CMC 審査をまとめること。

### A. 製品製造 – 構成成分

以下に示したように、細胞製品の製造に使用したすべての構成成分を記載すること。各構成成分の由来および各構成成分を用いて行なわれた試験の要約を記録すること。

#### 1. 細胞

##### a. 自己・同種由来細胞構成成分

審査において次の事項を記述すること：

- ・ 細胞の由来：組織および細胞の種類 (大腸、骨髄、神経、T 細胞など)
- ・ 動員方法：ドナー細胞が動員されているか活性化されているかを記述する。
- ・ 収集方法：細胞の採取方法 (手術、白血球搬出 (可能ならば使用された機器も示す)) お

法的拘束力のない指針を含む  
ドラフト—実施用ではない

よび収集された施設名・所在地を示す。

・ドナースクリーニング：スクリーニング方法が十分に安全であるかを評価し、その方を明記する。FDA は、” Class II Special Contorts Guidance Document: Human Dura master” (Ref.4) および ” Preventive Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Disease (CJD) and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) by Human Cells, Tissues, and Cellular and tissue-Based Products (HCT/Ps)” (Ref.5)に関する企業のためのガイダンス案や “Suitability Determination for Donors of Human Cellular and Tissue-Based Products” (Ref.6)と題された推奨規則を発行している。これらのガイダンスが完結した場合は、IND で示されているドナー資格基準が新しいガイダンスに記載されているか、また、その他の新しい規則の要求を満たしているかを評価する。

1)自己由来細胞

ドナーに特別な病原体 (HIV, CMV など) が存在している場合、またはドナーがスクリーニングされていない場合は、製品製造過程で使用された組織培養方法で、自己細胞提供者以外のヒトへそのウイルスや混入汚染物質が増殖または拡散している可能性について明記しなければならない。

2)同種由来細胞

必要に応じて、HIV-1、HIV-2、HBV (表面および殻抗原)、HCV、HTLV-1、HTLV-2、CMV、EB ウイルスなどといった混入汚染物質およびその他の混入汚染物質に対するドナースクリーニングや検査が実施されているかを明記する。さらに、これらの混入汚染物質の検出分析方法に、FDA が許可または承認している試験キットが使用されているかを記述する。ドナーから得られた血清学的、診断的および既往歴データの記述が必要である。多型性および MHC 適合性のような他の問題などが、妥当性があるかを考慮する必要がある。臍帯血または使用されている組織が他の母体からのものである場合、ドナー母体の検査結果を明記する。ドナー細胞の既往歴や試験に関する問題や危惧される点については、臨床審査官に相談する。

b. セルバンクシステム

病歴、由来、調製、特性のような製品製造に使用されたセルバンクシステムに関する適切な情報明確にし、明記する。マスターセルバンク (MCB) およびワーキングセルバンク (WCB) が使用される場合は検査の頻度を明確にし、明記する。さらに、“Point for Consider in the Characterization of Cell Lines Used to Produce Biologicals ” (Ref.7) を参照すること。また、“Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products ” (Ref.8)の ICH Q5D 文書も参照すること。自己由来細胞製品に見られるようにセルバンクが確立されていない場合は、以下に示す検査のすべてが可能ではないかもしれない。

1) マスターセルバンク<sup>2</sup>

MCB の特性解析に、細胞の安全性、同一性、純度および安定性が適切に確立された検査方法が含まれていることを確認し、明記する。また、以下に示す事項の適切な検査が確立し、実施されているかを評価し、明記する。

法的拘束力のない指針を含む  
ドラフト—実施用ではない

- ・無菌性、マイコプラズマおよび必要に応じて迷入ウイルスの *in vitro* および *in vivo* 試験を含む製品の微生物学的な特性（セクションIIIを参照）
- ・特異的な病原体が存在しないこと。自己由来でない限り、ヒト由来細胞は、必要に応じて、CMV、HIV-1&2、EBV、HBV および HCV のようなヒトウイルスの検査を行なう必要がある。ウシやブタの混入汚染物質を確認するために、ウシやブタの構成成分（血清、血清構成成分、トリプシンなど）に暴露される細胞株の検査を評価し、明記する。
- ・細胞株の物理的・化学的特性（表現型、遺伝型または他のマーカーなど）を通し、特異的な細胞を区別する検査を含む細胞の同一性。
- ・バンクセルの純度：汚染された細胞の特性解析や定量も含まれる。
- ・細胞の活性（活性化リンパ球、ドーパミン分泌、インスリン分泌など）および細胞の成熟度（樹状細胞など）。
- ・必要に応じて、製品の安全性に重要なその他の工程を記述すること。以下の事項が含まれると考えられる。

1. 製造工程に使用されたすべての培地、試薬/構成成分文書を含む培養条件。関連する分析証明書（COA）の写しの提出。
2. 細胞密度、凍結バイアル数、保存温度および細胞バンクの保存場所に関する情報を含む MCB の低温保存法、保存、回復。
3. 低温保存による細胞の生育力とともに、多くの継代による MCB の遺伝的および表現型の安定性。

## 2) ワーキングセルバンク

通常、ワーキングセルバンクは、MCB の一つ以上のバイアルから作製される。本ガイダンスにおいて言及してきたように、WCB の特性評価に必要な情報の多くは、一般的に MCB の情報を超えないものである。二段階の細胞バンクシステムがされていない場合、企業は迷入ウイルスの試験のような、より拡大した WCB の検査を行なうべきである。二段階の細胞バンクシステムが確立されている場合は、以下の WCB 検査について明記する。

- ・細菌および真菌の無菌性
- ・マイコプラズマ
- ・一部の確認試験

---

<sup>2</sup> ヒト細胞を増殖させるために動物細胞由来の培養細胞株が使用される場合（ヒト由来細胞と非ヒト由来細胞の共培養）、最終製品は異種移植製品として定義される。” Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans” (Ref.9)に関するガイダンスおよび” PHS Guidelines on Infectious Disease Issue in Xenotransplantation” (Ref.10)を参照のこと。



法的拘束力のない指針を含む  
ドラフト—実施用ではない

2. 試薬

本項目では、製品の製造に使用したすべての試薬が明記されなければならない。本ガイダンスでは、試薬は最終製品の一部ではないが、細胞増殖・分化・選択・精製またはその他の重要な製造工程に必要な構成成分としている。この試薬の例としては、ウシ胎児血清、トリプシン、成長因子、サイトカイン、モノクローナル抗体、抗生物質、細胞分離機器、培地、培地の構成成分が挙げられる。これらの試薬は、特に、混入汚染物質を含んでしまうと最終製品の安全性、効力、純度に影響を及ぼす。

a. 製造に使用される試薬の一覧の作成

審査においては、培地に添加された試薬も含め製品製造に使用されたすべての試薬が明記されなければならない。各試薬の以下の情報を明記する。

- ・構成成分の最終濃度
- ・製造業者/販売業者
- ・由来：構成成分がヒト由来の場合、製品の製造または準備段階において、回収ロットがないことを確認し、明記することが必要である。動物由来製品の場合は、由来臓器、製造業者/販売業者、由来国、製造段階の動物構成成分データベースを構築する必要がある。ブタ由来の試薬が使用される場合は、企業はブタ材料検査された文書または提出されている分析証明書によって、ブタパルボウイルスに汚染されていないことを示す必要がある。反芻動物由来の試薬が使用される場合は、BSE の発症国か、または BSE の潜在的リスクが存在するかを明記する。企業がこのような国からの材料を使用している場合は、他の由来材料を検討する。詳細については、<http://www.fda.gov/cber/BSE/BSE.htm> を参照のこと。
- ・試薬の品質：各試薬が FDA 承認の製品であることを記載すること。試薬が生物製剤、医薬品、医療機器として規制されている場合、諮問審査の検討をすべきである。諮問審査の過程の詳細については、以下の項目 II.3 を参照のこと。さらに、“Points to Consider in the manufacture and Testing of Monoclonal antibody products for Human use”(Ref.11)も参照のこと。
- ・COA または相互参照文書：企業が製造工程の一部に FDA が承認していない研究段階の試薬を使用している場合は、試薬の由来、安全性、性能を確認できる情報が COA として提供されなければならない。一方、試薬の販売業者が FDA 規制ファイルを保有している場合は、企業から相互参照文書が IND に提供できる。COAs では、実施された検査が適切かを評価し（以下の「証明計画」参照のこと）、計画された試薬検査での懸念事項をすべて記述すべきである。相互参照文書では、規制ファイル番号が必要であり、安全性やその他の主な問題点がある場合は、諮問審査の必要性を検討すること。

b. 証明計画

FDA の承認が得られていない試薬の場合は、試薬の安全性や品質を保証する追加の検査が必要になる可能性がある。必要に応じて、安全性検査（無菌性、エンドトキシン、マイコプラズマ、混入汚染物質）、機能解析、純度、潜在的な有害物質（残留有機溶媒検査）の否定を含む証明計画が行なわれていることを明記する必要がある。適切な検査の範囲は、試

法的拘束力のない指針を含む  
ドラフト—実施用ではない

薬が使用されている製造工程に依存している。

c. 最終製剤からの試薬除去

審査は、最終製品の試薬の残留レベルの検出ために実施された検査方法の記述も含まれる。試薬の関連する既知または潜在的な毒性がある場合は、企業は臨床試験開始前に試薬を除去するためのバリデーション試験のデータを提出する必要がある。

d. その他の懸念事項

ベータラクタム系抗生物質（ペニシリン、セファロsporin系およびその関連化合物）が製造で使用された場合は、潜在的な患者の感受性をインフォームドコンセントに適切に反映し、臨床試験の適切な除外基準を設定するために、臨床審査官に相談すること。また、代替の抗生物質が検討できるかを企業と相談すること。

3. 複合製品

本審査官のためのガイダンスにおいて、複合製品とは CBER が主導している最終製品の一部に医薬品または機器が含まれている生物学的製剤としてのヒト体細胞治療である<sup>3</sup>。医薬品または機器の構成要素は、FDA の販売承認（新薬申請 (NDA)、上市前承認申請 (PMA)、510(k)、研究段階 (IND または IDE) または本国で初めてヒトに投与されるものと思われる。RPM または企業に直接連絡を取り、医薬品や機器の規制区分を決める必要がある。医薬品や機器が承認されている場合は、審査する上でその状況を確認し、明記することが必要である。多くの場合、生物製品評価・研究センター (CBER) や医療機器・放射線保健センター (CDRH) への相談や共同審査を要請することになる。複合製品の場合は、医薬品との併用では新適応、新投与量、新投与経路、機器との併用では新しいハードウェアあるいはソフトウェアの新環境設定、未承認の構成要素など、未承認使用の範疇となる可能性があることから、既存承認の医薬品や機器も未承認に該当することになる。諮問審査や共同審査の必要性が不明の場合は、指導審査官に相談すること。

医薬品や機器の構成要素に関する情報が、すでに FDA に提出されている場合は（他の IND、IDE または MF）、混合製品を新たに申請する企業は、相互参照の文書を提出できる。CBER に提供された相互参照文書は、医薬品や機器ファイルの CMC 部分および安全性や複合製品の一部として予定される使用法の参考情報への審査のためのアクセスを可能とする。医薬品や機器ファイルホルダーからの相互参照文書が IND に存在し、必要情報が含まれている相互参照ファイルが確認できることを審査する上で記述すること。

---

<sup>3</sup> 複合製品の規制については、FDA の部署の上市前審査および複合製品の規制の主たる権限の政府機関の決定方法が 21CFR Part3 に示されている。管轄割り当てや規制機能の妥当性に関する懸念事項がある場合は、Office of cells, Tissues, and Gene Therapy 管轄オフィサーに連絡すること。

法的拘束力のない指針を含む  
ドラフト—実施用ではない

諮問審査および共同審査の要請は、"Intercenter Consultative/Collaborative review Process"(Ref.12)にある標準業務手順書および方針 (SOPP) に準拠し対応すること。この要請では、審査官の質問を特定し、IND の特定項目を明示する必要がある。特定された質問や要請されたタイムラインは諮問審査官に必要である。RPM は、SOPP の付録 1 の書式を用いて、適切なセンター/部署からからの諮問審査または共同審査を要請する。要請された IND 期限が厳しい場合は、適切な審査官が確定し派遣する前に相談を受けるセンター/部署に連絡を取ることが RPM として大変重要な仕事となる。要請された期限内に審査を完結できることを確認する。SOPP に従い、Office of Combination Products にモニタリング/追跡目的の諮問/共同審査要請の写しを送付すること。審査官または RPM は、必要書類が諮問審査要請とともに受領されていることを確認し、諮問審査官を支援すること。諮問審査期間に諮問審査のタイムラインに影響を与えるようなことが起きた場合は、Office of Combination Products との役割分担について、指導審査官に相談する。Office of Combination Products は、諮問/共同審査過程のセンター間の協力関係や効率性のモニタリングを行なう。

a. 機器の審査

機器の諮問/共同審査要請は、混合製品の構成要素の機器が明記され、提出書類の記載箇所が示される。機器の構成部分が適切な生体適合性であるか、他の一般的に要求される機器検査が適切に行なわれているか、および複合製品のハードウェアやハードウェアを制御しているソフトウェアの検査方法の評価を明記することで、構成要素である機器の複合機器としての使用状態に関する懸念事項を明確にし、CDRH 審査官に依頼すること。さらに、企業が障害や遂行要求を主張してきた場合は、CDRH 審査官がこれらの要求を評価すべきかを判断しなければならない。全体の審査に複合製品の構成要素である機器の CDRH 審査を付帯させ、企業に主な問題点について伝えることが必要とされる。また、複合製品の構成要素である機器に関する基本情報（機器名、販売業者または由来、使用目的、規制の状況、機器の簡単な概要）を明記すること。

b. 構成要素となる医薬品の審査

複合医薬品の構成要素となる医薬品の諮問/共同審査の要請では、複合医薬品の構成要素となる医薬品が明記され、提出書類の記載箇所が示される。承認薬でも研究段階の医薬品でも複合医薬品の構成要素となる医薬品は、新規の投与経路、異なる投与量または異なる適応症を有するであろう。複合医薬品の構成要素となる医薬品の複合機器としての使用状態に関する懸念事項を明確にし、また、製造方法や医薬品の原薬や最終製剤の検査結果の妥当性の評価を CDER 諮問審査官に依頼すること。複合医薬品の構成要素となる医薬品に関する基本情報（医薬品名、販売業者または由来、使用目的、規制の状況、特別な提出書類における医薬品の簡単な概要）を審査において明記すること。必要に応じて、CDER の審査を付帯させ、企業に主な問題点を伝えることが必要とされる。

4. 懸念事項の要約

複合製品の審査中に確認された懸念事項はすべてまとめること。これらの懸念事項は、企業

法的拘束力のない指針を含む  
ドラフト—実施用ではない

とともに協議するか、以下の項目 X に記載されているとおり、企業に文書で伝えること。

**B. 製品製造 - 製造方法**

本項目では、細胞治療製品の生産および精製に使用されるすべての方法の詳細を明記する。生産および精製工程、製造工程および最終製剤検査の図式が、企業から提供された場合は、役立つことが多いため、IND 審査資料として付け加えること。

**1. 自己由来または同種細胞の準備**

審査には、以下の書類が必要である。

**a. 細胞の収集方法/加工/培養条件**

審査では、収集された細胞の数量が明記される必要がある。使用された力学的、酵素的な消化反応および密度勾配、磁気ビーズ、または FACS (fluorescence activated cell sorting) を含む細胞収集あるいは分離機器使用も明記すること。また、培養装置（フラスコ、バッグなど）および閉鎖系であるか開放系であるかも明記する。製造過程におけるすべての検査も記録する必要がある。

**b. 照射**

自己由来細胞または同種由来細胞製品が投与される前に照射を受ける場合は、提出書類に記載されている細胞が複製不能になるデータを明記する必要がある。細胞が、照射後に期待される特性を維持していることを確認し、その証拠を評価する。細胞照射機器の販売業者の検定に関する情報も明記すること。

**c. 加工のタイミングおよび中間体の保存**

細胞収集から採取産物までの生産各工程の経過時間を評価する。工程検査が実施される場合は、各工程の限度時間を知ることは重要である。患者に投与されるまで細胞が冷凍保存される場合は、安定性試験に関する情報も必要である（V.A.1 を参照）。細胞収集と最終産物の保存条件と期間を明記すること。バルク産物の保存期間中の安定性を確認するための別の適切な手段について明記する。

**2. 最終産物**

最終細胞産物が、最終剤型となる前に遠心分離されたかを明記する。遠心分離された場合は、洗浄条件と使用された媒体を記録する。細胞が最終製品として凍結保存されるか、最終製品ができた直後に患者に投与されるかを明記する。最終産物が保存される場合は、保存条件と保存期間を記録すること。

**3. 最終剤型**

最終製品の剤型を記録すること。成長因子やヒト血清アルブミンなどの添加剤が最終剤型に混入状況およびこれらの添加剤の状態を明記すること（II.A.2 参照のこと）。また、これらの

法的拘束力のない指針を含む  
ドラフト—実施用ではない

蛋白質最終濃度や販売業者を明記すること。最終製品が凍結状態で治療施設に搬送される場合は、製品の搬送方法および一貫性を持って解凍できることを示すデータが審査に必要なことになる。

4. 懸念事項の要約

製品の製造方法の審査中に確認された懸念事項をまとめること。これらの懸念事項は、企業とともに協議するか、以下の項目 X に記載されているとおり、企業に文書で伝えること。

III. 製品の検査

細胞治療用の製品の検査には、安全性評価のための微生物学的検査(無菌、マイコプラズマ、混入汚染物質の検査)だけでなく、同一性、純度(エンドトキシンを含む)、細胞活性や効力などの製品特性の検査も含まれている。製造工程を評価し、製品ロットの品質の一貫性を担保するために、企業は細胞バンクの製造も含む製造工程で適切な検査を実施する、もしくは実施したということを実証すべきである。

製造工程が管理されていない場合は、ロット間差のない一貫した製品を提供することが困難となる。すなわち、期待される臨床的効果を得るために必要となる重要な要因の確保が困難となる。詳細は、“FDA Guidance Concerning Demonstration of Comparability of Human Biological Products, Including Therapeutic Biotechnology · Derived Products”(Ref.13)を参照のこと。IND 審査の本項目では、中間体から最終製品出荷基準までに使用された規格について記述すること。規格は、製品および製品の製造に用いられた他の材料の品質を保証する基準(すなわち検査、分析手順、受入れ基準)です。企業から予め提供された全ての結果に基づき、受入れ基準の妥当性を評価することが必要である。提示された規格が製剤開発の段階において適切であるということも確認する必要がある。出荷基準は認可にむけて製品開発が進展するとともに、洗練され、充実したものにならなければならない(付録 B を参照のこと)。出荷検査と規格には、少なくとも以下の事項が必要である。

A. 微生物学的検査

企業が、細胞バンク、製造工程中間体および最終製品で、微生物学的検査を実施することを確認する必要がある。

1. 滅菌試験 (バクテリアおよび真菌)

以下の情報は、現状で実践されている無菌試験を示している。

a. 試験方法

企業が最終製品に対して無菌試験を実施するかを確認する。適切な試験方法は、21 CFR 610.12 と United States Pharmacopoeia(USP)<71>Sterility Testing(Ref.14)に記されている。企業が他の検査方法を使用する場合は、代替試験方法の妥当性を評価し、21 CFR 610.12 にある試験方法に相当することを確認する必要がある。あるいは 21 CFR 610.09

法的拘束力のない指針を含む  
ドラフト—実施用ではない

に従って、製品の認可の前に、その確認の必要性について、企業に報告すること。抗生物質が製品の製造に使用された場合、無菌試験の前に抗生物質が除去されてことを確認すること。抗生物質が除去できない場合は、USP<71>無菌試験にある静菌や静真菌検査で無菌解析の妥当性を評価すること。この評価は製品の残留抗生物質が無菌試験の結果に無影響である必要がある。

b. 検査タイミング

企業は製造工程の重要なポイントで、頻繁に製造工程における無菌試験を実施する。例えば、拡張培養期間、細胞が活性化されている期間や他の修飾を受けているときのような製造上の重要なポイントの後に日常的に実施されるだろう。製造工程における検査が行われたかを明記すること。製造計画に基づいて適切な製造工程検査が実施されたかを評価し、必要時に応じて、企業と議論することが必要である。製造工程に使用された検査方法は、企業責任のもと選択されている。

検査結果は要求された最終製品規格の一部として、受入れ基準に合致する必要がある。最終製品が使用前に凍結されている場合には、企業は患者への投与の前に得られる結果として、低温保存前の検査を実施することが必要である。しかしながら、製品が解凍後に操作(洗浄、培養)される場合は、特に開放系で操作されるときは、企業は無菌試験を繰り返し行う必要があるだろう。14日間の無菌試験の成績を得る前に細胞が投与される場合は、企業が最終回収の48-72時間前に得られた検体もしくは一番最近の継代培養に対して無菌検査を実施し、製品を出荷する前に企業が無菌性を確認する必要がある。この検査は製品が患者に投与された後でも、14日間継続する必要がある。14日間の無菌試験の結果が患者に投薬される前に得られない場合、企業が最終処方製品に対してグラム染色と最終無菌試験を行うよう徹底すること。安全性を評価するために、企業は48-72時間の無菌試験が陰性およびグラム染色で出荷基準が陰性であることが必要である。無菌試験の結果、投与製品の汚染が確認された場合は、企業が使用した無菌試験法を記述し、評価すること。そのような汚染がヒトに対して明らかな危険性を示唆する場合は、21 CFR 312.32(C)に従い、FDAや研究に関わっている人々に告知しなければならない。

2. マイコプラズマ

培養組織の保存前や細胞洗浄の後に汚染を確認することができる場合、マイコプラズマに対して汚染確認が行われる必要がある。細胞と上清の両方で検査が実施されたことを明記しなければならない。マイコプラズマの汚染原因にはいくつかの可能性がある。二大原因は、培養に使用した動物の血清、培養の環境、特に開放系の培養システムである。大量培養の際に、マイコプラズマに対する製造工程検査が行なわれているかを確認すること。多くの細胞由来の治療製品は保存期間が限られているため、企業が出荷検査で推奨される培養基材の解析(Ref.7)を行うことは現実的ではない。製品開発において、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)に基づくマイコプラズマ解析は望ましい。しかしながら、製品が認可される前に、PCR検査が適切な感度と特異性を維持したデータを提示しているかを企業と協議する必要がある。

3. 混入汚染物試験

混入汚染物試験の詳細は、ICH ガイダンス Q5A:“Guidance on Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin”(Ref.15)と Ref.7 を参照のこと。

a. In Vitro ウイルス検査

細胞株が使用されている場合は、*in vitro* ウイルス検査は MCB と生成細胞の最後(一度のみの検査)に実施されることを明記する。様々な感受性のある標示細胞株への検査試薬の接種により実施される。製品の由来種によって、検査で使用される細胞が選択される。生産に使用される同種、組織の単層培養、ヒトウイルスに感受性のあるヒト細胞株または霊長類の細胞株で、検査すること。さらに、検査には細胞障害と血球吸着ウイルスの両方の測定を含めること。使用した細胞株を明記すること。

b. In Vivo ウイルス検査

細胞株が使用されている場合は、MCB に対して行われている *in vivo* ウイルス検査を明記すること。動物(成熟して乳を飲んでいるマウスや脱核された雌鶏卵)に検査検体を接種する検査である。さらに、場合によってはモルモット、ウサギ、サルに対しても追加テストが必要になり、試験動物の病気の徴候も分析できる。審査では、企業が使用した動物に関しても明記すること。審査官が審査でまとめたこれらの検査の結果に関する評価は、企業に提供されなければならない。

c. 迷入ウイルスに対する選択的種特異的検査

各製造工程(細胞バンク、最終製品)で実施された特異的な混入汚染物試験や使用された検査方法を明記すること。さらに、FDA 認可/認定/承認検査キットが使用されているかを記述すること。ヒト細胞株が治療製品として使用されるため、ヒトの病原体に対する検査の記述が必要である。ヒトウイルス病原体は、PCR 検査システムを用いて検査できる。必要に応じて、CMV、HIV1&2、HTLV-1&2、EBV、HBV、HCV やその他のヒトウイルス病原体に対する適切な検査も実施すること。

B. 同一性

企業に対しては、同じ施設で加工されている他製品と区別するような解析により、製品を確認し、MCB と最終製品の同一性を必ず証明させること。最終製品が一つ以上の細胞株から構成される場合は、企業に対して、使用された複数の細胞株を区別するための検査が行われたかを記述するよう指導すること。これらの検査には、細胞表面マーカーまたは遺伝子多型に関する分析も含まれる(詳細は Ref.1 を参照のこと)。最終製品に対してはバイアルの成分が正確に表示されていることを確かめる確認試験が重要である。表示に関する詳細は以下の VI(b)を参照のこと。