

平成31－令和3年度

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業

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

研究開発代表者: 佐藤陽治 (国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部長)

**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
あり方に関するワーキンググループ報告書**

令和4(2022)年5月提出

令和5(2023)年1月更新(最終版)

目次

頁

1. はじめに	2
2. 検討過程	5
3. 「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(案)」 についての意見募集	9
3.1 実施概要	9
3.2 意見募集の結果	9
謝辞	10

<参考資料1:意見募集時のドラフト>

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(案) Ver. 1.0

<参考資料2>

Ver. 1.0 に対して関連業界団体から寄せられたコメントと回答・対応

<参考資料3:コメント対応版(変更履歴付)>

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(案) Ver. 2.0

<参考資料4>

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(案) Ver. 2.0

<参考資料5>

Ver. 2.0 に対して WG メンバー及びオブザーバーから寄せられたコメントと回答・対応

<参考資料6:コメント対応版(変更履歴付)>

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(案) Ver. 3.21

<参考資料7>

指針(案) Ver. 3.21 における ICH Q5E からの変更部分

<別添1>

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(案) Ver. 3.21

1. はじめに

再生医療に用いられるヒト細胞加工製品の品質を考える場合、従来の生物薬品と比較して特徴的なこととして、1) 動的で複雑な生きた細胞を含む製品である、2) 有効性・安全性に関する品質特性が特定しづらい、3) 不均一性が高い、4) 標準化されていない試験法が多い、5) 適切な標準品がないといったことが挙げられる。一方でヒト細胞加工製品は、細胞培養方法の変更、汚染物質不活化法の変更、製造の効率向上・コスト削減・スケールアップなど、基礎から臨床までの開発段階に応じた製法変更が多い。従って、製法の変更時には上記のような特徴を考慮に入れつつ、製法変更前後での製品の品質の同等性／同質性を示す必要が生じる。

従来の生物薬品の製造工程の変更前後の同等性／同質性評価については、国際ガイドライン ICH Q5E『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』がある。しかし、上記のような特徴をもつ細胞加工製品については、ICH Q5E の記載事項すべてをそのまま適用することが必ずしも合理的ではなく、製品の特性に応じた新たな考え方が必要となる。細胞加工製品の製造工程変更前後の品質の同等性／同質性の評価について述べたガイドライン文書としては、欧州医薬品庁(EMA)の“Questions and answers: Comparability considerations for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)” [6 December 2019, EMA/CAT/499821/2019]がある。この EMA 文書は、細胞加工製品や遺伝子治療用製品のような先端的医療製品(ATMP)の製造工程変更前後の品質の同等性／同質性評価に関するいくつかの短い Q&A から成る。同文書内では、上記と同様に、細胞加工製品の同等性／同質性評価においては、細胞集団の不均一性を示す表現型マーカーの解析だけに頼ることはできず、製品の動的な性質をも評価する必要があると述べられていると同時に、細胞加工製品には原料や最終製品の複雑な生物学的特徴や品質のばらつきがあるため、ICH Q5E はそのまま適用できないと述べられている。一方で同文書では、ICH Q5E の原則は細胞加工製品や遺伝子治療用製品にも適用可能とも述べられてはいる。結局のところ、Q5E の原則の適用を困難にしているのは、細胞加工製品の同等性／同質性評価のために必要十分な細胞の品質特性を現時点の科学技術で把握できるとは限らないという現実世界におけるギャップである。このような状況の中でも、ICH Q5E の個々の記載内容をもとにして、いかに細胞加工製品の製造工程変更前後の品質の同等性／同質性を説明するかを開発者や規制当局者が逐一検討するのではなく、細胞加工製品の製造工程変更前後の同等性／同質性評価における考え方を示したガイドライン(指針)を関係者間で共有することができれば、細胞加工製品の開発をより円滑に進めることが可能となると考えられる。

本研究開発課題は、こうした現状の中、ヒト細胞加工製品の品質・安全性・有効性に対して製造工程の変更が有害な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た指針(案)を作成することを目的に立ち上げられたものである。課題内では指針(案)作成のためのワーキンググループ(表1)が組織され、令和元年度から3年度までの期間内に会議やEメール上での議論を重ねるとともに、関連業界団体・関連学会からの意見聴取が行われた。その結果として完成されたものが、参考資料4(および参考資料3)にある「再生医療等製品の原材料としての同種ヒト多能性幹細胞の品質についての留意点(案) Ver. 2.0」で

ある。なお、関連業界団体・学会からのコメントが非常に多く、ワーキンググループの回答・対応については、まだグループのメンバーによるより深い検討や確認が必要とされた。本報告書に参考資料3および参考資料4として添付され、令和4年5月に事業報告書とともに提出された指針(案) Ver. 2.0 は、あくまで令和4年5月の時点での暫定版との位置づけである。その後、令和4年度に本指針(案)に対して更なる推敲が重ねられ、最終案として完成されたものが、別添1(ならびに参考資料6および参考資料7)として添付されている指針(案) Ver. 3.21 である。最終指針案が細胞加工製品のより円滑な開発・実用化に少なからず貢献することができることを本研究開発課題関係者は期待している。

表 1 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
ワーキンググループ メンバー表

【PO(プログラム・オフィサー), 敬称略】

松山 晃文 (国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED);
地方独立行政法人 大阪府立病院機構大阪はびきの医療センター)

【WG委員(50音順, 敬称略)】

荒戸 照世 (北海道大学病院)
内田 和久 (神戸大学科学技術イノベーション研究科)
梅澤 明弘 (国立研究開発法人 国立成育医療研究センター)
岡崎 利彦 (大阪大学医学部附属病院未来医療開発部
／元・九州大学病院 ARO 次世代医療センター)
紀ノ岡 正博 (大阪大学大学院 工学研究科生物工学専攻
生物プロセスシステム工学領域)
笹井 雅夫 (大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部)
佐藤 陽治 (国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部) [WG座長]
早川 堯夫 (国立医薬品食品衛生研究所
／元・近畿大学 薬学総合研究所／元・大阪大学)

【オブザーバー(50音順, 敬称略)】

今川 究 (JCR ファーマ株式会社)
片倉 健男 (AMED 再生医療実用化研究事業 PO;
国立医薬品食品衛生研究所 薬品部)
國枝 章義 ((独)医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部)
高須 直子 (公益財団法人京都大学 iPS 細胞研究財団)
嶽北 和宏 (株式会社 Hyperion Drug Discovery)
出口 収平 (公益財団法人京都大学 iPS 細胞研究財団)
糠谷 育衛 (タカラバイオ株式会社)
間宮 弘晃 (公益財団法人京都大学 iPS 細胞研究財団)
柳澤 真央 (厚生労働省 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課
再生医療等製品審査管理室)
山口 秀人 (アステラス製薬株式会社)
山口 亮 (大日本住友製薬株式会社 再生・細胞医療神戸センター
ティッシュエンジニアリング G)
山田 一登 (株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング)

2. 検討過程

ワーキンググループは、表1に示すメンバーで組織され、研究開発課題のPO および関係各機関からのオブザーバーも含めた形で議論が進められた。COVID-19 のパンデミックの影響もあり、対面会議は初回のみで、以降はウェブ会議の形式で開催された。なお、以下に示す通り、会議の開催回数は少ないが、メンバー同士のEメール上での意見交換により議論は補完された。

令和元年度 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ワーキンググループ研究班会議

開催日: 令和元年 7 月 12 日(金) 14:00～17:00

開催場所: TKP 東京駅八重洲カンファレンスセンター カンファレンスルーム 4S

出席者(五十音順・敬称略)

PO: 松山晃文(藤田医科大学)

WG 委員: 荒戸照世(北海道大学)、内田和久(神戸大学)、梅澤明弘(国立成育医療研究センター研究所)、岡崎利彦(大阪大学)、紀ノ岡正博(大阪大学)、笹井雅夫(大阪大学)、佐藤陽治(国立医薬品食品衛生研究所)、嶽北和宏(大阪大学)、早川堯夫(大阪大学)

オブザーバー: 荒川裕司(京都大学)、今川究(JCR ファーマ株式会社)、片倉健男(国立医薬品食品衛生研究所)、國枝昭義(PMDA)、出口収平(京都大学)、糠谷育衛(タカラバイオ株式会社)、福澤学(厚生労働省)、藤原なほ(厚生労働省)、山口秀人(アステラス製薬株式会社)、山口亮(大日本住友製薬株式会社)、山田一登(株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング)

事務局: 小林綾乃(AMED)、中村直子(AMED)、三浦巧(国立医薬品食品衛生研究所)、村岡ひとみ(国立医薬品食品衛生研究所)

欠席者(五十音順・敬称略)

江田美沙子(厚生労働省)、高須直子(京都大学)、竹内康人(厚生労働省)、鉄橋正士(厚生労働省)、

議事

- 1) 趣旨説明
- 2) 自己紹介
- 3) スケジュールの説明
- 4) ICH-Q5E の構成について
- 5) 細胞加工物の品質管理の戦略について
- 6) 英国での議論について

- 7) 細胞製品風に書き換えた ICH-Q5E を叩き台にして考える
- 8) 今後の予定

配付資料

- I. ICH-Q5E: 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伴う同等性/同質性評価について
- II. 細胞加工物の品質管理の戦略
- III. 細胞加工製品の同等性の留意点について(英国での議論)
- IV. 細胞製品風に改変した ICH-Q5E
- V. 細胞加工製品の同等性に関する UK Regenerative Medicine Platform のホワイトペーパー(上記3の原典)
- VI. 研究開発提案書(抜粋)

令和2年度 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ワーキンググループ研究班会議

開催日: 令和3年1月18日(月) 13:30~15:30

開催形式: Webex Meeting によるウェブ会議

出席者(五十音順・敬称略)

WG 委員: 荒戸照世(北海道大学)、梅澤明弘(国立成育医療研究センター研究所)、岡崎利彦(大阪大学)、紀ノ岡正博(大阪大学)、笹井雅夫(大阪大学)、佐藤陽治(国立医薬品食品衛生研究所)、早川堯夫(大阪大学)

オブザーバー: 荒川裕司(京都大学 iPS 細胞研究財団)、國枝昭義(PMDA)、嶽北和宏(株式会社 Hyperion Drug Discovery)、出口収平(京都大学 iPS 細胞研究財団)、糠谷育衛(タカラバイオ株式会社)、丸智香子(厚生労働省)、山口秀人(アステラス製薬株式会社)、山口亮(大日本住友製薬株式会社)、山田一登(株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング)

AMED: 天ヶ瀬凜(再生)、内田寛邦(規制)、黒岩裕美(再生)、齊藤恵子(再生)、村部麻由(再生)、八鍬頼誠(再生)、山口洋輝(再生)

事務局: 三浦巧(国立医薬品食品衛生研究所)、村岡ひとみ(国立医薬品食品衛生研究所)

欠席者(五十音順・敬称略)

PO: 松山晃文(大阪はびきの医療センター)

WG 委員: 内田和久(神戸大学)

オブザーバー: 今川究(JCR ファーマ株式会社)、片倉健男(国立医薬品食品衛生研究所)、高

須直子(京都大学 iPS 細胞研究財団)、高梨文人(厚生労働省)、柳沢真央(厚生労働省)

AMED: 片野雅淑(再生)

事務局: 田埜慶子(国立医薬品食品衛生研究所)

議事

- I. ヒト細胞加工製品用同等性 GL(案)について
 1. 構成・適用対象
 2. 一般原則
 - ① 医療製品に一般にあてはまる原則
 - ② ヒト細胞加工製品に特有の原則的留意点を提示
 3. ガイドライン
 - ① 同等性／同質性評価作業に関する留意事項
 - ② 品質に関する留意事項
 - ③ 製造工程に関する留意事項
 - ④ 開発段階における製造工程変更時の同等性／同質性
 4. 用語集
 5. 参考文献
- II. 今後の予定
- III. オブザーバー(規制当局、AMED)からのコメント

配付資料

資料1 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(案)

資料2 ICH-Q5E: 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伴う同等性/同質性評価について

資料3 前回の F2F 会議の議事録

<参考資料>再生・細胞医療を社会に実装するために必要なサイエンスとテクノロジー

<参考資料>「ヒト幹細胞等加工再生医療製品の品質及び安全性等評価に共通の基本となる技術要件・基準・留意事項」(ミニマム・コンセンサス・パッケージ:MCP)の策定とその活用について(「再生医療」日本再生医療学会雑誌. 2020, Vol. 19 No. 4, p.409-448 に特別記事として掲載)

令和3年度 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ワーキンググループ研究会議

開催日: 令和3年4月13日(火) 13:00～15:00

開催形式: Webex Meeting によるウェブ会議

出席者(五十音順・敬称略)

PO: 松山晃文(大阪はびきの医療センター)

WG 委員: 荒戸照世(北海道大学)、内田和久(神戸大学)、梅澤明弘(国立成育医療研究センター研究所)、岡崎利彦(大阪大学)、笹井雅夫(大阪大学)、佐藤陽治(国立医薬品食品衛生研究所)、早川堯夫(国立医薬品食品衛生研究所)

オブザーバー 今川究(JCR ファーマ株式会社)、片倉健男(国立医薬品食品衛生研究所)、國枝昭義(PMDA)、嶽北和宏(株式会社 Hyperion Drug Discovery)、出口収平(京都大学 iPS 細胞研究財団)、糠谷育衛(タカラバイオ株式会社)、間宮弘晃(京都大学 iPS 細胞研究財団)、丸智香子(厚生労働省)、柳澤真央(厚生労働省)、山口秀人(アステラス製薬株式会社)、山口亮(大日本住友製薬株式会社)、山田一登(株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング)

AMED: 天ヶ瀬凜(再生)、内田寛邦(規制)、小野山吾郎(再生)、片野雅淑(再生)、久保正幸(再生)、齊藤恵子(再生)、山東典子(再生)、張 朔(再生)、村部麻由(再生)、山口洋輝(再生)、山中義弘(再生)

事務局: 三浦巧(国立医薬品食品衛生研究所)、村岡ひとみ(国立医薬品食品衛生研究所)

欠席者(五十音順・敬称略)

WG 委員: 紀ノ岡正博(大阪大学)

オブザーバー: 高須直子(京都大学 iPS 細胞研究財団)、高梨文人(厚生労働省)、

事務局: 田埜慶子(国立医薬品食品衛生研究所)

議事

- I. ヒト細胞加工製品用同等性 GL(案)について
- II. 今後の予定
- III. オブザーバー(規制当局、AMED)からのコメント

配付資料

- 資料1 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(案)
- 資料2 参加者リスト
- 資料3 前回のウェブ会議の議事録

3. 「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

(案)」についての意見募集

WG では、作成を行った「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(案)」の内容を検討するにあたって、パブリックコメントの前段階として、関連業界団体・学会に対し意見募集を実施した。

3.1 実施概要

1) 依頼先(順不同)

<関連業界団体>

再生医療イノベーションフォーラム(FIRM)、日本製薬工業協会(JPMA)、日本医療機器テクノロジー協会(MTJAPAN)

<関連学会>

日本再生医療学会(JSRM)

上記依頼先に仲介の協力を仰ぎ、各団体に所属する再生医療等製品(ヒト細胞加工製品)の開発・製造またはその品質・安全性評価に携わっている企業・研究機関等に、本報告書の「参考資料1」にあるドラフト(Ver. 1.0)について、内容の確認と意見の返送を依頼した。

2) 意見募集期間:令和3年12月27日から令和4年2月8日まで

3.2 意見募集の結果

関連業界団体・学会から寄せられた意見(計264件)をドラフトに反映させるべく、すべての意見を精査した。意見を踏まえてドラフトの修正を行うとともに、寄せられや意見・質問に対して回答を作成した。寄せられた意見および令和4年5月におけるワーキンググループの回答の内容は参考資料2の通りである。修正を経たドラフト(Ver. 2.0)は、「参考資料3」(変更履歴付)及び「参考資料4」(クリーン版)として本報告書末尾に示す。なお、Ver. 2.0を令和4年5月に事業報告書とともに提出した後に、WGメンバーおよびオブザーバーの追加意見(参考資料5)を反映して更に推敲を加えたものが、本報告書末尾に示すWGの最終ドラフト(Ver. 3.21)「参考資料6」(変更履歴付)及び「別添1」(クリーン版)である。なお、最終ドラフト(Ver. 3.21)におけるICH Q5Eからの変更点を示したものを、「参考資料7」に示す。

謝辞

本報告書にある「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(案) Ver. 3.21」の作成に当たりまして、ご理解とご協力をくださいましたワーキンググループのメンバーとオブザーバーの皆様方、日本医療研究開発機構(AMED)医薬品等規制調和・評価研究事業のPS奥田晴宏先生、同PO松山晃文先生、AMED創薬事業部規制科学推進課及び再生・細胞医療・遺伝子治療事業部再生医療研究開発課の皆様方、並びにドラフトの内容について御意見を下さいました再生医療イノベーションフォーラム、日本製薬工業協会、日本医療機器テクノロジー協会、日本再生医療学会及びこれらの団体のメンバーである各企業・研究機関の皆様方に、この場を借りて改めて深く御礼申し上げます。

研究開発代表者 佐藤陽治

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(案)

Ver. 1.0

1.0 緒言

1.1 本ガイドラインの目的

本文書の目的は、ヒト細胞加工製品又は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。本ガイドラインは、製造工程の変更が最終製品の品質及び有効性・安全性に対して有害な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。

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の製造工程²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応などが挙げられる。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有害な影響を及ぼすような変化がないことを示すため、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べきである。

既存のICHガイドラインや国内関連法令等³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⁴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の評価に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、ICH Q5Eガイドライン⁵(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同様な同等性／同質性評価⁶の内容を踏まえて作成され、さらに以下の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：

- (A) ヒト細胞加工製品の製造工程変更後に変更後の製品と変更前の製品とを比較する場合
- (B) ヒト細胞加工製品の製造工程の変更が製品の品質特性に及ぼす影響を、有効性及び安全性の観点から評価する場合

脚注：
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、承認取得者(又は、承認取得前であれば開発者の代理として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第三者を含む)を指す。
² 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(ラメータ、及び製品の品質に影響を及ぼす可能性のある構造及び設備を含む)を指す。
³ 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。品質の改善が有効性や安全性面において有益であると思われることが同等性評価作業の結果から示される場合、製造工程変更前後の製品は同等／同質といえないこともあるが、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。

51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

1.3 適用対象

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』(政令第289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(の中には、受託製造業者も含まれる)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

適用対象となるヒト細胞加工製品は、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、必須品質特性(本文書「用語集」の項参照)を継続的に観察することができるとは限らず、また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)のような、既存の一連の分析方法を用いても十分な特性解析が可能なのものであるとは限らないことに留意する必要がある。

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。

脚注：
⁵ 本文書は3条件全てが当てはまる場合に適用される。

1.4 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有害な影響が及ぶかを検討する必要がある。

ICH Q5Eによれば、「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ことを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及び安全性に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て、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（第四相臨床試験における評価を含む）を組み合わせて同等性/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、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、変更後の製品の類似性が高いと判定するための基準を定める。一般的には、まず製造工程変更後の製品の品質に関するデータを収集する。そして、得られたすべてのデータ、例えば、ルーチンのロット分析、工程管理試験、製造工程のプロセスバリデーション/プロセス評価データ、製品の品質評価、特性解析、さらには適宜、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、変更前後の製品が同等であるか否かを客観的に評価する。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技術的に可能かつ科学的に合理的な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、臨床上の有効性及び安全性と関連づけられた必須品質特性に影響を及ぼさない、すなわち同等/同質性であると考えられ、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、変更前後の製品は同等/同質性/同質性評価作業は必要ない。
- (B) 変更前後の製品には高い類似性がうかがわれるが、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。
- (C) 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歴、関連する情報、及びデータに基づき、有効性及び安全性に有害な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/同質性であることができて、同等性/同質性/同質性評価のための一定限度の非臨床試験や臨床試験の実施を検討すべきである。
- (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/同質性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/同質性評価のための一定限度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あまりに著しい場合は、類似性が高いとはいえず、したがって同等/同質性/同質性ではない。この結果は、本文書の適用対象外であり、これ以上は取り扱わない。

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・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及び生き残り細胞の割合の異なる

変動、環境変化に対する敏感な応答などを検討することが不可避である。

従って、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、本来の必須品質特性すべてを完全に網羅・同定できていない保証がない。つまり、ヒト細胞加工製品の同等性/同質性/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から少なくとも製品の全貌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、いくつかの細胞特性パラメータを定めて、そのパラメータの範囲に関しては同等だとすることは可能である。同様に、同一細胞株やバンクを前提に培養を含む加工条件や製造関連物質の変更前後の各種細胞パラメータ、あるいはそれらのマトリックスから、変更前後の最終製品の同等性を論ずることもその限界を明確にした上で可能かも知れない。上に例示した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することは出来るが、通常、少なくとも一度は変更後の製品を用いて、最小限の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/同質性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特性において細胞株やセル・バンクが同等/同質性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同等性/同質性や、非臨床・臨床試験の同等性/同質性を論ずることはできない。細胞生物学で一般的に語られる特性のみでは、ヒト細胞加工製品の有効性と安全性を確保するのに必要十分な必須品質特性を完全に網羅しているとは限らないからである。例えば、細胞生物学の分野で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抗原の発現量は、間葉系幹細胞の分化能における、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。

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品質は、その意図した臨床使用における有効性及び安全性を有するというところにあり、それを物質的に保証するのが原料、中間製品及び最終製品の品質特性であり、製造の恒常性である。従って、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、熱凝固剤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、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。

出発原料細胞、製造関連物質、中間製品の品質特性や製造工程は、最終製品の有効性・安全性にかかわらず品質特性をもち、最終製品の品質を確保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」可塑性があるものと前提で評価される。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なく、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。当該要素の品質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、有効性及び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ついての同等性/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的な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* 試験系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等を適宜活用する。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(ハザード)及びそれに伴うリスクが、技術的に可能かつ科学的に合理的な範囲で漏れなく同定されており、かつ *in vitro* における定量も含めて解析・評価可能であることが必要である。想定できてモヒトでの重大なリスクとの関係づけが不明瞭な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完全には同定しきれない場合は、改めて動物(必要に応じて動物モデル)に適用して、製法変更前後で異常の発生(しかし)に差があるか否かを観察することを検討する。つまり、リスクを悪化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。

ただし、諸知見にもとづき、当該要素(出発原料細胞、製造関連物質及び中間製品の品質、並びに製造工程)の特性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明確に説明できるものについてはこのかぎりではない。

20 ガイドライン

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、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製品の評価が必要な場合もある。例えば、全ての製造工程変更が目的細胞の製造工程においてのみなされた場合であっても、その変更によって最終製品に影響が及ぶような場合、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。製法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、非臨床あるいは臨床上の同等性／同質性評価ブリッジング試験が必要となる場合も多いためと考えられる。変更前後の同等性／同質性を立証する試験までの程度まで実施すべきかは、下記の事項に依存する:

- (A) 変更した製造工程
 - (B) 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。
 - (C) 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
 - (D) 非臨床及び臨床上の経験に基づいた、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
- (c) 当該最終製品の知られざる品質特性における差異による有効性・安全性・品質の差を理解するための、品質特性指標の探索及びその測定の実行
- (d) 目的細胞の量及び目的外細胞(目的外有害細胞)の量における差異の可能性
- (e) 製造の巨特性を証明するために用いたロット
- (f) 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。

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:

- (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の能力や、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的特徴及び臨床上の適応対象疾患(2.5を参照)

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項目・内容は、慎重に選定する必要があり、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に最適化する必要がある。物理的・化学的性質や生物活性を可能な範囲で網羅するためには、同じ品質特性項目(例えば、最終製品中の細胞又は最終製品に含まれる目的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、複数の分析法を適用することが望ましい。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項目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法が、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ろう。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なず適切であるか否か、あるいは試験

347 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
348 目的外細胞の特性又は細胞種構成が変化した場合、これら目的外細胞の検出
349 若しくは定量並びに評価に評価に用いた試験がその意図した目的にかなっていること
350 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
351 修正するのが適当である場合もある。

352 (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
353 加する必要性。つまり、工程変更(例えば、原材料や材料の変更、細胞の拡大培
354 養工程の一部変更)の結果として最終製品の品質特性に変化が生じた場合に
355 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
356 は、これまでの特性解析、あるいは既存のルーチン試験(増殖試験、工程内管
357 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らう。

358 特性解析試験においては、必ずしもバリデーションされた測定法を使用する必要はないが、使
359 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
360 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
361 (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

362 適切な手法を用いた細胞加工製品の特性解析には、製品の不均一性・複雑性の評価、
363 力価試験、多様な細胞機能の評価(該当する場合)、免疫学的性質の評価(該当する場
364 合)、純度、不純物・混入汚染物質の存在量の評価が含まれる。

365 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
366 の妥当性を説明する必要がある)を再度実施することが、変更前後の製品を直接比較し、
367 同等性・同質性を判断するのに必要となる。しかし、このようにして解析した品質特性が真
368 の必須品質特性を網羅しているとは限らないことから、承認申請時に実施した特性解析の
369 みでは同等性/同質性の判断に十分とは言えず、追加的な特性解析が必要な場合もある。
370 例えば、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
371 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、
372 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
373 必要がある。製造変更前になつて追加的な特性解析の実施を検討するよりも、主たる臨床
374 試験(pivotal clinical trial)に用いられたロットの広範かつ綿密な特性解析を可能な範囲で
375 予め実施し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。

376 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
377 る必要がある。

(A) 製品の不均一性・複雑性

378 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
379 胞種の種類と特性指標が最終製品における有効性と有害性の観点から妥当であ
380 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
381 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
382 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
383 に関する適切な情報が得られない場合には、関連する生物活性やその他の特性
384 を示すことができる可能性もある。

(B) 力価(ポテンシー)

347 力価試験(ポテンシー)は、製品の品質特性を確認する際の様々な目的
348 に活用できる。ただし、細胞加工製品には作用機序が明確でないものが多い。
349 臨床有効性を予測・担保する*in vitro*試験を設定することが困難なケースが多く、
350 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
351 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
352 験の限界(例えば、ばらつきの大さき)により、製造工程変更の結果として生じ
353 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。

354 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
355 て十分でない又は適切でないと考えられる場合には、非臨床試験又は臨床
356 試験を実施するのが適切なこともある。

357 複雑で動的な特性を有する細胞加工製品の製法が変更された場合、それらの
358 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。
359 例えば、最終製品の有効成分と異なる細胞種が複数の機能により有効性を発揮
360 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
361 る。

(C) 多様な細胞機能

362 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
363 場合、あるいは作用機序が解明されていない場合、製造販売業者は変更後の
364 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
365 的に立証する方策を立てる必要がある。

(D) 免疫学的性質

366 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
367 (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
368 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) 純度・不純物・混入汚染物質

369 目的細胞に関する純度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
370 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。

371 変更後の製品の純度(目的細胞の存在率)又は目的外細胞プロファイル若しくは
372 非細胞性不純物プロファイルに変更前のそれとの差異が認められた場合、それ
373 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。新規目的外細胞又
374 は新規非細胞性不純物が検出された場合、可能な範囲でこれらの特性を明らか
375 にする必要がある。目的外細胞や非細胞性不純物の種類と量如何で、ヒト細胞
376 加工製品の有効性あるいは安全性に有害な影響がないことを確認するため非臨
377 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。

378 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
379 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
380 に管理すべきである。新規汚染物質については、品質及び有効性・安全性への
381 影響を評価、検討する必要がある。

2.2.3 規格及び試験方法

382 既存の目的細胞や最終製品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
383 造工程変更の影響を判定するには通常は不適切であると考えられる。なぜなら、それらは

397 製品の特性を十分に解析するために選定されたために選定されたものというより、むしろ日常的に品質を確
398 認するために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
399 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。規格値・
400 適否判定基準には合致しているが、これまでの製造実績データから逸脱する傾向を示す結
401 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から、新たな試験や解析が
402 必要となってもよい。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
403 ロット分析にもはや適切ではないことを示すデータが得られた場合は、試験の変更、削除、
404 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
405 血清を除いた場合、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
406 細胞プロファイル又は非細胞性不純物プロファイルに変化し、新規不純物が比較的大量に
407 存在する場合は、この不純物に関する規格及び試験方法を検討することが適切であるこ
408 ともある。製造工程変更後の製品に対する規格及び試験方法を検討する場合は、ICH Q6B
409 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、
410 ハリデートされた製造工程、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
411 臨床データを考慮することが重要である。

2.2.4 安定性

414 当該目的細胞の上流の製造工程が変更されたものも含め、たとえそれらが製造工程の些
415 細な変更でも、変更後の最終製品の安定性に影響する可能性がある。目的細胞の特性若
416 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
417 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
418 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
419 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、
420 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
421 い、適宜実保存時間安定性試験を開始すべきである。

422 輸送時や保存時の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
423 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る。このようにし
424 て得られた結果は、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。
425 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
426 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ると考えられる。選
427 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
428 がある。

429 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
430 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

438 基準を満たす製品を恒常的に製造するためには、各種工程管理を含め製造工程を厳密に規定
439 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
440 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、
441 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管理が
442 変更前の工程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
443 要がある。

444 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ハ

447 ラメータへ与える影響について(例えば、規格値・適否判定基準、工程内規格、工程内管理試験、
448 操作の限界、そして場合によってはバリデーション・プロセス評価との関係)で慎重に検討するこ
449 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
450 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
451 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及ぼさないかを明らかにするの
452 役立つ。製造工程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
453 る場合は、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
454 ないこともある。製造工程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
455 示す必要がある。

456 製造工程の変更に伴い、関連する工程管理を再度設定し直す際には、新たな工程管理の下で
457 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
458 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
459 工程が目的外有害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
460 生成したのもも含め)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
461 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
462 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。

463 製造工程評価の際には、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
464 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
465 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、小規模での
466 プロセス評価/バリデーション試験、品質評価、過去の製造工程変更の経験、同様の操作を行う
467 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
468 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
469 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。

470 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)各工程管理の連携により変更後
471 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。変更後の工程は、必要に
472 応じて再度プロセス評価やバリデーションを実施する必要がある。重要管理事項及び工程内管
473 理試験を含む工程管理は、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
474 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
475 性能に影響が及ぶことがない場合や、それ以降の工程から得られる中間製品の品質に影響が
476 及ぶことを示す証拠がないような変更の際には、再プロセス評価/再バリデーションは、当該工
477 程のみを対象とするものでよいと考えられる。当該変更が二つ以上の工程に影響を及ぼすと考
478 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、それを受けたバ
479 リデーションを行うのが適切であろう。

480 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
481 限定されるわけではない:

- 482 出発原料細胞又はその他の原料若しくは材料についての変更後の規格及び試
483 験方法の設定
- 484 変更後の細胞バンク及び製造終了時の目的細胞を用いた適切なバイオバパー
485 ンやウイルス安全性の評価
- 486 外来性感染性物質の試験・管理
- 487 目的細胞由来不純物あるいは目的外有害細胞を含む製造工程由来不純物の除
488 去

497

- 純度レベルの維持

既承認の製品の製造工程変更の際しても、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、評価結果の資料の特定を含め、明確にわかるよう対照併記した説明書を作成する必要がある。

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／同質性評価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、ハリデータ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緯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では、製造工程変更前後の同等性／同質性試験は通常、承認済み製品に対するものと徹底したものではない。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いものになってゆく。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した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、分析法は必ずしもハリデータ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ぬ。開発初期では分析法に限界があるため、物理的・化学的性質や生物学的性質に関する試験だけでは同等性／同質性を立証するには不十分かもしれない。その場合、ブリッジング非臨床試験や臨床試験の実施が必要とされる場合もある。

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

546

きる(2.2 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、非臨床あるいは臨床試験(第 I～IV 相)を追加することにより立証することが望ましい。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不純物及び非細胞副成分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プロセス評価・ハリデーターション試験・品質評価の結果

- 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

- 不均一性を含む製品の複雑さ: 理化学的試験法や *in vitro* の生物活性試験では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宿主細胞との相互作用、目的細胞や目的外細胞の免疫応答惹起、及び製造工程由来非細胞不純物や非細胞副成分による免疫原性について同等性／同質性を検討する。

- 作用機序は多くの場合、未知である。また、多くの場合複数の作用機序が想定される。

(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類の別

- 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、目的細胞や非目的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と適切かもしれない。

- 用法・用量・投与経路等: 目的細胞や非目的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なんらかの影響の結果としてのリスクは、短期間の投与に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

595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644

に関する経験などは参考になる。

- 非臨床開薬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、臨床有効性試験、各種安全性試験、免疫原性試験、有効性・安全性に関する第IV相臨床試験などを含んでいる。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

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免疫原性を含む安全性、あるいは有効性に有害な影響が生じていないことという多くのヒト細胞加工製品の場合、成分としての加工細胞が複雑かつ不均一であること、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、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多いと想定される。

ハザード

リスクの潜在的な原因。現時点で既にヒトにおける危害の原因となることが証明されているハザード、及びヒトにおける危害の原因となることは証明されていないが動物実験などにおいて危害の原因となると証明さ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重大なリスク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)に適応し、想定される危害の発生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。

必須品質特性

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。

645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692

品質特性

製品の品質を現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滑のパラメータ(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なことがある。

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ず、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学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/リヂェン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ック/ロジック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(バイオテック/ロジック応用製品/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(バイオテック/ロジック応用医薬品/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(バイオテック/ロジック応用医薬品/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(ICH Q5E) (平成17年4月26日、審査発第0426001号別添)

生物薬品(バイオテック/ロジック応用医薬品/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)

バイオテック/ロジック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)

693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706

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 (GTP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)

707
708
709

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(案) に係る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技術的に可能かつ科学的に合理的な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、臨床上の有効性及び安全性と関連付けられた必須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。
125	1.4 一般原則	「(B) 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、原料・材料として用いられる細胞以外の製造関連物質の追加若しくは省略、又は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、有効性及び完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は追加・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ので、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、改めての非臨床・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。
136	1.4 一般原則	「(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	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試験の乏しいものの製造において

152	1.4 一般原則	<p>め、有効性及び安全性に有害な影響が及ぶ可能性があるかどうか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限度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>て、原料としてのヒト多能性幹細胞のマスター・セル・バンクを更新する際に当てはまるケースがあらうる。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>
198, 204	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すべてを挙げたとしても、本来の必須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。」となること、バイオテクノロジー応用医薬品加工製品という「同等性／同質性」と細胞加工製品という「同等性／同質性」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>「本来の必須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。いずれにせよ、承認済製品レベルでも市販後モニターも含めて有効性及び安全性が科学的に確立した事例にまだ乏しいことや、それらの有効性及び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 Q3E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>
198, 204	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のではなく、記載のとおり「重大かつ無視できないハザードを」技術的に可能かつ科学的に合理的な範囲で「同定すべき」ということである。</p>

341	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	<p>「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、関連する生物活性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？</p>	<p>有効性ととの因果関係は不明であっても、これまでの臨床試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る。</p>
367	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	<p>「不均一性を含む製品の複雑さ：理化学的試験法や <i>in vitro</i> の生物活性試験では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？</p>	<p>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、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。</p>

参考資料2 「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(案) Ver. 1.0」に関するコメント

依頼先団体名:再生医療イノベーションフォーラム、日本製薬工業協会、日本医療機器テクノロジー協会(MTJAPAN)、日本再生医療学会

注1: 下表では、コメントをお送りくださった3団体を、団体A、団体B、団体Cとして匿名化してあります。残り1団体からは、特に異存等はないとのコメントを頂戴しています。なお、団体A、団体B、団体Cの順にコメントへのご回答作成とテキストの修正を行いましたので、同一箇所に関する対応・修正については、この順番で書きされている箇所がございます点、どうかご注意ください。

注2: 下表の行番号は、指針案 Ver. 1.0 のものです。

1. 団体名	2. 行番号	3. コメント	4. WG による回答
団体B	1-6	指針とガイドライン、どちらかに統一されてはいかがでしょうか。	「指針」に統一いたします。
団体C	33-38	(A)と(B)の差異がわかりにくい。Aの「製品を比較」と、Bの「有効性安全性の観点から評価」と何が異なるのかわかりにくい。	(A)と(B)を入れ替えるとともに、語句を若干補い、 「(A) 特定のヒト細胞加工製品の特定の製造工程の変更が製品の品質特性に及ぼす影響に関する、有効性及び安全性の観点からの評価 (B) 当該ヒト細胞加工製品の製造工程変更前の製品の品質と変更後の製品の品質との同等性／同一性の評価」に修正します。
団体B	40-42 脚注1	「製造販売承認取得者(又は、承認取得前であれば開発者)よりの代理として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第三者をも含むこととする。」 ※委託関係は「代理」「第三者」という表現は適格ではないと存じます。	ご提案の通りに修正します。
団体C	40	「又は、」はICHQ5Eに表現を一致させるならば、「もしくは、」となります。「承認取得者」と「開発者」は別レベルのものであるとの理解から、「もしくは」が適切です。	「若しくは」に修正します。
団体B	46-48	“品質の改善”という言葉の理解は、有効性及び安全性に与える影響がなく、より厳しい基準を満たせる程度にまで品質特性が向上したと解されますが、この状況において「同等性/同質性が言えないこともある」というのが一般的に想像しがたいです。異なる意図があるのであれば、記載をお願いいたします。例えば、「評価において、一見差分がある	ご提案いただいた通り、「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」に修正します。

		<p>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が許容されたと認められる場合もある」とした方がより理解がしやすいのではないだろうか。</p>	
<p>団体 C</p>	<p>46-49</p>	<p>製法変更の多くは、目的外細胞や工程由来不純物の低減等重要な品質特性の改善も目的とすることが多くを占めると考えられる。その場合、記載通り製造工程変更前後で製品は当該品質特性の観点で同等/同質といえないが、判断を規制当局との相談に一任してしまうと、ガイドラインとしての位置づけが不明瞭だと思われる。一般原則(A)から(E)の関連で言及いただけるとより有用なものになると思われる。</p>	<p>「品質の改善が・・・」の文を、「評価において一見差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が許容されたと認められる場合もある。」に置換します。</p>
<p>団体 C</p>	<p>48</p>	<p>「適当と認められる場合もある」が重要であると思う。完全に同じものではなく、より良いものがどの程度認められるかは再生医療等製品においては重要と考えます。脚注の扱いではないように思います。</p>	<p>「製品の改善」は重要ではありませんが、本文書とはやや異なる主題ですので脚注の扱いとしています。</p>
<p>団体 B</p>	<p>56</p>	<p>政令第 269 号の前に平成 26 年を追記してはどうか。</p>	<p>「平成 26 年」を追記します。</p>
<p>団体 C</p>	<p>56</p>	<p>本ガイドライン案は、バイオテクノロジーにより製造された精製タンパク製剤であるバイオ製品を対象とした ICH Q5E を参考にしていることから、セルバンクなど品質の安定した原料を使用した細胞製品には適用しやすいと考えられます。</p> <p>一方、ヒト体細胞加工製品の内、自家細胞製品や他家細胞であっても都度原料細胞を入手するためロット毎の原料品質のばらつきを許容せざるを得ない場合では、同等性/同質性の考え方は、これらのばらつきを加味したものとなり、一律に考える事は難しいものと思われま。</p> <p>また、原料に希少性があるものや疾患の重篤性や治療効果などから、患者ニーズも踏まえたと迅速な同等性/同質性評価を考慮すべき場合もあることを明記し、規制当局とよく相談して進める必要があることも追記頂ければと思います。</p> <p>上記の状況を踏まえ、本 GL 案で主として想定している製画像を前段で示す事や、各節の記載において、特定の製</p>	<p>自己由来製品については、213 行目の末尾に「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、患者の個性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。」と追記します。</p> <p>「原料の希少性」「疾患の重篤性」「患者のニーズ」「(製法変更前の)治療効果」は同等性/同質性評価を</p>

		<p>品群の特性に紐づけた内容をさらに付け加える加えることも有用であると思います。</p> <p>あるいは、Q5Eの構成にとらわれず、上記の様な希少原料使用や特殊な疾患を対象とした品目を説明する項目を追加することも一案かもしれません。</p>	<p>迅速化するための理由にはなりません。同等性/同質性評価は、あくまで製法変更後の有効性・安全性の確保を目的としています。</p> <p>なお、Q5Eの構成にとらわれずに本指針を構成すると、むしろ「Q5Eとの違いが分からない」との不満が多く出てきてしまうことを危惧します。</p>
<p>団体 B</p>	<p>61</p>	<p>Line 41 の脚注1に既出であるため、(この中には、受託製造業者も含まれる)、は不要と思います。</p>	<p>ご指摘の通りに修正します。</p>
<p>団体 B</p>	<p>66</p>	<p>「『人』の細胞に培養その他の加工を施す-」の「人」を『ヒト』に修正する。</p>	<p>薬機法における再生医療等製品の定義に従い、『人』のままとします。</p>
<p>団体 B</p>	<p>66</p>	<p>(加工の定義について)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本指針で定義する「加工」とは、再生医療等製品の安全性の確保等に関する法律(再生医療等安全確保法)第2条第4項で定義する「加工」と同じと考えてよいでしょうか。 <p>第2条第4項</p> <p>「加工」とは、細胞・組織の人為的な増殖・分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性変化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性変化、非細胞成分との組み合わせ又は遺伝子工学的変化等を施すことをいう。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本指針はヒト細胞加工製品に限定されているが、再生医療等安全確保法第44条に基づく製造管理・品質管理等の基準で求められる「変更の管理」には適用されないと考えようか。 ● 自家由来ヒト細胞加工製品の出発原料は、患者より提供され医療機関で minimal manipulation (軽微な操作)が行われるケースがあるが、それらに相当する操作の変更は本指針 211 行目の事由に該当するものとして取り扱って問題ないでしょうか。 <p>Minimal manipulation に関する海外ガイダンス例: Method of preparation: Interpretation of minimal manipulation (Version 2.0, July 2019, TGA)</p>	<p>「加工」の定義(*)に従います。</p> <p>[*「加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖・分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性変化、非細胞成分との組み合わせ又は遺伝子工学的変化等を施すことをいう。なお、組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離(薬剤等による生物学的・化学的な処理により分離するものを除く。)、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は「加工」とみなさない(ただし、本来の細胞と異なる構造・機能を発揮することを目的として細胞を使用するものについてはこの限りでない。)]</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 再生医療等安全確保法にある特定細胞加工物は対象ではありません。 ● 211 行目については、「当該変更が最終製品の品質特性に悪影響を及ぼさない」と明確に説明できるかどうかは製品ごとに検討することになります。細胞加工製品の製造工程中の『軽微な処理』の変更は対象外」とは一概には言えません。

<p>団体 B</p>	<p>67</p>	<p>「必須品質特性」という用語自体の削除見直しを要望する。</p> <p>「重要品質特性：CQA」との違いが不明確である一方で、先端医療分野の製品開発においてもpCQA/CQAを考慮するアプローチは既に一般的であり、日本でのみ独自の要求事項として別途改めて「必須品質特性」が設定される場合、混乱が生じる可能性がある。用語自体を「重要品質特性」に置換し、定義もCQAに統一することを提案する。</p> <p>000205384.pdf (pmda.go.jp)</p> <p>ARM-USP-Comparability-Workshop-Final-Report-vFinal-11jul19.pdf (alliancerm.org)</p> <p>Question and Answers. Comparability considerations for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) (europa.eu)</p>	<p>WGのドラフトの段階では、用語は「必須品質特性」のままといたします。敢えてコミュニティへの問題提起のために「重要品質特性」を「必須品質特性」に言い換えています。</p> <p>AMEDの科学研究課題の一環として組織されているWGとしては、“critical quality attribute”を「重要品質特性」と和訳することは、“critical”の意味が伝わらず適切でないという考えであり、「重要」と訳すことで、むしろ時が経つにつれて日本の企業・規制当局の考え方が欧米の概念と離れたものになってしまふことを懸念します。また、薬食審査発第0628第1号平成22年6月28日別添(ICH Q8日本語版)のCQAの定義「物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質のうち、目的とする製品の品質を保証するために、適切な限度内、範囲内、分布内にあるべき特性又は性質」は、「品質」と「有効性・安全性」との関係性が示されていない点で医薬向けに定義として不十分・不親切だとWGは考えます。</p> <p>行政指針として発出する場合には、定義を薬食審査発第0628第1号に揃えるかどうかは規制当局の判断です。</p>
<p>団体 B</p>	<p>67</p>	<p>「必須品質特性」という用語自体の削除見直しを要望する。</p> <p>本用語は後の文脈(例：152行以降)では「性能の本体・本質を表現する全ての特性」という意図で用いられているようであるが、分析法も存在しないような未知の特性について網羅的同定を要求される場合、実際問題として対応ができない。</p> <p>他方、工程や製薬品質の設計の観点からは、製品の安全性及び有効性を考慮した品質を保証するために、有効性や安全性に関連する品質特性をpCQA/CQAとして特定するアプローチの方が望ましい。</p>	<p>削除せずそのままといたします。152行目の文脈では「必須品質特性」とは、「性能の本体・本質を表現する全ての特性」ではなく、「期待する有効性または安全性を実現するのに欠かせない特性」という意味です。そのうえで152行目のように、「本来の必須品質特性すべてを完全に網羅・同定できている保証はない」ことは、複雑な特性を持つ細胞加工製品においては間違いではありません。</p> <p>また、ご意見の「他方」以降に書かれたことと、152-160行目に書かれていることはほぼ同じことだと考えます。</p>
<p>団体 B</p>	<p>67</p>	<p>「必須品質特性」は本ガイドラインでのみ用いられている用語になると思われるが、敢えて、「重要品質特性」という言葉を用いない意図があつて本用語を使用しているのか確認させていただきたい。</p>	<p>WGのドラフトの段階では、用語は「必須品質特性」のままといたします。敢えてコミュニティへの問題提起のために「重要品質特性」を「必須品質特性」に言い換えています。</p>

団体 B	67	もの ⇒ 製品	<p>AMED の科学研究課題の一環として組織されている WG としては、“critical quality attribute”を「重要品質特性」と和訳することは、“critical”の意味が伝わらず適切でないという考えであり、「重要」と訳すことで、時が経つにつれて日本の企業・規制当局の考え方が欧米の概念と離れたものになってしまふことを懸念します。また、薬食審査発第 0628 第 1 号平成 22 年 6 月 28 日別添 (ICH Q8 日本語版) の CQA の定義「物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質のうち、目的とする製品の品質を保証するために、適切な限度内、範囲内、分布内にあるべき特性又は性質」は、「品質」と「有効性・安全性」との関係性が示されていない点で医薬向けの定義として不十分・不親切だと WG は考えます。</p> <p>行政指針として発出する場合に、定義を薬食審査発第 0628 第 1 号に揃えるかどうかは規制当局の判断です。</p>
団体 C	67-68	『必須品質特性』は、「再生医療等製品 (ヒト細胞加工製品) の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて (事務連絡 平成 28 年 6 月 27 日)」にある「重要品質特性」と同義であれば整合したほうが望ましく、同義でなければ違いを明確化することが望ましいと思われました (用語集や Q&A にて)。	<p>薬機法の表現を踏襲し、「もの」のままとします。そのかわりに、「ヒト細胞加工製品は、」と「人の細胞に」との間に、「『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、」を挿入します。</p> <p>WG のドラフトの段階では、用語は「必須品質特性」のままとしたします。敢えてコミュニティへの問題提起のために「重要品質特性」を「必須品質特性」に言い換えています。</p> <p>AMED の科学研究課題の一環として組織されている WG としては、“critical quality attribute”を「重要品質特性」と和訳することは、“critical”の意味が伝わらず適切でないという考えであり、「重要」と訳すことで、時が経つにつれて日本の企業・規制当局の考え方が欧米の概念と離れたものになってしまふことを懸念します。また、薬食審査発第 0628 第 1 号平成 22 年 6 月 28 日別添 (ICH Q8 日本語版) の CQA の定義「物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質のうち、目的とする製品の品質を保証するために、適切な</p>

			<p>限度内、範囲内、分布内にあるべき特性又は性質」は、「品質」と「有効性・安全性」との関係性が示されていない点で医薬向けの定義として不十分・不親切だとWGは考えます。</p> <p>行政指針として発出する場合に、定義を薬食審査発第0628 第1号に揃えるかどうかは規制当局の判断です。</p>
<p>団体 B</p>	<p>67-72</p>	<p>「ヒト細胞加工製品は複雑で、可能なものであるとは限らないことに留意する必要があります。」については、こういった場合の「対象・対象外」の説明記載がないため、留意事項の項に移す、もしくは削除などの見直しを提案する。</p> <p>文章の主語が文の途中で変わっているようなので、記載を整備した方が読みやすいです</p>	<p>「1.3 適用対象」を、「1.3.1 適用対象となる製品」「1.3.2 適用対象の特徴」に細分化しました。</p>
<p>団体 B</p>	<p>67-72</p>	<p>また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)のような、既存の一連の分析方法を用いても十分な特性解析が可能なものである</p> <p>⇒</p> <p>また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十分な特性解析が可能である</p>	<p>ご提案の通りに修正します。</p>
<p>団体 B</p>	<p>85</p>	<p>製造工程としては同等ではあるものの、その作業を自動化した場合(特にロボティクスを用いた場合)も、製造工程の変更に該当するとの認識でしょうか。</p>	<p>製造工程の変更に該当します。</p> <p>例えば、細胞播種作業の自動化により、培養容器内の細胞の密度に偏りが生じ、細胞の特性が自動化前後で異なるようなことはあり得ることでず。</p>
<p>団体 B</p>	<p>90-93</p>	<p>「ICH Q5E によれば、」の削除を提案する。</p> <p>また、下線を解消することを提案する。</p>	<p>ご提案の通り、「ICH Q5E」によれば、」を削除します。他のパラグラフとの整合性を考慮し、下線も消去します。</p>
<p>団体 B</p>	<p>93</p>	<p>下線部分に記載されている「何らかの差異」は同等性/同質性評価を行う前に許容されるクライテリアを設定しておくことが望ましいと考えます。</p>	<p>「何らかの差異」の許容範囲は、後続の表現にある「既存の知識から最終製品の有効性や安全性には影響を</p>

団体 B	95	「生物学的試験」は、ICH Q5E の「生物活性試験」の方が適切ではないでしょうか。	及ぼさないであろうことが十分に保証できる」ような範囲ということになります。
団体 B	95	「細胞及びヒト細胞加工製品」を削除してはどうでしょうか。	生物活性だけでなく含有量を生物学的的方法で測定することもありませんので、「生物学的試験」のままとしてます。
団体 C	95-99	細胞加工製品の同等性／同質性について、「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」と書いていますが、科学技術の進歩で今後解明できるかもしれません。現時点では、特性解析項目は限られた試験項目しかなく、また、測定するサンプル量に限界があることより、それが目的とする適応症の有効性及び安全性をストレートに反映しているかは難しいところがあるとの認識しております。(これは以下続く(A)-(D)の記述にも関係します。)それでも「できる」と先に書くと、安易に変更ができると誤って解釈させるリスクがあると思います。	「1.4 一般原則」のタイトルを「一般原則及びヒト細胞加工製品における基本的考え方」とし、85 行目からの「1.4.1 一般原則」と 147 行目からの「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」に分けることによって、それぞれの記載の位置づけ、すなわち一般原則という位置づけと、ヒト細胞加工製品の品質評価の現実(評価のために必要十分な細胞の品質特性を現時点の科学技術で把握できるとは限らないというギャップ)を踏まえた上での一般原則への対処方法という位置づけを明確にします。
団体 C	99-103	非臨床から臨床での有効性及び安全性との関係が十分に解明されている製品はまだまだない、というのが現状と認識しています。その場合、変更の都度臨床試験を組み合わせて評価しなければならぬと読み取れます。	臨床で患者に投与されるモノとしてのヒト細胞加工製品の製造工程変更前後の品質の同等性／同質性の原則的な考え方は、患者保護の観点から、緩和すべきものではありません。一方、現実として、評価のために必要十分な細胞の品質特性を現時点の科学技術で把握できるとは限らないというギャップがあります。本指針は、そうした現実の中で、どうすれば同等性／同質性を説明して前に進むことができるかを考えるために作成されています。後続の想定例(A)(B)や「1.4.2 基本的考え方」に、場合によっては追加の in vivo 非臨床試験や臨床試験が必要ではないとことが書かれています。
団体 B	102	一般的に第4相試験は承認された適応、用法・用量の範囲内で行われるとの認識であった。念のため、同等性／同	おっしゃる通り、第IV相試験は承認された適応、用法・用量の範囲内で行われます。第 IV 相試験では安全性

		<p>質性評価のために未承認(変更手続き完了前)の再生医療・治療製品を第4相試験の中で治療的に投与することの可否を再確認する方が良いのではないか。</p>	<p>(および有効性)が検証され、品質規格の妥当性に関する臨床知見も蓄積します。承認された製品の製法変更に伴う同等性／同質性の評価にはそうした知見も有用と考えられます。</p> <p>なお、同等性／同質性評価のために未承認(変更手続き完了前)の細胞加工製品を第IV相試験の中で投与することは許されていません。</p>
<p>団体 B</p>	<p>106-107</p>	<p>「類似性」の判断については当局側・開発側と意見が合わないことが現状の課題です。この類似性の判断の基準については、「最終製品の有効性及び安全性に悪影響を及ぼすことない」と判断される得る範囲で、認められた品質特性の差分が許容できるか否かが判定できる基準」等のより明確な記載を検討いただきたい。</p>	<p>「同等性／同質性」の定義に倣い、「類似性が高い」を「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」に修正します。</p>
<p>団体 C</p>	<p>109 448,468,475,479 482,560,</p>	<p>「プロセスバリデーション」→「ベリファイケーション」ではないでしょうか。バリデーションはベリファイケーション報告書が当局に認められてからバリデーション計画書をPMDAに提出してから実施となるので。ほかの箇所のバリデーションの記述も同様を考えます。</p>	<p>109 行目を「製造工程の評価・バリデーション・ベリファイケーションのデータ」 448 行目を「場合によっては工程の評価、バリデーション又はベリファイケーション結果との関係で」 467 行目を「工程の小規模での評価、小規模でのバリデーション、又は小規模での製品のベリファイケーション結果、」 474 行目を「変更後は、必要に応じて再度工程の評価、バリデーション又はベリファイケーションを実施する必要がある」 479 行目を「工程の再評価・再バリデーション又は再ベリファイケーション」 481 行目を「それを受けたバリデーション又はベリファイケーション」 559 行目を「新規製造工程に関する評価、バリデーション又はベリファイケーションの結果」 にそれぞれ修正します</p>
<p>団体 C</p>	<p>111-112</p>	<p>客観的判断基準の設定が要求されているが具体的にイメージしづらいので、このプロセスの例示が欲しい</p>	<p>「得られた・・・評価する。」を「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</p>

			<p>備する。この際、同等性／同一性の判定根拠となる必須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優先度を定めておくことが有用である。」に修正します。</p>
団体 C	112-113	<p>ここでの「品質の評価」が「品質特性に関する評価」(115)を指すのであれば、以降に詳細が記載されており、この一文は不要と思われました。また、必ずしも最終製品の有効性及び安全性と関連づけられている品質特性でない評価も含めて実施され得ると思われました(例えば、(B)や(C))。</p>	<p>「必ずしも最終製品の有効性及び安全性と関連づけられている品質特性でない評価」であったとしても「潜在的に最終製品の有効性及び安全性と関連づけられている品質特性」と見なした上で評価しているはずですので(そうでなければ評価の意味がありません)、「前提」としては間違いではないと考えます。</p>
団体 C	113-114	<p>「関連づけられていることが前提」との記載ですが、再生医療等製品は患者背景、移植手技、リハビリ等により臨床における有効性安全性は変動し、完全に関連づけられるまで到達できない場合が多いように思います。「前提」ではなないように思います。</p>	<p>程度の濃淡はあれ、各品質特性やそれらによる品質の評価は、その時点で知られている有効性又は安全性と関連づけられていることが前提です。関連付けの濃淡に応じて同等性／同質性の説明の妥当性・説得力が変化します。</p>
団体 C	115	<p>品質特性に関する評価についてA-Eまで5つの場合分けがあり、同等性の度合いが高い順で並んでいると考えられるが、BとCは度合いが逆転している。BとCの順序を入れ替えた方が読みやすい。</p>	<p>ご指摘の通りにいたしました。</p>
団体 B	118	<p>「技術的に可能かつ科学的に合理的な範囲」は「技術的に可能かつ科学的に合理的のある範囲」が適切と思われる。</p>	<p>ご指摘の通りに修正します。</p>
団体 B	118	<p>可能や合理的な範囲の考え方が不明であるため、「現時点のそれまでの科学技術の水準に照らして」と追記することを検討いただきたい。</p>	<p>ご提案の通りに修正します。</p>
団体 C	118-123	<p>その前文で同等/同質であると考えられ」とあるので、それ以降の文章「このような結論に至る場合には。。。必要ない。」は不要では？</p>	<p>確かに無くてもよいのですが、削除すると「追加して言明してほしい」との意見がたくさん来ると予想されますので、そのままとします。</p>
団体 C	119-120	<p>「臨床上の有効性及び安全性と関連づけられた必須品質特性」は意味が重複しており、「臨床上の有効性及び安全性と関連づけられた品質特性」または「必須品質特性」がよいと思われました。</p>	<p>「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(必須品質特性)」に修正します。</p>

団体 C	120	「必須品質特性」とは具体的に何でしょうか。今までの MCP とかにはない言葉でしたので教えてください。言葉の定義を記載したほうが良いかもしれません。	敢えてコミュニケーションの問題提起のために「重要品質特性」を「必須品質特性」に言い換えています。定義は「3.0 用語集」に記載済みです。 AMED の科学研究課題の一環として組織されている WG としては、“critical quality attribute”を「重要品質特性」と和訳することは、“critical”の意味が伝わらず適切でないという考えであり、「重要」と訳すことで、時間が経つにつれて日本の企業・規制当局の考え方が欧米の概念と離れたものになってしまふことを懸念します。また、薬食審査発第 0628 第 1 号平成 22 年 6 月 28 日別添 (ICH Q8 日本語版) の CQA の定義「物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質のうち、目的とする製品の品質を保証するために、適切な限度内、範囲内、分布内にあるべき特性又は性質」は、「品質」と「有効性・安全性」との関係性が示されていない点で医薬向けの定義として不十分・不親切だと WG は考えます。
団体 B (2 件)	125-134	変更による影響の大きさの判断の順序に並べるなら、B と C の順序は逆の方がいいのではないのでしょうか (B では追加試験が発生しているため)。	行政指針として発出する場合には、定義を薬食審査発第 0628 第 1 号に揃えるかどうかは規制当局の判断です。 ご提案の通りに修正します。
団体 C	125-134	(B)と(C)の記載内容について順番を逆にして下さい。(記載整備:追加評価が必要ではないAとCの間に、追加評価の実施を考慮すべきBがあるのは、読みにくいです)	ご指摘の通りにいたします。
団体 C	125-128	A から E の順に、リスクの程度に序列をつけているのであれば、B は C より下位に来るのではないのでしょうか？ このような、決定樹的な記載は運用に影響を及ぼすので、充分な議論を要すると思います。	ご指摘に沿って修正します。
団体 C	130-141	C の「有効性や安全性に有害な影響を及ぼさないと考えられる」と D の「有効性や安全性に有害な影響が及ぶ可能性が否定できない」違いが、現実的には難しいと思われま	本文書 (C) (今回 (B) に変更) では、「有害な影響が及ぶ可能性が全くないことを証明する」という厳しい条件を要求してはならず、「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、有効性や安

		ことを証明することは困難であり、実際には D が選択され、臨床試験に至ってしまう懸念がある。	全性に有害な影響を及ぼさないと考えられる」と説明できるかどうかが要求されています。
団体 B	131	“経験”で同等/同質判断としてしまっよということでしょうか。何かしらのデータで裏付けされるべきと思いませんか。	「それまでに蓄積してきた経験」、「関連する情報」、「及び”データ”なのでこれらがすべて必要だという意味なのですが、ご指摘のように経験のみで判断すると解釈されかねませんので、「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」と修正します。 ご提案の通りに修正します。
団体 B	136	「高い類似性」の高低を削除⇒(B)(C)との差別化品質特性の比較で差異を認めるのであれば高い類似性はおかしい。	
団体 A	140 162	140 行目「同等性/同質性評価のための <u>一定限度</u> の非臨床試験・・・」 162 行目「 <u>最小限の範囲</u> の非臨床試験を含む・・・」 それぞれ言葉は、例えばどのような例がありますか？	説明を脚注として追加します。 「一定限度の非臨床試験」「最小限の範囲の非臨床試験」については、製品ごとに異なります。対象製品のリスクアセスメントの結果、想定できてヒトでの重大なリスクとの関係づけが不明瞭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繋がられるハザードが完全には同定しきれないことが判明した場合(205-206 行目)には、製法変更後に少なくともそうしたリスクに関する非臨床試験の実施を検討する必要があります。
団体 B	140	「一定限度」の定義が不明確であるため、用語の定義を明確にするか、もしくは「一定限度」の文言削除を提案する。	説明を(D)に追加します。 「一定限度の非臨床試験」については、製品ごとに異なります。対象製品のリスク分析の結果、想定できてヒトでの重大なリスクとの関係づけが不明瞭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繋がられるハザードが完全には同定しきれないことが判明した場合(205-206 行目)には、製法変更後に少なくともそうしたリスクに関する非臨床試験の実施を検討する必要があります。
団体 B	140	「一定限度」は「一定程度」と思われます。なお、Q&Aにも同様の記載があります。	ご提案の通りに修正します。
団体 C	140	「一定限度」→「追加」(記載整備)	「追加」の意味ではありません。「一定程度」に修正します。

団体 B	143	差異のインパクトが重要な視点ですので、「差異が有効性及び安全性に影響しうることが強く疑われる」等の表現がより適切と思われる。	ご提案の通り、「差異があまりに著しい場合は」を「差異が有効性及び安全性に悪影響しうることが強く疑われる場合は」に修正します。
団体 B	144	「同等／同質ではない」ですが、細胞加工製品では、ここまで言及できるのか明確でないように思います。当局と進め方について慎重に議論されるべきものであり、「同等／同質」と判断されないおそれが高い」という表現がよいのではないのでしょうか。	ご提案の通り、「したがって同等／同質ではない。この結果は、本文書の適用対象外でありこれ以上取り扱わない」を「同等／同質と判断されないおそれが高い」に修正します。
団体 C	147-150	「低分子医薬品や ICH Q5E が対象とするバイオテクノロジー一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・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や生きた細胞ゆえの絶えまない形質の変動、環境変化に対する鋭敏な応答などを検討することが不可避である。」の文章の、後半の箇所の意味が取りづらいうように感じた。特に、「環境変化に対する鋭敏な応答など」が何を想定しているのか分りづらいです。	「不均一性や生きた細胞ゆえの絶えまない形質の変動、環境変化に対する鋭敏な応答などを検討することが不可避である。」を「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作用(例えば生理活性物質の放出)などを検討することが不可避である。」に修正します。
団体 C	147-163	この但し書きは、医薬品とは異なる再生医療等製品特有の背景であり重要であると思います。本書の冒頭前文で記載しそれを前提として、各章における同等性同質性の記載とすべきではないでしょうか？	147-213 行目を「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」として「1.4 一般原則」の中で特出します。
団体 C	149-150	「絶えまない形質の変動、環境変化に対する鋭敏な応答」は、わかりづらいので、具体例があったほうが良いと考えます。	「不均一性や生きた細胞ゆえの絶えまない形質の変動、環境変化に対する鋭敏な応答などを検討することが不可避である。」を「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作用(例えば生理活性物質の放出)などを検討することが不可避である。」に修正します。
団体 C	150	「不可避」→「重要」記載整備	ご提案のとおり「重要」に修正します。
団体 B	152-163	一般原則ではなく、「特性解析における留意事項」に記載することが適切と思われる。	移動するのではなく、セクションのタイトル「1.4 一般原則」を「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」とし、85-145 行目の「1.4.1 一般原則」と

		<p>本記載の背景となる「原則」は、既出の一般原則の文章で網羅できているものと考えられる。一方で、記載されている詳細なアプローチや手順を「原則」とすることは適切ではないと思われる。</p> <p>また、「特性解析における留意事項」に既出の文章と記載内容が重複しているようである。</p>	<p>147-213 行目の「1.4.2 基本的考え方」のサブセクションを設けます。 1.4.1 の直後に 1.4.2 を配置するのは、考え方を俯瞰的に把握していただくために有用と考えます。</p> <p>152-163 行目の記載は、特性解析についての技術的留意事項ではなく、細胞加工製品の製造における同等性／同質性評価の性質・限界を述べたものなので、「一般原則及びヒト細胞加工製品における基本的考え方」に含まれるべきと考えます。</p> <p>「特性解析における留意事項」は、各特性のタイプについての留意事項が主に記載されており、あまり重複があるとは考えていません。</p>
<p>団体 B</p>	<p>152-163</p>	<p>「必須品質特性すべてを完全に網羅・同定」について、削除を提案する。</p> <p>工程や製品品質の設計の観点からは、製品の安全性及び有効性を考慮した品質を保証するための品質特性（pCQA/CQA）を特定するアプローチがなじみやすい。一方で、分析法も存在しないような未知の特性について網羅的同定を要求される場合、実際問題として対応できない。</p>	<p>削除せずそのままいたします。</p> <p>複雑かつ動的な特性を持つ細胞加工製品においては「必須品質特性すべてを完全に網羅・同定できている保証はない」ことは、間違いではありません。従って、製造工程を確立するのには、目に見える potential CQA/CQA を用いるアプローチしかできません。ただし、それだけで適切な Comparability Exercise が実施できるとは限りません。</p> <p>なお、本パラグラフでは必須品質特性は目に見える範囲でしか同定できないということ、その範囲で推論できることの例について述べています。分析法も存在しないような未知の特性について網羅的に同定することを要求してはなりません。</p>
<p>団体 C</p>	<p>152</p>	<p>一般原則の冒頭では「品質特性が異なる場合は非臨床や臨床を実施」と記しています。にも関わらず、ここでは本来の必須品質特性を完全に網羅できていないので「非臨床試験を含む一通りの評価が必要」とあり、開発者が混乱かねない文章構成になっている気がします。そもそも、一般原則の冒頭には Q3E の記載を最大限残しているの、わかり難い文章構成になっているのではと考えます。冒頭部分含め、再構成した方がよいのではないのでしょうか。</p>	<p>「品質特性と有効性及び安全性との関係がまだ十分に説明されておらず、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、「非臨床試験や臨床試験を組み合わせ同等性／同質性に関する評価作業を実施する」と、「品質特性が異なる場合は非臨床や臨床を実施」とは矛盾してはいないので、混乱はないと考えます。</p>
<p>団体 B</p>	<p>153</p>	<p>「本来の必須品質特性」の定義や意図が不明確であり、削除を要望する。</p>	<p>削除せずそのままいたします。</p>

<p>複雑かつ動的な特性を持つ細胞加工製品においては「必須品質特性すべてを完全に網羅・同定できている保証はない」ことは、間違いではありません。従って、製造工程を確立するのには、目に見える potential CQA/CQA を用いるアプローチしかできません。ただし、それだけで適切な同等性／同質性評価が実施できるとは限りません。</p> <p>なお、本パラグラフでは必須品質特性は目に見える範囲でしか同定できないということと、その範囲で推論できることの例について述べています。分析法も存在しないような未知の特性について網羅的に同定することを要求してはいません。</p>	<p>工程や製品品質の設計の観点からは、製品の安全性及び有効性を考慮した品質を保証するための品質特性 (pCQA/CQA) を特定するアプローチがなじみやすい。一方で、分析法も存在しないような未知の特性について網羅的同定を要求される場合、実際問題として対応できない。</p>	
<p>ご提案に沿って「本来の必須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」を「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必須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」に修正します。</p>	<p>「本来の必須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」は「有効性を十分に保証しうる必須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」という表現の方がより適切ではないでしょうか。</p>	<p>153</p>
<p>ご提案に沿って、213 行目に「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、濃縮やシートの加工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、患者の個性差の方が品質特性や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うべき項目に限定して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る。」</p> <p>ご提案に沿って、213 行目に「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、濃縮やシートの加工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、患者の個性差の方が品質特性や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うべき項目に限定して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る。」</p>	<p>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場合があるのではないのでしょうか。</p> <p>特に患者から得た自己由来細胞を出発原料として、濃縮やシートの加工など最低限の加工を施して患者に戻すような製品の場合、製造工程の変更に伴う変化よりも、患者の個性差の方が品質特性や有効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うべき項目に限定して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る。</p> <p>このような観点から、患者の自己由来細胞については一律に197行「すなわち、」以降の記載を当てはめず、加工や変更の程度、対象疾患等に応じて合理的な範囲で評価を行う旨を追記することを提案させていただきます。</p>	<p>153-176 197-214</p>

団体 B	154	「製品の全貌」は「目標製品品質プロファイル」という表現がより適切ではないでしょうか。	「追加します。 ご提案の通りに修正します。」
団体 C	154	「品質特性指標のマトリックス」が何を指しているかわからず、もう少し説明があると望ましいと思われました。	「マトリックス」の後ろに「(組み合わせ)」を追加します。
団体 B	157	「いくつかの細胞特性パラメータを定めて、そのパラメータの範囲に関しては同等とする」は、「い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」という表現がより適切ではないでしょうか。	「いくつかの細胞特性パラメータを定めて、そのパラメータの範囲に関しては同等とする」を「いくつかの細胞の特性を定めて、その特性の範囲に関しては同等だとする」と修正します。
団体 C	157	「いくつかの細胞パラメータ」とは、具体的にどのような事象があるのか、可能な範囲で追加記載が必要かと思えます。本 GL が利用可能な、有用なものにするための要件となります。	当該部分を「技術的に測定可能ない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」に修正します。それ以上の具体的例示はここでは適切ではないと考えます。
団体 B	158	「同一細胞株やバンクを前提に培養等を含む加工条件や製造関連物質の変更前後の各種細胞パラメータ、あるいはそれらのマトリックスから、変更前後の最終製品の同等性を論ずることもその限界を明確にした上で可能かも知れない。上に例示した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することは出来るが、通常、少なくとも一度は変更後の製品を用いて、最小限の範囲の非臨床試験を含む一通りの評価が必要となる。」とありました。	「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ことは出来るが、通常、少なくとも一度は変更後の製品を用いて、最小限の範囲の非臨床試験を含む一通りの評価が必要となる。」を「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、 <i>in vivo</i> 非臨床試験を含む評価の実施も検討すること(なお、この場合の最小限の範囲については、リスクアセスメントにより判断する)」に修正します。
団体 B (2 件)	158	「最小限の範囲」ではなく、「変更前後での最終製品の同等性を論ずることができないかと考えます。」が必要なのではないかと考えます。	ご提案の通りに修正します。
団体 B	158-159	バンク⇒セル・バンク に揃えてはいいかがでしょうか。原料、材料以外の「製造関連物質」の事例を示していただきたい。	ここでいう「製造関連物質」は英語で言う“ancillary materials”、すなわち原料・材料(raw materials)のうち最終製品に存在することが意図されていないものを指します。理解しやすいように、「製造関連物質」を「製造関連物質(ancillary materials)」に修正します。
団体 B	159	「各種細胞パラメータ」は「各種細胞特性」という表現がより適切ではないでしょうか。	ご提案の通りに修正します。

団体 A	160	<p>「・・・変更前後の最終製品の同等性を論ずることもその限界を明確にした上で可能かも知れない。・・・」 この文章でのみ、「同等性/同質性」ではなく、「同等性を」という表現が使用されているが、その意図はありますか？</p>	<p>誤植でした。「同等性/同質性」に修正いたします。</p>
団体 B	160	<p>上に例示した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することは出来るが、通常、少なくとも一度は変更後の製品を用いて、最小限の範囲の非臨床試験を含む一通りの評価が必要となる。とともに、非臨床試験の実施も検討すること。</p>	<p>例示が2つあることを明示するために、158行目「同様に、」を「同様に、例えば、」に修正します。</p> <p>ご提案を参考に、 「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、<i>in vivo</i> 非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、リスクアセスメントにより判断する。）」に修正します。1</p>
団体 B	160	<p>知れない→知らない、に修正してください</p>	<p>ご提案の通りに修正します。</p>
団体 B	160-163	<p>“上に例示したようなケース”は広範であり、それに対する対応として一律に「通常、少なくとも一度は変更後の製品を用いて、最小限の範囲の非臨床試験を含む一通りの評価が必要となる」とすることは、今後の科学技術の進展等も考慮すると、過剰な要件と考えられます。 従って、上のカッコ部分について、例えば「変更後の製品を用いて、最小限の範囲の非臨床試験を含む一通りの評価が必要となる場合もある」といった自由度を持った修正をご検討いただきたい。</p>	<p>「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」とは出来るが、通常、少なくとも一度は変更後の製品を用いて、最小限の範囲の非臨床試験を含む一通りの評価が必要となる。」を、 「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、<i>in vivo</i> 非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、リスクアセスメントにより判断する。）」に修正します。</p>
団体 C	160	<p>例示のケースに関しては、変更前後の各種パラメータやそのマトリックスから同等性を論じることとできているが、限られた品質特性指標の議論に留まるため、結局は少なくとも一度は非臨床試験を含む評価が必要となっていく。一方、152-153 行目ではヒト細胞加工製品は本来の必</p>	<p>場合分けは必要と考えます。主に「1.4.1 一般原則」の(B)と(C)と(D)との違いから、追加の非臨床試験や臨床試験の必要性を判断することになります。なお、「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」の第二段落「ケースの場合、」以降を</p>

		<p>須品質特性全てを完全に網羅・同定できていないことを前提としているため、ヒト細胞加工製品は例示以外のケースであっても(つまりどんな場合でも)非臨床試験が必要との解釈とはならないのか? そうであれば、場合分けの必要なし。</p>	<p>「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、<i>in vivo</i> 非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)」に修正します。</p>
<p>団体 C</p>	<p>160-163</p>	<p>上に例示したようなケースとは、どの例までを含むのか、例えば、「同一の細胞の培養に関して、製造所を変更した」場合で、通常、非臨床試験を含む評価が必要なのかは疑問を感じました。</p> <p>また、「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(第IV相臨床試験)における評価を含む)を組み合わせる同等性/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。」(99-103)に照らしても、例示のケースで非臨床試験を含む評価が必要とは言い過ぎかもしれないと感じました。ICHQ5eのオリジナルの記載(考え方)との整合が必要かもしれません。</p>	<p>「上に例示したようなケース」以降を、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、<i>in vivo</i> 非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)」に修正します。</p>
<p>団体 C</p>	<p>160-163</p>	<p>「上に例示したようなケースの場合」とは、製造所変更やスケールアップ、培養等を含む加工条件変更のケースを指していると思われるが、必ずしも「最小限の範囲の非臨床試験を含む一通りの評価が必要となる」ケースに該当しない(追加の非臨床試験を必要としない)場合も想定されるのではないか。「通常、」との断わりはあるものの、それまでに得られている非臨床・臨床データから判断して、たとえ「一通りの品質試験に加えて、最小限の範囲の非臨床試験による評価の必要性を検討すべきである」といった記載が妥当ではないか</p>	<p>「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、<i>in vivo</i> 非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)」に修正します。</p>
<p>団体 B</p>	<p>162-163</p>	<p>118 行目の(A)の場合、非臨床試験は必須ではないと考えられます。</p>	<p>147 行目以降は、同等性/同質性評価作業の基本的考え方を記したものですので、そもそも118 行目(A)の適用外です。この点を明示するために、「1.4 一般原則」を「1.4 一般原則と基本的考え方」と改称し、85 行目からの「1.4.1 一般原則」と146 行目からの「1.4.2 ヒト</p>

団体 C	162	非臨床試験を含む…」という表現はいささか曖昧に感じます。最低限非臨床データの追加、必要があれば臨床データも追加と理解してよろしいでしょうか。また、「通常、少なくとも一度は…」は臨床を含めるとした場合、開発者側にはかなり厳しい記載です。製法変更の重みによって柔軟な対応が取れるような記載にすべきかと思えます。	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」の2つのサブセクションにいたします。
団体 C	162-163	「最小限の範囲の非臨床試験」とは動物試験のみを指すのか、in vitro 評価を含むのか	「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」の第二段落「ケースの場合、」以降を「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、in vivo 非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)」に修正します。
団体 B	163	「一通り評価」とは、測定可能な品質特性を一通り評価することか 2.2.2 項にある「承認申請時に実施した特性解析のすべて」と同じか確認させていただきたい。	「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、通常、少なくとも一度は変更後の製品を用いて、最小限の範囲の非臨床試験を含む一通りの評価が必要となる。」を、 「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、in vivo 非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、リスクアセスメントにより判断する)」に修正します。
団体 C	163	「一通りの評価」について、さらに具体的な説明表現が必要です。	「上に例示したようなケース」以降を、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、in vivo 非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、リスクアセスメントにより判断する)」に修正します。

団体 C	163	「必要となる。」は、「検討されるべきである。」の表現に変更することが適切かと思えます。	では、製品ごとのリスクアセスメントにより判断する。)。」に修正します。 「上に例示したようなケース」以降を、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、 <i>in vivo</i> 非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。)。」に修正します。
団体 B	165-194	一般原則ではなく、「製造工程における留意事項」に記載することが適切と思われる。 本記載の背景となる「原則」は、既出の一般原則の文章で網羅できているものと考えられる。一方で、記載されている詳細なアプローチや手順を「原則」とすることは適切ではない。	移動するのではなく、セクションのタイトル「1.4 一般原則」を「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」とし、85-145 行目の「1.4.1 一般原則」と147-213 行目の「1.4.2 基本的考え方」のサブセクションを設けます。1.4.1 の直後に 1.4.2 を配置するのは、考え方を俯瞰的に把握していただくために有用と考えます。
団体 B	165	「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／同等性が説明できて、はじめて細胞株やセル・バンクが同等／同等であるかどうかの議論が可能となるのである」として、セル・バンクの同等性／同等性の結果が、最終製品の同等性／同等性の結果によって覆ることが起こりえるのか確認させていただきたい。	セル・バンクの同等性／同等性の結果が、最終製品の同等性／同等性の結果によって覆ることはありえませんが、173 行目の通り、細胞生物学の分野で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 抗原の発現量は、間葉系幹細胞の分化能とは相関しないことが知られています (Lo Surdo JL <i>et al.</i> , <i>Cytotherapy</i> . 2013;15:1527-40.)。従って、ある間葉系幹細胞加工製品の作用が分化能に依拠している場合、原料となる間葉系幹細胞のセル・バンクの品質を、従来の CD 抗原の発現のみを指標にして管理していると、セル・バンク変更前後の最終製品の同等性／同等性は、新旧セル・バンク間の同等性／同等性では示すことができないことになり、逆に、新旧セル・バンクは、製品原料としては同等／同質ではない可能性があることになりました。

団体 C	165	「細胞株やセルバンクの変更時」とあるが、この変更とは細胞としての変更(ドナーの変更含む)のみを指すのか、それらの製法の変更も含むかがわかりづらい	「細胞株やセルバンクの変更時」以外の説明がないということは、細胞としての変更(ドナーの変更含む)も、それらの製法の変更も含むということです。
団体 C	165	最終製品の有効性、安全性に関わる細胞株やセルバンクの品質特性が説明されている場合はセルバンクの品質特性のみの評価でセルバンクの同等性の確認ができるはずである。一律に細胞株やセルバンクのみの評価では不可であるとの記載はすべきではないと考える。	「最終製品の有効性、安全性に関わる細胞株やセルバンクの品質特性が説明されている」という場合は「品質特性のみの評価でセルバンクの同等性の確認ができるはず」です。本段落では、「解明されている」という前提条件が必ずしも常には成立しない、ということ述べています。
団体 C	165-175	原料のセルバンクの同等性だけでなく、最終的に製品の同等性が重要であることは同意です。「のみではなく」との記載はあるものの、少なくとも重要な原料であるセルバンクについての同等性同質性の確保も必要であるとの記載が必要ではないでしょうか？	「出発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・安全性およびこれらの再現性を担保するための品質特性が不足している場合には、新たな品質特性を探索し、その測定法を開発することが製造工程変更前後の製品の品質の同等性／同質性評価に有用な可能性がある。」を追加します。
団体 C	166 品質特性における同等性／同質性	ICHQ5eにおける同等性／同質性の用語の使われ方と比べてやや違和感がある表現でした(製品の同等性／同質性はあるが、●●試験の同等性／同質性のような使われ方はしていない)。	「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」は Q5E の考え方はと矛盾していないと考えます。
団体 C	168	「その逆ではないことに注意が必要である。すなわち」の日本語表現は、「すなわち」以降に説明書きがあるものもの難解な内容でした。さらに平易な文言への改定を希望します。	生物学の視点からの考え方は異なる、医薬品品質の視点に基づいた考え方なので、不慣れな方々にはわかりづらいかもしれませんが、コペルニクス的な発想の転換が必要です。 当該部分は、若干の語句の補足・修正を加え、「細胞生物学の領域で一般的に語られる特性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はできない。細胞生物学で一般的に語られる特性のみでは、ヒト細胞加工製品の有効性と安全性を確保するのに必須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。」とします。また、既に間葉系幹細胞の CD 抗原の例示をありますが、それに続けて「出発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・安全性およびこれらの再現性を担保するための品質特性が不足している場合には、新たな品質特性を探索し、その測定法を開発することが製造工程変更前後の製品の品質の同等性／同質性評価に有用な可能性がある。」を追加します。
団体 C	170	非臨床・臨床試験の同等性／同質性	上記同様
団体 B	172		「必要十分な必須品質特性を完全に網羅しているとは限らない」は、「必須品質特性を十分又は適切に網羅している」でいかがでしょうか。表現が重複解消と、網羅性だけではなく適切性も関連するので、修正案の方がより適切と思われま
団体 B	173		当該例示ですが、「品質特性のばらつき程度の程度と有効性との関係性の理解が重要」という視点がこれまでどこにも論じられていないので、この視点のエッセンスを考え方として本指針(或いは Q&A)に明示していただきたい。当局との議論において非常に重要なポイントと考えます
団体 B	178		「物質的保証」の意味を確認させていただきたい。
団体 B	179		「製造の恒常性」について何が製造の恒常性と解釈すべき明確にしていきたい。
団体 B	181		「細胞の属性であるとは限らず」は「細胞の属性だけであるとは限らず」ではないでしょうか。
団体 C	187		「出発原料」は、用語の定義として具体的に記載しておくことが必要です。
団体 C	191-194		「同等性/同質性が議論出来るのは、臨床適応に関して愈行性や安全性と関連づけられ、評価されたときのみである」との記載は医薬品と同様であり理想的ではありません
			最終製品としてのヒト細胞加工製品の同等性／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検討すべきことについては、196 行目からの段落に書かれていますので、改めて Q&A で示す必要はないと考えます。
			医薬においては「モノの品質」は「有効性」や「安全性」を担保するための主要手段であるという意味です。
			「製造の恒常性」を「製品製造の恒常性」に修正します。
			ご指摘の通りに修正します。
			「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若しくは製品の構造に組み込まれる物質」を指す。」との定義を「3.0 用語集」に追加します。
			臨床で患者に投与されるモノとしてのヒト細胞加工製品の製造工程変更前後の品質の同等性／同質性の原則的な考え方は、患者保護の観点から、緩和すべき

		<p>が、再生医療等製品で現実的でしょうか？ 医薬品とは異なる再生医療等製品の特性に配慮した同等性/同質性能がガイドだからこそ、それが困難な場合についてのガイドが求められるのではないのでしょうか？</p>	<p>ものではありません。一方、現実として、評価のために必要な細胞の品質特性を現時点の科学技術で把握できるとは限らないというギャップがあります。本指針は、そうした現実の中で、どうすれば同等性/同質性を説明して前に進むことができるかを考えるために作成されています。「1.4.1 一般原則」中の想定例(A)(B)や「1.4.2 基本的考え方」に、場合によっては追加の in vivo 非臨床試験や臨床試験が必要ではないとことが書かれています。</p>
<p>団体 B</p>	<p>196-213</p>	<p>一般原則ではなく、「同等性/同質性評価作業に関する留意事項」に記載することが適切と思われる。 本記載の背景となる「原則」は、118-123 行の既出文章で網羅できているものと考えられる。 また、in vitro/vivo リスク分析などの詳細なアプローチや手法を「原則」とすることは適切ではないと思われる。 さらに、「同等性/同質性評価作業に関する留意事項」に既出の文章と記載内容が重複しているようである。</p>	<p>移動するのではなく、セクションのタイトル「1.4 一般原則」を「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」とし、85-145 行目の「1.4.1 一般原則」と147-213 行目の「1.4.2 基本的考え方」のサブセクションを設けます。1.4.1 の直後に 1.4.2 を配置するのは、考え方を俯瞰的に把握していただくために有用と考えます。</p>
<p>団体 B</p>	<p>197</p>	<p>「技術的に可能かつ科学的に合理的な範囲」は「技術的に可能かつ科学的に合理的な範囲」が適切と思われる。</p>	<p>ご指摘の通りに修正します。</p>
<p>団体 C</p>	<p>198</p>	<p>「漏れなく」は削除 (記載整備: Q&A にもわざわざ記載すべき内容ではないと考えます。)</p>	<p>「基本的な考え方」としては「漏れがある」場合には同等性/同質性評価はできません。ただし、後続の段落で、一定の条件下では「このかぎりではない」と述べています。</p>
<p>団体 B</p>	<p>202-209</p>	<p>「ハザード」「リスク」の定義が ICH Q9 と異なるため、本記載の意図を理解することが難しい。例えば下記の文章への差し替えを提案する。 「潜在的な危害又は健康への影響に関する背景情報及びデータと、製品開発及び製造の過程で蓄積された知識や情報に基づき、変更が製品品質に及ぼす影響を評価する必要がある。科学的に合理的な範囲でハザードを特定し、リスク分析・評価に基づき受容可能なレベルまでリスクを低減、もしくは回避することが重要である。変更の実施に先立ち行われるべき工程評価において、ハザードやそのリスクに関連する品質特性を同定できない場合や、in vitro</p>	<p>「ハザード」「リスク」の定義を ICH Q9 に揃えます。 また、以下の修正を行います： 203 行目の「危害要因(ハザード)及びそれに伴うリスクが、技術的に可能かつ科学的に合理的な範囲で漏れなく同定されており」を「危害要因(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」に修正します。 205 行目「不明瞭なハザード」を「不明瞭な潜在的ハザード」に修正します。 206 行目「完全には同定しきれない場合」を「in vitro では解析・評価できない場合」に修正します。</p>

団体 C	202-203	<p>分析法では当該品質特性を評価できない場合には、適切な <i>in vivo</i> 試験を考慮する必要がある。」</p> <p>「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(ハザード)及びそれに伴うリスク」の表現が分かりにくいので、具体的な例示が欲しい(ex. iPS 細胞の混入による造腫瘍性リスク)</p>	<p>「(ハザード)」を「(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)」に修正します。</p>
団体 B	203	<p>「技術的に可能かつ科学的に合理的な範囲」は「技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲」が適切と思われる。</p>	<p>「無視できない・・・同定されており」を「無視できない危害要因(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」に修正します。</p>
団体 C	204	<p>「漏れなく同定されており、かつ <i>in vitro</i> における定量も含めて解析・評価可能であること」→「同定されており、かつ <i>in vitro</i> における定量又は定性評価を行うこと」(記載整備)</p>	<p>「<i>in vitro</i> における定量も含めて解析及び評価可能」を「<i>in vitro</i> 試験による検出又は定量などにより解析・評価可能」に修正します。</p>
団体 C	205	<p>「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完全には同定しきれない場合は、改めて動物(必要に応じて動物モデル)に適用して、製法変更前後で異常の発生のしかたに差がある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。」</p> <p>→(修正案)「<i>In vitro</i> 評価により、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新たに検出された場合や、検出されたハザートが、ヒトでの重大なリスクに該当しないことを説明できない場合には、当該ハザードについて、<i>in vivo</i> 評価により検討することを考慮する。」</p> <p>(文章が非常に読みにくいです。もっと平易な記載にして下さい。また、ハザードについては同等ではなくても「軽減」していることを示すこともよいはずですが、ヒト細胞加工製品を動物で評価することは限界があること、3R の観点からも、<i>in vivo</i> 試験の実施は必要最小限にすべきだと考えます。)</p>	<p>「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完全には同定しきれない場合は、」を「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ハザードが <i>in vitro</i> では解析・評価できない場合は、」に修正します。「ハザードについては同等ではなくても「軽減」していることを示すことでもよい」というのは誤りです。重大なハザードについては、同等以下のレベルまで低減されていることを示さなければ、安全性について同等であるとの説明はできません。なお、同段落の脚注として、「(なお、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3Rs(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、動物を使用し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改めて考慮すべきである)」を追記します。</p>

<p>団体 C</p>	<p>205-209</p>	<p>ヒト細胞からなる再生医療等製品の動物を用いた検証の限界があるのではないのでしょうか？この点は医薬品との大きな違いかと思えます。</p>	<p>「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」の最後から2 番目の段落の脚注として、「(なお、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 3Rs (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改めて考慮すべきである)」を追加します。</p> <p>「製法変更」を「製造工程変更」に修正します。</p>
<p>団体 B</p>	<p>207</p>	<p>「製法」と「製造工程」はどのように使い分けられていますでしょうか。使い分けされていないのであれば、どちらかに揃えてはいかがでしょうか。他の箇所も同様です。</p>	<p>臨床で患者に投与されるモノとしてのヒト細胞加工製品の製造工程変更前後の品質の同等性/同一性の原則的な考え方は、患者保護の観点から、緩和すべきものではありません。ただ現実として、評価のために必要十分な細胞の品質特性を現時点の科学技術で把握できるとは限らないというギャップがあります。本指針は、そうした現実の中で、いかにすれば同等性/同質性を説明して前に進むことができるかを考えていただくために作成されています。徒に厳格な試験を求めめるものではありません。</p> <p>ご指摘の通りに修正します。</p>
<p>団体 C</p>	<p>211</p>	<p>ここまでの一般原則の記載内容では、開発者側が品質向上を目指した製法変更を躊躇しかねないほど、厳格な試験が求められています。そこで、このパラグラフを結語として用いるのではなく、要旨として肯定的な文章にし、最初の方に位置付ければ、良い意味での製法変更を奨励することに繋がるのではないかと思います。</p>	<p>「特性の変更」→「変更」 (記載整備)</p> <p>「…必然的に複数の製造段階での製品の評価が必要な場合もある。」に関して、223 行目以降で、その例として、「目的細胞と最終製品の両方に関するデータを収集する」としている。上記の 222 行目の「製品」については、脚注 43 行目において、「中間製品及び最終製品を指す」としていることから、目的細胞は「製品」とならないため、223 行目以降の例示をするならば、「…必然的に複数の製造段階</p>
<p>団体 C</p>	<p>212</p>	<p>「特性の変更」→「変更」 (記載整備)</p>	<p>ご指摘の通り、必然的に複数の製造段階での製品の評価が必要な場合もある。」を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。」に修正します。</p>
<p>団体 B</p>	<p>222</p>	<p>「…必然的に複数の製造段階での製品の評価が必要な場合もある。」に関して、223 行目以降で、その例として、「目的細胞と最終製品の両方に関するデータを収集する」としている。上記の 222 行目の「製品」については、脚注 43 行目において、「中間製品及び最終製品を指す」として</p>	<p>ご指摘の通り、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。」に修正します。</p>

		階での目的細胞や製品の評価が必要な場合もある。」などの修正(下線で表示)が必要です。		
団体 C	223	製造工程においての「?」みなされた場合であっても?に何か文言が抜けているのでしょうか?		「製造工程においてのみでなされた場合」です。 「製造工程においてのみでなされた場合」に修正します。
団体 B	224	最終製品に影響が及ぶような場合 ⇒最終製品の品質特性等に影響を及ぼさないことを明確に説明できない場合		ご提案の通りに修正します。
団体 C	228	「製法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、非臨床あるいは臨床上の同等性/同質性評価ブリッジング試験が必要となる場合も多いと考えられる」という記載における「多い」は必要でしょうか? 適切な potency assay を設定した場合は、非臨床/臨床試験を回避可能なケースも考えられます。Q5E の記載では「多い」という単語はない事から、バイオ品と異なることを示す意図があるのかもしれないですが、本 GL はバイオ品と比較しているわけではないことから、過度には非臨床/臨床試験を促す記載は避けるべきだと思います。		「非臨床あるいは臨床上の同等性/同質性評価ブリッジング試験が必要となる場合も多いと 考えられる」を「適切な <i>in vitro</i> 力価試験を設定できない場合などは、非臨床あるいは臨床上の同等性/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」に修正します。
団体 C	229	「に依存する」→「を考慮する」 (記載整備)		誤解を生ずるものではないので、そのままとします。
団体 C	231	「(A)変更した製造工程」は不要ではないでしょうか? 本 GL 案の元となった Q5E にも同じ記載がありますが、(A)と(B)を別項にしている意図が不明。「変更した製造工程」に依存する場合、その変更が品質や有効性/安全性にどの程度影響するかに依る事は明確であることから、別建てにする必要はないと思っています。Q5E の記載と合わせる必要があるならば、残す事でも問題ありません。		ご指摘の通りに修正します。
団体 B	240	行番号 131 と類似の指摘となりますが経験で実施する試験を決めてしまつてよいか少々疑問がございます。		「経験」を「経験及び関連する情報並びにデータ」に修正します。
団体 A	251-252	「(c) 当該最終製品の知られざる品質特性における差異による有効性・安全性・品質の差を理解するための、品質特性指標の探索及びその測定の必要性」について、知られざる品質特性を探索する必要があるのは、知り得ている品質特性が類似していても、有効性・安全性・品質に差		製品の作用機序に基づいた力価試験(ポテンシーアッセイ、バイオアッセイ)が設定できないなど、有効性関連の品質特性が十分明らかでない場合であるほど、または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同定しきれない、つまり安全性関連

		<p>異が現れた時か。また、具体的には「知られざる品質特性」とはどのようなことを想定しているのか。</p>	<p>の品質特性が十分明らかでない場合であるほど、既知の品質特性の解析や規格のみで、製法変更前後の製品の品質・有効性・安全性の同等性／同質性を説明することは困難になります。同等性／同質性の説明および堅牢な品質システムの構築のためには、従来知られていなかった新たな品質変動要因・品質特性を同定すること、ならびにその評価方法を確立することの必要性をご検討いただくことが有用です。</p>
<p>団体 B</p>	<p>251</p>	<p>「知られざる品質特性」の削除と、以下の内容への変更を提案する。(網羅的な未知の特性の検出や比較には、実際問題として対応することが難しい。他方、この記載の本来の趣旨は「潜在的なリスクを顕在化し検出可能にした」ということかもしれないと推測するため。) 「当該細胞や分泌因子の変質・変性状況により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」</p>	<p>「知られざる品質特性の探索やその測定方法の開発」が要求事項であるかのように読めてしまい、開発者にとって過大な負担となることを避けるために、251 行目の(c)を 263 行目以降に移動し「考慮すること」の一項目とします。 その代わりに、「当該細胞や分泌因子の変質・変性状況により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」を「評価すること」の一項目とします。</p>
<p>団体 B</p>	<p>251-252</p>	<p>「……知られざる品質特性における差異による有効性・安全性・品質の差を理解するための……」 ※この事項の理解を普遍的なものにするためには、表現を変更する必要はないでしょうか？ 「完全には理解出来ていない」等</p>	<p>本項は、「当該最終製品の製造工程変更の有効性・安全性・品質への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」と修正するとともに、 過大な要求事項と解釈されることを避けるために、263 行目以降に移動し「考慮すること」の一項目とします。</p>
<p>団体 B</p>	<p>251</p>	<p>「知られざる品質特性における差異」の「知られざる」は、品質特性または差異のいずれに掛かる意図でしょうか。 ⇒前者であれば「未知の品質特性における差異」、後者であれば「品質特性における未知の差異」</p>	<p>本項は、「当該最終製品の製法変更の有効性・安全性・品質への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」と修正するとともに、 過大な要求事項と解釈されることを避けるために、263 行目以降に移動し「考慮すること」の一項目とします。</p>
<p>団体 B</p>	<p>251</p>	<p>「(c)当該最終製品の知られざる品質特性における差異による有効性・安全性・品質の差を理解するための、品質特性指標の探索及びその測定の必要性」とあります。品質特</p>	<p>本項は、「当該最終製品の製法変更の有効性・安全性・品質への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」と修正するとともに、</p>

団体 B	251	<p>性指標の探索というのは、知られざる品質特性を明らかにする必要があるということでしょうか。</p> <p>「最終製品の知られざる品質特性」を変更前後で“追加的に”考察する必要性の精査を意図した記述であるならば、「追加的な品質特性指標の探索及びその測定の必要性」と下線部を追加することを提案いたします。</p>	<p>過大な要求事項と解釈されることを避けるために、263 行目以降に移動し「考慮すること」の一項目とします。</p> <p>本項は、「当該最終製品の製法変更の有効性・安全性・品質への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」と修正するとともに、</p>
団体 C	251-252	<p>C 項の文章の意味(特に「知られざる」)が理解できません。評価することの項目ではなく、差異があった場合に考察することではないでしょうか。</p>	<p>過大な要求事項と解釈されることを避けるために、263 行目以降に移動し「考慮すること」の一項目とします。</p> <p>本項は、「当該最終製品の製造工程変更の有効性・安全性・品質への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」と修正するとともに、</p>
団体 C	251	<p>知られざる品質特性……</p> <p>「恒常的に知られざる品質特性の探索を行いなさい」というニュアンスでしょうか？</p>	<p>過大な要求事項と解釈されることを避けるために、263 行目以降に移動し「考慮すること」の一項目とします。</p> <p>本項は、「当該最終製品の製造工程変更の有効性・安全性・品質への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」と修正するとともに、過大な要求事項と解釈されることを避けるために、263 行目以降に移動し「考慮すること」の一項目とします。</p>
団体 C	251-252	<p>「最終製品の知られざる品質特性」は、何をどこまで追究すべきかわかりにくいいため、注釈でもう少し掘り下げた説明が欲しい。前提として、どのような場合に新たな品質特性の評価が必要であるかという点を例示・議論すべきではないか。たとえば、有効性・安全性・品質の差に寄与する因子を既存の解析評価で必要十分に評価できていると考えられるのであれば、本事項の評価は不要であると判断してよいか</p> <p>一方で、新たな品質特性の評価が必要となる場合には、どのような時にどのような解析手法等が適切か、具体的に例示して欲しい</p>	<p>過大な要求事項と解釈されることを避けるために、263 行目以降に移動し「考慮すること」の一項目とします。</p> <p>本項は、「当該最終製品の製造工程変更の有効性・安全性・品質への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」と修正するとともに、過大な要求事項と解釈されることを避けるために、263 行目以降に移動し「考慮すること」の一項目とします。</p>
団体 C	251-252	<p>「知られざる品質特性」とは何を意味するのか、具体的な説明が必要です。また、「品質特性指標の探索」は、「現在の科学水準に照らした品質特性指標の探索」の表現が適切かと思えます。</p>	<p>過大な要求事項と解釈されることを避けるために、263 行目以降に移動し「考慮すること」の一項目とします。</p> <p>本項は、「当該最終製品の製造工程変更の有効性・安全性・品質への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」と修正するとともに、過大な要求事項と解釈されることを避けるために、263 行目以降に移動し「考慮すること」の一項目とします。</p>

			ることを避けるために、263 行目以降に移動し「考慮すること」の一項目とします。
団体 C	251-252	例示ではありませんが、未知の品質特性の差異についてはその必要性の評価を含めて極めて困難な要求となるのではないのでしょうか。	本項は、「当該最終製品の製造工程変更の有効性・安全性・品質への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」と修正するとともに、 過大な要求事項と解釈されることを避けるために、263 行目以降に移動し「考慮すること」の一項目とします。
団体 B	254	「(d)目的細胞の-可能性」の削除を提案する。 既出の(b)と重複していると思われるため。	254 行目の(d)を削除し、同内容を 248 行目(b)の末尾に括弧書きで例として示します。
団体 B	254	目的外細胞と目的外有害細胞の記載上の区別が必要かと思われ。用語定義の記載のとおり、『ハザードとなりうる目的外細胞(目的外有害細胞)』とするか、目的外有害細胞のみ記載するかご検討いただきたい。	「目的外細胞(目的外有害細胞)」を、「ハザードとなりうる目的外細胞」に修正します。
団体 B	266-267	本文脈における「下流工程」の定義を明確にする方が良い。 バイオ医薬品では培養工程の変更は不純物プロファイルや目的タンパク質の安定性に影響が及ぶ可能性があるため、Q5E では培養工程変更に伴う精製工程(下流工程)への影響を考慮すべきとされているが、本指針案における細胞医薬品の「しかるべき処理」とは精製を意図しているのかどうか不明瞭であるため。	細胞加工製品の場合、バイオ医薬品のような強い精製・純化はできませんが、例えば分化誘導後に不必要な細胞を、フローサイトメーターによる分離により排除するよう工程が入る可能性はあります。それを理解できるように、266 行目「生産された細胞をしかるべく処理できる下流工程の能力や、当該変更が下位工程の製品の品質に及ぼす影響など」を「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、およびその影響など」に修正します。
団体 B	276-537	例えば 321-325 行目では承認取得後の変更についての触れられていることから、2.2 及び 2.3 項は承認取得後の同等性/同質性評価について、2.4 項は開発段階における同等性/同質性評価についての記載と読んだがその理解でよいでしょうか。各セクションの適用対象が明確になるようにしていただけたらとより理解しやすいと考えます。	「1.3 適用対象」の 64 行目に、「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」とあり、2.0 の冒頭から 2.3 項までは、そうした製品を対象としています。2.4 項については、そうした製品のうちでも開発段階にある製品について注意点を最後に特出ししてあります。
団体 B (3 件)	283	「生物活性」は、「生物学的性質」とするほうが適当ではないでしょうか。	ご提案の通りに修正します。(Q5E 原文の当該部位は、“ physicochemical properties or biological activities”「物理化学的性質や生物活性」となっています)

			すが、バイオ医薬品とは異なり「生物活性」以外の生物学的性質も把握する必要があるため)
団体 B	283	前後(280 及び 289)に異なる意味で「項目」という熟語を用いているので、ここはシンプルに「品質特性」としておく方が良いと思われます。	280 行目「項目・内容」を「内容」に修正します。 283 行目「品質特性項目」を「品質特性」に修正します。
団体 B	283-284	「最終製品中の細胞又は最終製品に含まれる目的細胞」は、「最終製品に含まれる目的細胞又は目的外細胞」としてはどうでしょうか。	289 行目「項目」をパラメータに修正します。 ご提案の通りに修正します。
団体 C	286-287	「必要に応じて」とすべきだと思います。可能であれば適用すべきケースを例示されている方が望ましいと思います。	文の最後が「望ましい」ですので、「必要に応じて」は要らないと考えます。その代わりに「複数の」以降を、「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。」に修正します。
団体 B	297-298	『製造工程の変更によって不純物としての目的外細胞の特性』の記載にある目的外細胞ですが、用語の定義ではハザードにならない目的外細胞は不純物にならないと記載がある一方で、ここでの記載は不純物としているところに統一感がないと思われま	「目的外細胞」を「ハザードとなりうる目的外細胞」に修正します。
団体 B (2 件)	304	他項の記載から「原材」は「原料」の誤記と思われま	「原料」に修正します。
団体 C	304	タイプミスでしょうか。	その通りです。「原料」に修正します。
団体 C	305	「工程変更の結果として最終製品の品質特性に変化が生じた場合」とあるが、293 行目に記載のとおり、本項は製品の変化を検出することが困難な場合といった前提のもとであり、その前提でどのように変化が生じたか検出するの	「最終製品の品質特性に変化が生じた場合には」を「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うることが合理的に予想される場合には」に修正します。
団体 C	306-308	か？また、検出可能であるならば、306 行目の「新たな分析手法」の開発は不要なのでは？矛盾している。新たな分析手法の必要性が理解できない。 新たな分析手法の開発についての記述ですので、従前のルーチン試験との比較に係る記述は不要と考えます。	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うることが合理的に予想される場合には、これまでの特性解析、あるいは既存のルーチン試験に使用されていた分析方法に優る新たな方法を用いるのが適当と考えますので、そのままとします。 ゲノム不安定性は、「(C) 潜在的な必須品質特性」としてとらえるものと考えます。どのような試験で評価され
団体 C	315	ヒト細胞加工品の特性解析として(A)から(E)まで上げられて	

団体 B	319	が、(A)製品の不均一性・複雑性、あるいは(E)純度・不純物・混入汚染物質、として捉えることで問題ないか。 「純度、不純物・混入汚染物質」⇒「純度、不純物・混入汚染物質」(記載整備)	たゲノムの不安定性が特定の細胞加工製品でどの程度のハザードなのかは現時点では不明だからです。 ご指摘の通りに修正します。
団体 C	319	「純度、不純物・混入汚染物質」の不純物の直前の「・」は不要ではないか	ご指摘の通りに修正します。
団体 C	319	ICHQ5E に表現を一致させるならば、「混入汚染物質や物質量」となり、「評価」の文言は記載されていません。	実は、Q5E の和訳の方が不自然だったと考えます。「特性解析には・・・」と始まる文ですので、「特性」を列挙したなら「の評価」「の測定」「の解析」といった言葉をつなげなければならなかったはずで、英語の原文は “includes the determination of physicochemical properties, biological activity, impurities, contaminants, and quantity” なので、本項では、「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。」に修正します。
団体 B	321	「承認申請時に実施された特性解析」は「開発段階で実施された」とするのが適切と考えます。開発初期の知識も十分に活用可能と考えます。	そのままとします。 「開発段階で実施された」とすると対象範囲が広くなりますが、その中には重要でないことが承認申請までの間に判明したのも含まれる可能性があり、そうした解析を実施しないことの妥当性を申請者がいちいち説明しなくてはならなくなります。開発段階で実施された特性解析のうち活用すべきと考えられるものがある場合は、「追加的な特性解析」と見なして実施すればよいと考えます。
団体 B	322	「再度実施することが、・・・必要となる」ですが、「再度必要性」というのは誤解があるように思います。新しく新規で実施されるものもあるかもしれません。	「再度」を「改めて」に修正します。「新規で実施されるもの」については既に後段に、「追加的な特性解析が必要となる場合もある。」と記述されています
団体 B	323-325	「しかし、このようにして解析した品質特性が追加的な特性解析が必要な場合がある。」を下記への差し替えを提案する。 「しかしながら、規格試験や特性解析試験の結果では限られた情報が得られない可能性があることから、製造工程	しかし、規格試験や特性解析試験の結果では限られた品質特性情報が得られない可能性があることから、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、すなわち改めて必須品質特性を理解するとともに、工程パラメ

団体 B (2 件)	329	<p>のコントロールにより品質を管理する考え方が重要となる。重要品質特性を理解するとともに、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、及び変動要因の特定が必要な場合もある。」 参考出典：000205384.pdf (pmda.go.jp) 「製造変更時になって」⇒「製造工程の変更の際に」(記載整備)</p>	<p>一タや原料品質と必須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。」に修正します。</p>
団体 B	329	<p>再生医療等製品ではロットスケールが極めて小さい場合も考えられるため、「用いられたロット」ではなく「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」とした方がよいのではないだろうか。</p>	<p>「用いられたロット」を「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」に修正します。</p>
団体 C	331	<p>ICHQ5E に表現を一致させるならば、「有用な情報源となる。」です。</p>	<p>細胞加工製品の場合「可能な範囲で」「予め実施」することを強調することが、エンドレスな解析の回避と時間の節約のためには重要で、これを Q5E の和訳にそのまま加えると日本語がわかりにくいので、意味を変えないようにしつつ言葉の順番を変えています。</p>
団体 B	337-338	<p>製品中に含まれる細胞の細胞種の種類と特性指標が⇒製品中に含まれる細胞の細胞種と特性指標がでいかかでしょうか。(細胞種の種類 が重複しているように思います。)</p>	<p>「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」に修正します。</p>
団体 B (2 件)	337-338	<p>「細胞の細胞種の種類」は、「細胞の種類」あるいは「細胞種」のいずれかではいかがでしょうか。</p>	<p>「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」に修正します。</p>
団体 C	337	<p>細胞の細胞種の種類と または 細胞の細胞種の種類と</p>	<p>「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」は必ずしも「細胞種 (cell type)」を意味しないので、そのままとします。</p>
団体 B (2 件)	338	<p>有害性の記載について、安全性としない理由はあるのでしょうか？ 有害性の記載は、このみであとは有害となっております。 本ガイドラインの目的の項には「有効性・安全性に対して有害な影響を及ぼさないことを立証するには・・・」とあり、有害は有効性と安全性にかかると認識して、このみ有害性とするのは違和感があります。</p>	<p>目的以外有害細胞の混在の可能性を認識して「有害性」としましたが、「有効性と安全性の観点から」に修正します。</p>
団体 B	338	<p>「特性指標」は「特性」の方が適切ではないでしょうか。</p>	<p>「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」に修正します。</p>

団体 C	338	有効性と有害性の 安全性では？	「安全性」に修正します。
団体 C	339	<p>「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」とあるが、この場合は各細胞種自体の定量という解釈か、あるいは、直後の記載「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、関連する生物活性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」を鑑みると、その逆として適切な情報が得られる場合と考えて、有効性の機序に関する指標(間接的な方法)での評価が必要との解釈か</p> <p>有効な力価試験が設定できない場合、同等性試験の中で規格試験に加えて非臨床/臨床試験を実施すべきという点とでしょうか。</p>	<p>本項の趣旨は、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)と有害な目的外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必要があるということと、確認のための手段・指標の妥当性の説明も必要だということです。</p>
団体 B	355-357	<p>この例示があると理解を助けるように思います。「臨床上の有効性との相関性に関する理解が不十分な場合」などでしようか。あるいは保存安定性を意図されたものでしょうか？</p>	<p>「実施するのが適切なこともある」であって、「実施すべき」ではありません。</p> <p>「実施するのが適切なこともある」後に「(「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」を参照)」を追加します。</p> <p>なお、162-163 行目は「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、in vivo 非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、リスクアセスメントにより判断する)。」に修正します。</p> <p>直前の段落が「十分でない又は適切でない」場合の説明となつています。356 行目の「十分でない」の前に「設定できない」を追加します。</p>
団体 C	355-356	<p>この例示があると理解を助けるように思います。「臨床上の有効性との相関性に関する理解が不十分な場合」などでしようか。あるいは保存安定性を意図されたものでしょうか？</p>	<p>直前の段落が「十分でない又は適切でない」場合の説明となつています。356 行目の「十分でない」の前に「設定できない」を追加します。</p>
団体 B	365	<p>表題は「重要品質特性」の方が適切ではないか。多様な細胞機能の全てに対して臨床上の有効性・安全性の相関性の有無を証明することは現実的ではない。他方、「有効性及び安全性に関する関係のある品質特性」が重要品質特性になり得るわけであり、本指針案で表現されている</p>	<p>「潜在的な必須品質特性」に修正します。</p>

団体 C	365	<p>る内容は「重要品質特性が特定・同定されていない場合」を想定していると読み取れるため。</p> <p>題目が「多様な細胞機能」とあるが、366-369 行目の記載内容には細胞機能に関する記述は一切出てこない。</p>	<p>タイトルを「潜在的な必須品質特性」と修正します。</p>
団体 A	366-369	<p>「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」とあるが、非臨床試験や臨床試験以外に、合理的に立証する方策を立て得るのか、具体例を挙げてご教示いただくことは可能か。</p>	<p>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し、過去の知見などから有効性が損なわれていないことを説明することと十分なこともあり得ます。</p>
団体 B	366	<p>表題は「目的細胞の純度」の方が適切ではないか。</p> <p>本指針案で説明されている文書からは、目的細胞と目的外細胞の存在比、即ち純度や含量についての情報との印象を受けた。</p> <p>一方で、参照元である Q5E において「不均一性」はタンパク質医薬品の翻訳後修飾や凝集体など目的物質自体のバリエーションが想定されると思われるため、細胞医薬品における「不均一性」とはどのような特性を指すかの説明が必要と思われる。</p>	<p>確かにタイトルが適切ではありませんが、純度の話でもありませんので、「潜在的な必須品質特性」に修正します。</p> <p>また 367 行目「場合、」と「製造販売業者」の間に「すなわち製品の品質特性に必須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、」を挿入します。</p> <p>369 行目に「(1.4.2 基本的考え方参照)」を追記します。</p> <p>「不均一性」については、336 行目のタイトル「(A) 製品の不均一性・複雑性」を「(A) 細胞集団の不均一性・複雑性」に修正します。</p>
団体 C	371	<p>免疫学的性質として、ヒト免疫細胞加工した製品を例に挙げているが、この性質に HLA などは含まれるか。</p>	<p>HLA は免疫反応の標的ですので、(D)に含まれるものと考えます。</p>
団体 B	376	<p>タイトル(E)純度・不純物・汚染混入物質：の「:」は不要ではないでしょうか。</p>	<p>ご指摘の通り修正します。</p>
団体 A	377-380	<p>「(E)純度」と「(A)製品の不均一性」の違いをご教示頂きたい。純度は、非細胞性不純物が分母に含まれるのか。</p>	<p>ご質問のような意図です。ただ、誤解を生じかねないので、「(A)製品の不均一性」を「(A)細胞集団の不均一性」に、「(E)純度・不純物・混入汚染物質」を「(E)不純物・混入汚染物質」に修正いたします。さらに、(E)の冒頭「目的細胞に関する純度プロファイル」を「製品の不純物・混入汚染物質プロファイル」に修正いたします。</p>
団体 B	381	<p>“差異が認められる”との記載ですが何をもって差異の有無を判断するのか不明瞭なように思えました。</p>	<p>この箇所は、目的外細胞の話と非細胞性不純物の話が混ざっていますので、細胞集団の不均一性にに関する項目 (343 行目の「可能性もある。」)の後ろ</p>

団体 C	390 新規汚染物	これは何を指しておられるでしょうか？	<p>に、「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有害な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。」を追加します。また、377-386 行目は、「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ります。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有害な影響がないことを確認するため非臨床試験の実施が必要になるかもしれない。」に修正します</p> <p>「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、」に修正します。</p> <p>ご指摘の通り修正します。</p>
団体 B	396	「判定するには通常は不適切」と考えられる。「不十分」の方が適切と思われま	
団体 C	396	「不十分」あるいは「不足している」の方が適切でしょうか。	「不十分」に修正します。
団体 C	400 台致	「適合」でしょうか。	「適合」に修正します。
団体 C	400	「これまでの製造実績データと比較して差を生じる傾向」という意味で間違いないでしょうか？あるいは「これまでの製造実績データに基づく解析結果により何らかの傾向を示す」という意味でしょうか？	「これまでの製造実績データと比較して差を生じる傾向」という意味です。「これまでの製造実績データに基づく解析結果により何らかの傾向を示す」ということではありません。

		後者の場合は、「これまでの製造実績データに基づく解析の結果、規則的な傾向を示す結果が得られた場合には…」の方が適切と思います。		
団体 B	414	「安定性」と「同等性／同質性」の考え方は同じでよいかわかり有効性、安全性を確保できる範囲内での変化は許容されることになるか確認させていただきたい。		その通りです。
団体 B	416	「上流の製造工程」の定義を明確にすべきではないか。参照元の Q5E における「上流工程」とは「細胞培養工程」であることが明確である。一方で、本指針案における「上流工程」とは、例えば「細胞選別精製工程以前」を指すのかどうか不明瞭であるため。		「当該目的細胞の上流の製造工程が変更されたものも含め、」を「目的細胞の製造工程が変更された際には、」に修正します。
団体 B	416	「安定性」の定義ですが、ここでいう「安定性」とは、細胞加工製品の保管中における経時的な安定性を意図するのか、(継代を含めた)遺伝的な安定性を意図するのか明記が必要かと考えます。		ここでは前者を指します。タイトルを「最終製品の品質の安定性」に修正します。
団体 A	422-423	「製造工程変更」に伴い、適宜実保存時間安定性試験を開始すべき」とあるが、変更後の安定性試験の結果が得られるまで、変更を完了できないことになるのか？加速、又は、苛酷試験で担保すべきなのか。		変更後の安定性に及ぼす影響を説明できないうちは、安定性についての同等性／同質性は示されません。ヒト細胞加工製品は多様なので、加速試験又は苛酷試験の適用可能性については製品ごとに規制当局とご相談ください。
団体 B	425	「輸送時や保存時の環境悪化を想定した範囲での」の削除を提案する。 同等性・同質性評価における安定性試験や加速・苛酷試験は変更前後の製品品質の違いを際立たせることにより検出しやすくすることが目的であり、特定の輸送条件や保管条件に限定する必要はないと思われるため。		「輸送時や保存時の環境悪化を想定した範囲での」を削除すると、加速・苛酷試験の条件の合理性が失われるので、削除せずそのままといたします。
団体 B	425	同等性/同質性評価のために、加速・苛酷試験実施が必要であるかは、個別に評価する必要があるように考えます。この点を追記する必要はないでしょうか。		「有用な手段となる。このようにして得られた結果は、」を「有用な手段となりうるので、その実施可能性と必要性を評価すること。これらの試験により得られた結果は、」に修正します。
団体 C	425	細胞加工製品の「加速及び苛酷試験」は、化学合成品の考え方と違う(細胞は生きているため限界がある)ことより、想定しづらく、具体的な試験の例を示していただきたく存じます。		「輸送時や保存時の環境悪化」を「輸送時や保存時の振動や温度などにおける環境悪化」に修正します。

団体 B	446	「各工程に関連する品質パラメータ」は、「品質特性」の方が適切ではないでしょうか。	ご指摘の通り修正します。
団体 C	448	「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パラメータへ与える影響について(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バリデーション・プロセス評価との関係で)慎重に検討することは極めて重要である。」の「バリデーション」について、日本向けのガイドラインなので「バリデーション」も加えてはいいでしょうか？ 即ち「バリデーション/バリファイケーション・プロセス評価」などに修正する事を意図しています。	「バリデーション・プロセス評価」を「工程の評価若しくはバリデーション又は製品のバリファイケーション結果」に修正します。
団体 B	460	「目的外有害細胞」、「製造工程由来非細胞性有害不純物」⇒「有害」を含まない用語とは差別化されているのでしょうか	無害な目的外細胞や不純物は、必ずしも除去しなければならぬものとは限らないので、ここでは特に有害となる細胞や不純物について述べています。
団体 B	460	「目的外有害細胞」、「製造工程由来非細胞性有害不純物」など、一般的でないと思われる用語は、新たに用語を定義するのではなく、「有害な目的外細胞」または単に、「製造工程由来不純物」とするのが望ましいと思います。※他箇所、同様	ご指摘の通り修正します。
団体 C	462-463	「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」→他家細胞のことを書かれているのであるように見受けられます、自家細胞もこの考え方でよいのでしょうか。自家他家での考え方を分けて記載するほうがわかりやすいと思います。	「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」の最後に、「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まか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。」を追加します。自己

			由来製品でのロット数も、このような考え方にに基づき設定することになります。
団体 B	468		「バリデーション試験」とはどのような試験でしょうか。
団体 C	477-480		このような場合には、当該変更工程を対象にした再評価（少なくとも再バリデーション）は不要なのではないでしょうか？ 変更後の照査等により、変更前後で傾向分析を行うなど変更後プロセスを評価することはケースバイケースで必要と思います。
団体 B	478		「性能」とはどのような意味で使用されていますでしょうか。
団体 C	478	影響が及ぶことがない	ここでの記載が軽微な変更を意図されたものであれば、「影響が及ぶことがない」と過去の製造ロットの経験や実績データ、技術的考察などから判断できる場合、の「性能」が適切でしょうか。
団体 B	487		念のため、「又は」の記載が適切かを再確認する方が良いのではないかと。 変更後に、「出発原料細胞」と「その他の原料もしくは材料」のどちらか一方だけを記載すればよい場合があるよう解釈される可能性はないか。
団体 C	487		「試薬」の追加が必要です。
団体 B	490		細胞バンク⇒セル・バンク に揃えてはいかがでしょうか。
団体 B	490		「製造終了時の目的細胞」とは何を指すのでしょうか。
			由來製品でのロット数も、このような考え方にに基づき設定することになります。
			「小規模でのプロセス評価・バリデーション試験・品質評価、」を「工程の小規模での評価又は小規模でのバリデーション、」に修正します。
			「通常・・・考えられる」を「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ぶことがないこと、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、工程の再評価・再バリデーション又は再バリデーションは不要と考えられる。」に修正します。
			「性能」を「性能（パフォーマンス）」に修正します。
			「通常・・・考えられる」を「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ぶことがないこと、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、工程の再評価・再バリデーション又は再バリデーションは不要と考えられる。」に修正します。
			間違いでした。
			「出発原料細胞又はその他の原料若しくは材料」を「出発原料細胞並びにその他の原料及び材料」に修正します。
			「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）」に修正します。
			当該部分を「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」に修正します。
			当該部分を「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」に修正します。

団体 B	490	CHO 細胞と異なり、細胞数が得られない、もしくは増殖しないことから、培養上清も必要ではないでしょうか。目的細胞だけを分別して評価するようにもとれるので、「細胞又は培養上清」との記載が適切と思われる。	当該部分を製造工程にセル・バンクが存在する場合に限定し、「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」に修正します。
団体 C	500-501	「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、製造工程の恒常性を立証する必要がある。」は、ヒト「自己」の細胞加工製品の時には「適切な数」との記載があるとはいえ、ロット数に制限がある場合が想定されます。この場合でも同じような考え方が適用されるか、記載方法には検討が必要かと思えます。	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」の最後に、「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まか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。」を追加します。自己由来製品でのロット数も、このような考え方にに基づき設定することになります。
団体 B	503-505	「対照併記した説明書」について、 (1)「説明書」とあるが、誰が、誰に対して説明することを意図しているかを明瞭にして頂きたい。 (2) 仮に、「製造販売業者の社内における変更を円滑に進めるため」の「説明書」であるならば、「…(略)…明確にわかるように、変更管理プロセスにおいて当該情報が適切に記録される必要がある」と「説明書」という表現ではなく、下線部のような現実の運用に即した記述を提案させていただきます。	(1)「誰が」については、「製造販売業者」と記載があります。「誰に対して」かは、確かに社内で活用されることとが想定されますが、必要に応じて規制当局に提示することもありません。 (2)「製造販売業者は」以降を「変更前と変更後の製造工程を要約し、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。」に修正します。
団体 C	504	「製造工程に係る情報」でしょうか。	「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」に修正します。
団体 B	505	「-説明書を作成する必要がある。」の説明書は、どういった位置づけの文書でしょうか。規制上で必須とされるもの	「製造販売業者は」以降を「変更前と変更後の製造工程を要約し、製造工程及び管理試験における変更内

団体 B	508	<p>でない場合は下線部にについて、「作成しておくのが望ましい」といった記載に留めてはどうかでしょうか。</p> <p>「2.4 開発段階における製造工程変更時の同等性／同質性」において、例えば初期開発段階においては、安全性に限定して影響が及ぼさないことを確認するなど、再生医療等製品に特化した記載の追記を検討いただけないでしょうか。</p>	<p>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。」に修正します。</p> <p>523 行目以降を「承認済み製品に対するものほど徹底した製造工程変更後の同等性／同質性評価が必要とはならない品質特性も多い。」と修正します。さらにこれに対する脚注として、「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ため、徹底した同等性／同質性評価に大きな意義があるとは限らない。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。」を追加します。</p>
団体 B	547	<p>一般的に第4相試験は承認された適応、用法・用量の範囲で行われるとの認識であった。念のため、同等性／同質性評価のために未承認(変更手続完了前)の再生医療・治験製品を第4相試験の中で治療的に投与することの可否を再確認する方が良いのではないか。</p>	<p>おっしゃる通り、第IV相試験は承認された適応、用法・用量の範囲内で行われます。第IV相試験では安全性(および有効性)が検証され、品質規格の妥当性に関する臨床知見も蓄積します。承認された製品の製法変更に伴う同等性／同質性の評価にはそうした知見も有用と考えられます。</p> <p>なお、同等性／同質性評価のために未承認(変更手続完了前)の細胞加工製品を第IV相試験の中で投与することは許されていません。</p>
団体 C	547 第 I -IV 相	<p>必要でしょうか？</p>	<p>削除します。</p>
団体 B	554	<p>「非細胞」は、「非細胞性」とするほうが適当ではないでしょうか(以降の記載も同様)。</p>	<p>ご指摘の通り修正します。</p>
団体 B	555	<p>「非細胞副成分」とはどのような意味で使用されていますでしょうか。</p>	<p>「添加物」に置換します。</p>
団体 B	560	<p>「バリデーション試験」とはどのような試験でしょうか。</p>	<p>「プロセス評価・バリデーション試験・品質評価」を「評価又はバリデーション」に修正します。</p>
団体 B	567	<p>参照元である Q5E において「不均一性」はタンパク質医薬品の翻訳後修飾や凝集体など目的物質自体のバリエーションが想定されると思われるが、細胞医薬品における「不</p>	<p>「不均一性」については、336 行目のタイトル(A) 製品の不均一性・複雑性を「(A) 細胞集団の不均一性・複雑性」に修正すると同様に、567-568 行目の「不均一性」を「細胞集団の不均一性」に修正します。</p>

		均一性」とはどのような特性を指すのかについて、説明が必要ではないか。		
団体 B	573	「宿主細胞」とは何を指すのでしょうか。		「患者(レシピアエント)の細胞」に置換します。
団体 C	573	「目的細胞や目的外細胞と宿主細胞」との相互作用の「宿主細胞」はヒト細胞製剤で使用されることあるのでしょうか？ 具体的な事例をご教示ください。		「患者(レシピアエント)の細胞」に置換します。
団体 C	575	「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不純物や非細胞副成分による免疫原性について同等性/同質性を検討する。」ですが、バイオ品(Q5E)の記載である「影響/結果」から変更されています。これは、他家細胞製剤で免疫抑制剤を併用する場合は、元々免疫反応を許容している事もあり、免疫反応も同等性/同質性の評価項目として考慮するという意図があるのでしょうか。		細胞加工製品中の細胞には目的細胞と目的外細胞と非細胞成分があり、相互作用が複雑なため、「影響/結果」だけでなくわかりにくくなります。なので、「相互作用」「免疫反応惹起」「免疫原性」に言い換えています。なお、Q5E でも省略はされていますが、「影響/結果」について同等性/同質性を考慮することは自明です。本文書ではわかりやすくするために省略せずに書き出しています。なお、「非細胞副成分」は「添加物」に修正します。
団体 B	577	前後の文脈を考慮し、下記の文言への差し替えを提案する。 「作用機序(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)」		ご提案のとおり、「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。」に修正します。
団体 B	577	「作用機序は多くの場合、未知である。」の「未知」とは、「臨床との効果についての関連性は明確に特定されない」という意図であれば、そのような記載の方が適切と思われます。		当該項目を「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。」に修正します。
団体 B	584	「非目的細胞」を「目的外細胞」に変更することを提案する。		ご提案のとおり、「目的外細胞」に修正します。
団体 B	584、588	用語集では「目的外細胞」との定義がありますが、「非目的細胞」はありません。この2か所のみ記載なので、「目的外細胞」に統一してはいいかがでしょうか。		ご提案の通り修正します。
団体 B	597-598	「製品の効力を裏付ける試験データ」とは、臨床試験データを意図するものであるか。 もし、非臨床・薬力学や品質試験結果を意図している場合、誤解を招く可能性を考慮し、表現を修正する方が良いのではないかと。		ご提案に従い、また製法変更が加えられるのは臨床試験前とは限りませんので、「製品の効力を裏付ける試験データ」を「製品の効力を裏付ける非臨床又は臨床試験データ」に修正します。
団体 C	600	臨床使用時における「体内動態又は体内分布」については局所投与又はシート移植等を除き、ヒトで示すことは通		2.5.1 項の冒頭に「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、

		<p>常困難です。一般的な表現ではない記載が望ましいと考えます。</p>	<p>各種の要素を考慮してケースバイケースで定められる。」とありますので、挙げられた試験が無理な製品については、実施を強要するものではありません。549行目の「要素には」の後に「例えば」を追記します。</p>
<p>団体 C</p>	<p>603</p>	<p>試験の種類。軟寒天法などの <i>in vitro</i> の造腫瘍試験などは、品質試験として捉えるべきか、あるいは前臨床試験の一部として捉えるべきか。</p>	<p>いずれにも捉えうるものと考えます。既存の <i>in vitro</i> 造腫瘍性関連試験の多くは、腫瘍形成リスクと関連するハザードとなる造腫瘍性細胞の検出を目的としています。これらを「不純物の検出」と捉えれば品質試験、「リスクが一定程度低減されていることの確認」と捉えれば非臨床試験との位置づけとなります。</p>
<p>団体 B</p>	<p>605-607</p>	<p>「体内動態試験、体内分布試験、臨床有効性試験、各種安全性試験、免疫原性試験、有効性・安全性に関する第IV相臨床試験などを含んでいる。」で、「など」に含まれるかもしれないが、「非臨床有効性試験」も記載した方が良く考えます。</p>	<p>「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相臨床試験も含む)などを含んでいる。」に修正します。</p>
<p>団体 B</p>	<p>605</p>	<p>試験の種類として非臨床試験と臨床試験を列挙されておりますが、有効性については臨床有効性試験という記載のみになっており、臨床試験についてはこの他、IV相の試験のみ記載となっております。544 からの記載では非臨床試験や臨床試験についてはケースバイケースで定める記載になっているため、この部分の記載は以下のように幅広い記載の方が実態に即してはいないでしょうか？</p> <p>例) 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、薬理試験、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。</p>	<p>「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相臨床試験も含む)などを含んでいる。」に修正します。</p>
<p>団体 C</p>	<p>605-607</p>	<p>読みにくいので、文章を「非臨床試験」と「臨床試験」に分けて記載願います。</p>	<p>「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、</p>

			臨床試験(有効性・安全性に関するIV相臨床試験も含む)などを含んでいる。」に修正します。 「(製造販売後臨床試験)」を追加します。
団体 C	606-607 第IV相	「市販後」の方が適切でしょうか	おっしゃる通り、第IV相試験は承認された適応、用法・用量の範囲内で行われます。第IV相試験では安全性(および有効性)が検証され、品質規格の妥当性に関する臨床知見も蓄積します。承認された製品の製法変更に伴う同等性/同質性の評価にはそうした知見も有用と考えられます。 なお、同等性/同質性評価のために未承認(変更手続き完了前)の細胞加工製品を第IV相試験の中で投与することは許されていません。
団体 B	607	一般的に第4相試験は承認された適応、用法・用量の範囲内で行われるとの認識であった。念のため、同等性/同質性評価のために未承認(変更手続き完了前)の再生医療・治療製品を第4相試験の中で治療的に投与することの可否を再確認する方が良いのではないか。	
団体 B	625	自家の場合もありますし、定義に「免疫原性を含む」を明記する必要があるでしょうか？	ご指摘に従い、「免疫原性を含む」を削除します。
団体 B	626	参照元である Q5E において「不均一性」はタンパク質医薬品の翻訳後修飾や凝集体など目的物質自体のバリエーションが想定されると思われるが、細胞医薬品における「不均一性」とはどのような特性を想定しているのか、説明が必要ではないか。	「不均一」を「集団として不均一」に修正します。
団体 B	628	「非臨床試験や臨床試験のデータにも基づき」は、「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」を補うと適切と思われまます。また、判断の考え方や方針について Q&A 等で補足いただければと存じます。	ご提案に従い「必要に応じて実施される」を挿入します。 判断の考え方については、196 行目からの段落に書かれていきますので、改めて Q&A で示す必要はないと考えます。
団体 B	629	「場合が多いと想定される」を「場合がある」への変更を提案する。	ご提案の通り、「場合がある」に修正します。
団体 B	632	用語の定義を既存のガイダンスと合わせるべきと考える。ハザードとは、「危害の潜在的な原因」(ICH Q9)である。他方、リスクとは「危害の発生の確率とそれが発生したときの重大性の組み合わせ」(ICH Q9)である。Q9 の用語定義からは、「リスクの潜在的な原因」という説明はハザードの定義としては意味が通らないため。	「ハザード」「リスク」の定義を ICH Q9 に揃えます。

<p>団体 B</p>	<p>632</p>	<p>用語定義以外の文章(現時点で-)については、Q9のハザード・リスクの定義に基づき 202-209 行へのコメントで変更案を提案した。</p>	<p>「ハザード」「リスク」の定義を ICH Q9 に揃えます。また、202-209 行目については以下の修正を行います：</p> <p>203 行目の「危害要因(ハザード)及びそれに伴うリスクが、技術的に可能かつ科学的に合理的な範囲で漏れなく同定されえたりを「危害要因(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えたり」に修正します。</p> <p>205 行目「不明瞭なハザード」を「不明瞭な潜在的ハザード」に修正します。</p> <p>206 行目「完全には同定しきれない場合」を「in vitro では解析・評価できない場合」に修正します。</p>
<p>団体 B</p>	<p>642-644</p>	<p>「必須品質特性」という用語自体の削除見直しを要望する。</p> <p>「重要品質特性：CQA」との違いが不明確である一方で、先端医療分野の製品開発においても pCQA/CQA を考慮するアプローチは既に一般的であり、日本でのみ独自の要求事項として別途改めて「必須品質特性」が設定される場合、混乱が生じる可能性がある。用語自体を「重要品質特性」に置換し、定義も CQA に統一することを提案する。</p> <p>000205384.pdf (pmda.go.jp)</p> <p>ARM-USP-Comparability-Workshop-Final-Report-vFinal-11jul19.pdf (alliancerm.org)</p> <p>Question and Answers. Comparability considerations for Advanced Therapy Medical Products (ATMP) (europa.eu)</p>	<p>WG のドラフトの段階では、用語は「必須品質特性」のままです。取上げて問題提起のために「重要品質特性」から「必須品質特性」に変えてあります。AMED の科学研究課題の一環として組織されている WG としては、“critical quality attribute”を「重要品質特性」と和訳することは、“critical”の意味が伝わらず適切でないという考えであり、「重要」と訳すことで、むしろ時が経つにつれて日本の企業・規制当局の考え方が欧米の概念と離れたものになってしまふことを懸念します。また、薬食審査発第 0628 第 1 号平成 22 年 6 月 28 日別添(ICH Q8 日本語版)の CQA の定義「物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質のうち、目的とする製品の品質を保証するために、適切な限度内、範囲内、分布内にあるべき特性又は性質」は、「品質」と「有効性・安全性」との関係性が示されていない点で医薬向けに定義として不十分・不親切だと WG は考えます。</p> <p>行政指針として発出する場合には、定義を薬食審査発第 0628 第 1 号に揃えるかどうかは規制当局の判断です。</p>
<p>団体 B</p>	<p>642</p>	<p>(必須品質特性について)</p> <p>有効性・安全性担保において必須である品質特性とは、例えば規格及び試験方法で評価する品質特性のすべて又は一部であるとの理解でよいでしょうか。規格及び試験方</p>	<p>おっしゃる通り、必須品質特性のすべて又は一部が規格及び試験方法で評価する品質特性となります。別の必須品質特性が適切な範囲にあることによって適切な範囲にあることが合理的に説明可能な必須品質</p>

<p>団体 B</p>	<p>法に設定しない品質特性を「必須品質特性」とするケースが想定される場合は、事例を示していただきたい。</p> <p>「必須品質特性」について、既存の重要品質特性の言葉以上に必須品質特性を使うことについて、必須品質特性と重要品質特性の関係を明確にしていきたい。技術的な観点から実施できる程度感の違いを踏まえたものであっても、基本のコンセプトが同じであれば重要品質特性の言葉を使用することが適切と思われれます。</p>	<p>特性については規格及び試験方法に設定する必要はありません。</p> <p>敢えてコミュニケーションの問題提起のために「重要品質特性」を「必須品質特性」に言い換えています。</p> <p>AMEDの科学研究課題の一環として組織されているWGとしては、“critical quality attribute”を「重要品質特性」と和訳することは、“critical”の意味が伝わらず適切でないという考えであり、「重要」と訳すことで、むしろ時が経つにつれて日本の企業・規制当局の考え方が欧米の概念と離れたものになってしまふことを懸念します。また、薬食審査第0628第1号平成22年6月28日別添 (ICH Q8日本語版)のCQAの定義「物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質のうち、目的とする製品の品質を保証するために、適切な限度内、範囲内、分布内にあるべき特性又は性質」は、「品質」と「有効性・安全性」との関係性が示されていない点で医薬向けの定義として不十分・不親切だとWGは考えます。</p> <p>行政指針として発出する場合には、定義を薬食審査発第0628第1号に揃えるかどうかは規制当局の判断です。</p>
<p>642</p>	<p>「必須品質特性」が定義されています。この定義は他国のガイドラインとすりあわせられた定義となっているのでしょうか？「必須」とありますが、英語で標記するなら「essential」ではなく「critical」になりますでしょうか。目にしたことのない新しい文言でした。「重要品質特性」としていいないので確認のためにコメントいたします。</p>	<p>敢えてコミュニケーションの問題提起のために「重要品質特性」を「必須品質特性」に言い換えています。</p> <p>AMEDの科学研究課題の一環として組織されているWGとしては、“critical quality attribute”を「重要品質特性」と和訳することは、“critical”の意味が伝わらず適切でないという考えであり、「重要」と訳すことで、むしろ時が経つにつれて日本の企業・規制当局の考え方が欧米の概念と離れたものになってしまふことを懸念します。また、薬食審査第0628第1号平成22年6月28日別添 (ICH Q8日本語版)のCQAの定義「物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質のうち、目的とする製品の品質を保証するために、適切な限度内、範囲内、分布内にあるべき特性又は性質」は、「品質」と「有効性・安全性」との関係性が示されていない点で医薬向けの定義として不十分・不親切だとWGは考えます。</p>
<p>642</p>	<p>「必須品質特性」が定義されています。この定義は他国のガイドラインとすりあわせられた定義となっているのでしょうか？「必須」とありますが、英語で標記するなら「essential」ではなく「critical」になりますでしょうか。目にしたことのない新しい文言でした。「重要品質特性」としていいないので確認のためにコメントいたします。</p>	<p>敢えてコミュニケーションの問題提起のために「重要品質特性」を「必須品質特性」に言い換えています。</p> <p>AMEDの科学研究課題の一環として組織されているWGとしては、“critical quality attribute”を「重要品質特性」と和訳することは、“critical”の意味が伝わらず適切でないという考えであり、「重要」と訳すことで、むしろ時が経つにつれて日本の企業・規制当局の考え方が欧米の概念と離れたものになってしまふことを懸念します。また、薬食審査第0628第1号平成22年6月28日別添 (ICH Q8日本語版)のCQAの定義「物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質のうち、目的とする製品の品質を保証するために、適切な限度内、範囲内、分布内にあるべき特性又は性質」は、「品質」と「有効性・安全性」との関係性が示されていない点で医薬向けの定義として不十分・不親切だとWGは考えます。</p>

団体 C	642	「重要品質特性」との差分について説明があると理解を助けられると思います。	行政指針として発出する場合に、定義を薬食審査発第0628 第1号に揃えるかどうかは規制当局の判断です。 敢えてコミュニケーションの問題提起のために「重要品質特性」を「必須品質特性」に言い換えています。定義は「3.0 用語集」に記載済みです。 AMED の科学研究課題の一環として組織されているWG としては、“critical quality attribute”を「重要品質特性」と和訳することは、“critical”の意味が伝わらず適切でないという考えであり、「重要」と訳すことで、時間が経つにつれて日本の企業・規制当局の考え方が欧米の概念と離れたものになってしまふことを懸念します。また、薬食審査発第0628 第1号平成22年6月28日別添(ICH Q8 日本語版)のCQAの定義「物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質のうち、目的とする製品の品質を保証するために、適切な限度内、範囲内、分布内にあるべき特性又は性質」は、「品質」と「有効性・安全性」との関係性が示されていない点で医薬向けの定義として不十分・不親切だとWGは考えます。 行政指針として発出する場合に、定義を薬食審査発第0628 第1号に揃えるかどうかは規制当局の判断です。
団体 B	643	「有効性若しくは安全性並びにこれらを担保する」とあるが、有効性と安全性のいずれか片方又は両方を指す意図ならば、「有効性又は／及び安全性を担保する」としてはどうか。	一般に「若しくは」や「又は」は和集合を示し、積集合も包含することを意味しますので、「／及び」を追加する必要はないと考えます。なお「有効性 or 安全性」and 「製品品質」であって「有効性」or「安全性 and 製品品質」ではないことを示すために、「又は」より下位の「若しくは」と「及び」より上位の「並びに」を用いています。
団体 B	647	「必須品質特性」について152行に「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、本来の必須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。」とあり、その他にも「必須品質特性を完全に網羅できていないとは限らない」とされている。これらを踏まえ、用語集に	ご提案を若干変更し、「ただし、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。」を追加します。

		示される「必須品質特性」を以下のように変更(下線部追加)してはどうでしょうか。 「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。」⇒「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、一部はその時点の技術で測定可能でない可能性がある。」	
団体 B	648	「同一性」が何を指しているか不明瞭です。	「同一性(アイデンティティ)」に修正します。
団体 B	651	「製造工程中の細胞上清のパラメータ」を削除してはどうか。	「代謝物や分泌物まで「細胞自体の属性」と解釈すれば「製造工程中の細胞上清のパラメータ」を削除しても構いませんが、そうとは解釈されない可能性もありますので、念のため特記しておいた方がよいと考えます。
団体 C	655-662	細胞の代謝物や分泌物のみ、測定サンプルが指定されている意図が十分理解できないための提案。	エンドレスな目的外細胞の特性解析を避けるための記述です。
団体 B	658	「目的外細胞」の項では「ハザードとならない目的外細胞は不純物とはならない」と明記されているのは好ましい。「ハザードとならない目的外細胞は不純物とはならない」について、ハザードになるか不明の場合は、不純物と考えるべきか？また、保存中の変化によってハザードとなる細胞が出現する可能性はどこまで確認しておくべきか確認させていただきます。	「ハザードとなるか不明の目的外細胞」が存在する場合合には、改めて当該細胞の特性を解析した上で、ハザードか否かを判断する必要があります。保存の期間・条件については、ハザードとなる細胞が出現する可能性がないと判断できる範囲内で設定することになります。
団体 B	669	参考文献にICH Q9を追加してはどうか。	ご提案の通り、ICH Q9を追加します。
団体 B	705	他個所に合わせると、「令和元年6月27日」の後に「,」が必要と考えます。	ご指摘の通り修正します。
団体 C	707 Q&A 118 1.4 一般原則	(A)では、「製品の類似性が高く」とあり、製品の品質特性の分析、比較が求められていると解釈できます。一方で、「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」は製造関連物質の品質特性の分析、比較結果をもって、製品の品質特性に影響を与えないことを十分説明できるケースもあるかと思えます。です。で、当該例は、211-213行目「ただし、諸知見にもとづき、当該要素(出発原料細胞、製造関連物質及び中間製品の品質、並びに製造工程)の特性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明確に説明できるものについてはこのかぎりではない。」により当りてはまるものと考え	213行目の「このかぎりではない」の後に「(1.4.1 一般原則 (A)に該当)」を追記します。

団体 C	707 Q&A 125 一般原則 なお、改めて-	えます。 合理性の判断は申請者が実施すべきものであり、例示としてもこの記載は特に必要ではないと思われませんがいかがでしょうか？	同等性／同質性の評価に囚われすぎて、より効率的・合理的な開発を進める機会を逸する可能性を考慮して記載したものであり、特に製品開発の経験が少ないアカデミアの開発者などに対しては必要だと考えます。
団体 C	707 Q&A 136 1.4 一般原則	更新とは、ヒト細胞に遺伝子を導入するところから再度樹立し直すことを指しているでしょうか？ あるいは、シードバンクのような遺伝子導入済みの細胞は共通で、そこから細胞継代を行い、マスター・セル・バンクを再度、同じ条件で調製する(総増殖回数は更新前のバンクと同一となる条件で)ことを指しているのでしょうか？	いずれの場合も当てはまる可能性がありますが。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必須品質特性すべてを完全に網羅・同定できていないとは限りません。従って、マスター・セル・バンクを再度同じ条件で調製したことのみを根拠として、最終製品の有効性及び安全性の同等性／同質性を示したと主張することは現時点では困難です(「1.4.2 基本的考え方」参照)。
団体 B	707 Q&A 152 回答	「本来の必須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。いずれにせよ、「の箇所ですが、現時点で経験が乏しいなら、これと言えるのかも現時点で不明であると想像されますので、削除することが適切ではないでしょうか。」	経験が乏しくても、従来の医薬品と比較した場合の細胞の複雑さを考えれば、「本来の必須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」ことは確かだと考えます。 ただ、原文の「大半である」との表現は、経験に基づいて確認したことであるとの解釈を生む可能性がありまですので、「大半である可能性が高い」に修正します。
団体 B	707 Q&A 198,204	「技術的に可能かつ科学的に合理的な範囲で」同定すべきということである。」について、科学技術の進展に合わせて可能な範囲は変わりますので、現時点での科学的水準という点には触れていただきたいと思えます。	「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的な範囲で」に修正します。
団体 B	全般	具体性にかけており、実施に際しては、各社ごとの解釈に依存し、結論として運用が大きく異なる事で容易に想像が付きません。このあたりが業界団体の定期mtg等の継続的なフォローが必要と考えます。原文からの訳の問題のように思いますが、「可能かも」といった表現が散見されており、判断に困ると内容であること、またその一方で、品質、安定性といった所謂 in vitro のデータと非臨床と臨床のデータの関係性をしっかり紐づけていく事が必要で、製法変更	ヒト細胞加工製品の品質・有効性・安全性確保の考え方の原則は、製品ごとのリスクベースアプローチです。その点を示すために1.11に、「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、

		<p>に際しては、概念や社会的にみて評価方法がハーモナイズされるまでは、少なくとも同等性を言及するには、非臨床研究にサポート受ける必要があると考えます。</p>	<p>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、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、リスクアセスメントを行い、ケースバイケースで柔軟に対応する、すなわちリスクベースアプローチを探ることが必要である。」を追加します。</p>
<p>団体 B</p>	<p>全般</p>	<p>本指針(案)は、遺伝子組換えたん白質を対象とする ICH Q5E をベースにしているの見受けられますが、大規模な製造設備によりロット生産を繰り返すことができる遺伝子組換えたん白質と異なり、ヒト細胞加工製品では、原料細胞の入手困難性等の理由により、変更にあたって質・量とも十分なデータ収集や多数回のロット生産が現実的にはできないことがあることが予想されます。そのような場合には、当局と相談の上、柔軟に対応できる旨、追記いただきたいと思います。</p>	<p>「1.3.2 適用対象製剤の特徴」の第一段落の末尾に「個別製剤の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価における特性解析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。」を追加します。</p>
<p>団体 B</p>	<p>全般</p>	<p>「製造工程」と「製法」が混在しているが、使い分けしていない場合は「製造工程」に統一してはどうでしょうか。</p>	<p>ご提案の通り、「製造工程」に統一いたします。</p>
<p>団体 B</p>	<p>全般</p>	<p>「工程管理」と「工程内管理」が混在しているが、使い分けしていない場合は「工程内管理」に統一してはどうでしょうか。</p>	<p>ご提案の通り、「工程内管理」に統一いたします。</p>
<p>団体 C</p>	<p>全般</p>	<p>ヒト細胞加工製品を動物(あるいは動物モデル)で評価することには限界があります。その旨を、例えば緒言で明記すべきだと考えます。</p>	<p>「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」の最後から2つ目の段落の脚注として、「(なお、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 3Rs (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、動物を使用しない方法あるいは臨床データの活用による評価の代替の可能性を改めて考慮すべきである)」と追記します。</p>
<p>団体 C</p>	<p>全般</p>	<p>最近のガイドラインでは、動物実験の 3R についての記載が必須です (ICH-S の GL を参照→例 :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</p>	<p>「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」の最後から2つ目の段落の脚注として、「(なお、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</p>

		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を考慮すべきである。）	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 3Rs (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改めて考慮すべきである」と追記します。
団体 C	全般	「非臨床試験」が何を示しているのか理解できません。品質特性試験以外の in vitro 又は in vivo 試験を示しているようにも読めますが、記載箇所によっては in vivo 試験のみを想定しているような記載になっています。開発段階を意図しているときは、「前臨床」という表現です。 「2.5.2 試験の種類」では、臨床試験も含めた記載になっているため、混乱します。 「3.0 用語集」に「非臨床試験」と「臨床試験」の定義と例示を記載するとともに、各章の記載についても、「効力又は性能を裏付ける試験」「体内動態に関する試験」「非臨床安全性試験」のように、表現を見直した方がよいと考えます。 「改める」の表現が見えますが、「新規」「追加」の表現に統一する方がよいと考えます。 (記載整備)	「2.5.2 試験の種類」の冒頭を「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相臨床試験も含む)などを含んでいる。」と修正します。 本指針は製造販売承認後の製造工程変更も対象としています(1.3 適用対象)ので、「非臨床」との表現のままにいたします。 なお、「非臨床試験」「臨床試験」等の意味は自明なので、用語集に取り上げる必要はないと考えます。
団体 C	全般	「改める」の表現が見えますが、「新規」「追加」の表現に統一する方がよいと考えます。 (記載整備)	誤解は生じないと考えますし、「新規」「追加」の表現が適さない箇所もありますので、そのままいたします。
団体 C	全般	ICHQ5e の生物薬品のガイドラインから引用されている内容とオリジナルで追加されている内容について、全体として整合しているのかが読み取りづらい印象があります。再度確認したほうが良いと思われました。	確かに、ICH Q5E からの引用部分のうち、従来の生物薬品には当てはまるがヒト細胞加工製品には明らかに当てはまらないような記載が所々に残っていました。そのような記載は気が付く限り修正します。
団体 C	全般	製造販売業者に限定したガイドラインである意味は？ 開発初期段階(メインプレーヤーであるアカデミア)が知っておくべき内容と考えます。	「1.3.1 適用対象製品」の(B)の「製造販売業者」の後に「(又は製造販売承認を目指す単一の開発者)」を追加します。
団体 C	全般	製造変更の内容によっては、開発(治験)Phase が進むにつれ、実質不可能であると考ええます。 資材関連の変更は、変更前後の培養細胞を比較し同等性・同質性をうたえたいと思いますが、原料・培地等の変更は大きく細胞に影響を及ぼすことが想定され、前臨床から	臨床で患者に投与されるモノとしてのヒト細胞加工製品の製造工程変更前後の品質の同等性/同一性の原則的な考え方は、患者保護の観点から、緩和すべきものではありません。一方、現実として、評価のために必要十分な細胞の品質特性を現時点の科学技術で把握できるとは限らないというギャップがあります。本指

<p>団体 C</p>	<p>全般</p>	<p>のやり直しが求められるのが実際でしょう。従って「現実的には変更不可」と判断に至るものと思います。 変更内容ごとの対応策、例えば培養容器の変更であればどのようなデータを取れば良いとすか、培地であるならばここまででのデータが必要など、具体的な指標を示して頂けると、受け手側の理解が深まると思います。 日本語が冗長で読みづらく、同じような内容が重複している部分があるので、簡潔な記載をお願いしたい</p>	<p>針は、そうした現実の中で、いかにすれば同等性／同一性を説明して前に進むことができるかを考えるために作成されています。具体的にどういったデータを取れば良いとすかといった個別の要素に関する解答は製品ごとに判断する必要があり、一般論はなかなか困難です。</p>
<p>団体 C</p>	<p>全般</p>	<p>ICHQ5E を細胞加工製品の領域に置き換えた GL(案)になっていることは確認しました。 今回の細胞加工製品では製品の特性(複合的な有効性の発現)などから ICHQ5E で述べられているバイオ医薬品の同等性／同質性評価 GL 以上により具体的に事例を「例えば」以降に記載することで、漠然とした GL ではなく、より有用な GL として進化させていく必要があると考えます。</p>	<p>誤解を招かぬように記載することを優先せざるを得ない箇所が多いので、具体的な改善案をいただかないと残念ながら十分な検討と対応が困難です。勿論、他の多くの方々のご提案を取り入れつつ改善は務めます。 具体的にどういったデータを取れば良いとすかといった個別の要素に関する解答は製品ごとに判断する必要がありますがあり、またステークホルダーのコミュニケーションにおける経験の蓄積も少ないので、一般論は現時点ではなかなか困難です。</p>
<p>団体 C</p>	<p>全般</p>	<p>本 GL(案)では、ヒト「自己」、ヒト「同種」由来の細胞の何れもがこの GL で対象とされていますが、すべて同じ目線で評価が可能かどうか、その検討の必要性や項建について今今後確認して GL(案)作成に当たることが必要かと思えます。</p>	<p>自己由来製品については、「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」の末尾に「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、濃縮やシフト化など最低限の加工を施して患者に供する製品では、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。」との記載を追加します。</p>

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(案)

Ver. 2.0

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、安全性に対して有害な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権限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応などが挙げられる。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有害な影響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⁴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⁵に伴う評価に際して有用と考えられる(本文書「参考文献」の項に代表例を示す)。本文書は、主にICH Q9Eガイドライン⁶「生物製品(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」ともなす同等性／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アチを行う際に必要な指針を提供するものである。

40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89

脚注:
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委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(ハメラータ、及び製品の品質に影響を及ぼす可能性のある構造及び設備をも含むものとする。
⁴ 製品の品質の改善が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であっても、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た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又は製造販売承認を目指す単一の開発者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、必須品質特性(13.0 用語集「参照)を体系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た高度に精製されることにより製造される生物製品(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十分な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。個別製品の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価における特性解析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。

脚注:

140 * 本文書は各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
141 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
142 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。臨床に使用する製
143 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
144 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。

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

145 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
146 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
147 集・評価し、当該の製造工程変更によって最終製品に有害な影響が及ぶか否かを検討する必
148 要がある。

149 「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
150 うことを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
151 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影響を及ぼさないであ
152 ることが十分に保証できることを意味する。

153 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
154 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
155 め合わせて、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
156 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、
157 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
158 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
159 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
160 (第IV相臨床試験における評価を含む)を組み合わせて同等性/同質性に関する評価作業を
161 実施することが適切であろう。

162 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
163 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
164 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
165 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
166 分に保証できること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
167 品の品質に関するデータを収集する。そして、得られたすべてのデータ、例えば、ルーチンの口
168 ット分析、工程内管理試験、製造工程のペリフェラショナル・プロセス/リベリオン・プロセス評
169 価のデータ、製品の品質評価、特性解析、さらに適宜、安定性データなどを総合評価
170 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
171 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
172 質性の判定根拠となる必須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
173 の重大性により優先度を定めおくことが有用である。なお、この際の品質の評価は常に、最
174 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。

175 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場合、結果を得て対応することに
176 なる：

- 177 (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
178 科学的に合理性のある範囲と比較した結果、製造工程変更前及び変更後の製

140 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確保するために必須
141 の品質特性(必須品質特性)に影響を及ぼさない、すなわち同等/同質である
142 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。このような結論に
143 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。

144 (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
145 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
146 及び関連する情報並びにデータに基づき、有効性や安全性に有害な影響を及
147 ぼさないと考えられる場合には、変更前後の製品は同等/同質であるとすることが
148 できる。

149 (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
150 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
151 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
152 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。

153 (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
154 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
155 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、
156 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、
157 同等性/同質性評価のための一定程度の非臨床試験や臨床試験の実施を検討
158 すべきである。

159 (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
160 すと強く疑われる場合は、類似性が高いとはいえず、同等/同質と判断されない。

161 脚注：
162 「一定程度の範囲」とは、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、
163 想定できておらず重大なリスクとの関係づけが不明確が存在することが判明した場合や、ヒトでの重
164 大なリスクに明確に関連づけられるハザードが完全に管理しきれないことが判明した場合には、
165 製造工程変更後に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の実施を検討
166 する必要がある。

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

167 低分子医薬品やICH Q5Eが対象とするバイオテック/ロジック応用医薬品とは異なり、ヒト細胞加
168 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・提示すること
169 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
170 形状の変化(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
171 の放出)などを検討することが不可避である。

172 従って、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、
173 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必須品質特性すべてを
174 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、
175 どのよう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
176 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
177 る。例えば、ある同一の細胞の培養に際して、製造所を変更した際やスケールアップをした際
178 に、技術的に測定可能ないくつも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
179 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

190 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
191 り、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
192 ない。上の2つの例のようケースの場合、それまでに関連する知見として得られている非臨
193 床・臨床データを参考に評価する。知見の蓄積が不十分な場合には、変更後の製品を用い、
194 *in vivo* 非臨床試験を含む評価の実施も検討すること(なお、この場合の最小必要な試験に
195 ついては、製品ごとのリスクアセスメントにより判断) せず、合理的な評価法を工
196 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ことは
197 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できる十分な評価データが必要
198 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
199 用いて、適切かつ合理的な範囲の非臨床試験を含む一連の評価が必要となる。

200 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
201 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
202 できて、はじめに細胞株やセル・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
203 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
204 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
205 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
206 験の結果の同等性/同質性を論ずることができないとは限らない。原料細胞株やセル・バンクは
207 不均一な細胞の集団であり、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
208 限界もあり、亜細胞や類似亜細胞グループ(クラスター)の分布、存在比、さらには加工に対す
209 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
210 するために関連づけられる必須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
211 る。例えば、細胞生物学の分野で間葉系幹細胞がドナー、採取部位、最小限の処理法の違い
212 に依存した異なる不均一な細胞集団であるばかりが、そのメーカーとして広く用いられる
213 種々のCD抗原の発現量は、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
214 細胞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指標に
215 はならないことが知られている。ヒトIPS/iES細胞株は株ごとに不均一な細胞の集団として品
216 質的、細胞生物学的に差異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
217 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
218 更し、新原料細胞の妥当性をその品質特性と臨床上の有効性、安全性とを関係つけて評価す
219 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
220 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、安全性およびこれらの再現性
221 を担保するための品質特性が不足している場合には、新たな品質特性を探索し、その測定法
222 を開発することが望まれる。出発原料細胞段階での変更の際には、新旧原料細胞の特性比較
223 検討をより徹底して実施し、有用な情報を得るとは、目標とする最終製品の同等性・同質性
224 評価に資するための重要な方策・要素である。

225 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品質は、
226 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ころにおいて、それを物質的に
227 保証するための原料、中間製品及び最終製品の品質特性であり、製品製造の恒常性である。従
228 って、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
229 性は必ずしも細胞の属性⁷だけであるとは限らず、製造工程中の細胞上清中の成分析値や構
230 造形態(例えば、熱凝固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
231 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。

232 出発原料細胞、製造関連物質(ancillary materials)、中間製品の品質特性や製造工程は、最終
233 製品の有効性・安全性にかかわる品質特性をもたらす。最終製品の品質を保証するための要
234 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
235 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「覆合

239 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
240 る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
241 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
242 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
243 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關して、有
244 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
245 のみである。

246 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ついての同等性/同質
247 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
248 学的に合理的な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
249 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*
250 *vitro*試験のみで評価することが困難であれば、動物モデルやヒトへの適用等を適宜活用する。
251 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
252 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
253 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・存在
254 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
255 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。想定できもヒトでの重大なリ
256 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
257 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
258 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
259 を観察することを検討する。つまり、リスクを軽減するハザードの存在が少なくとも動物レベルで
260 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。

261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287

ただし、諸知見にもとづき、当該要素(出発原料細胞、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⁷と説明できるものにつ
いては、このかぎりではない(4.1.1一般原則の想定結果(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、漂
白やオートクレーブなど最終限の加工を施して患者に供する製品では、製造工程の変更に伴う変
化よりも、患者の個体差の加工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
きの大き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る場
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、安全性に置く影響を及
ぼさぬことを示す必要性に変わりはない。また、自己由来製剤の場合、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。

7 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用
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3Rs(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。

20 指針

2.1 同等性/同質性評価作業に関する留意事項

288 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
 289 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、品質特性の変化を
 290 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。偶然的に複数の製造段階での目的
 291 細胞や製品の評価が必要な場合もある。例えば、全ての製造工程変更が目的細胞の製造工程
 292 においてのみで済んだ場合であっても、その変更によって最終製品の品質特性等に影響を及
 293 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
 294 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／
 295 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
 296 るかもしれないが、適切な *in vitro* 評価試験を設定できない場合には、非臨床あるいは臨
 297 床上の同等性／同質性評価リング試験が必要となる可能性がある。変更前後の同等性
 298 /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：

299 (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
 300 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
 301 関連物質などに関する知見の程度を考慮する。

302 (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
 303 結果

304 (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
 305 性と有効性及び安全性との関係

306 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
 307 評価すること：

308 (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
 309 ータ

310 (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
 311 細胞、最終製品など)の分析結果(目的細胞の及びハザードとなりうる目的外細
 312 胞の量における差異の可能性)

313 (c) 製造の恒常性を証明するために用いたロット

314 (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差
 315 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
 316 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
 317 ひ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。

318 (e) 当該細胞や分泌因子の変質・変性状況により製品間の差異の可能性に関する情
 319 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、
 320 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
 321 異の可能性)

322 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：

323 (a) 当該最終製品の製造工程変更の有効性・安全性・品質への影響を理解するための
 324 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実験的
 325 必要性

337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385

(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
 該変更が下位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的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に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
 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、種数の分析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かなっていない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
 加する必要がある。つまり、工程変更(例えば、原料や材料の変更、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な影響が既存の方法
 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法に鑑る方法を用いるのが適当であろう。

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り。力価試験の限界(例えば、ばらつきの大さき)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にもある。(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」)

複雑で動的特性を有するヒト細胞加工製品の製造工程が変更された場合、それらの方面を評価するようにより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ことが必要である。

(C) 潜在的な必須品質特性

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説明されていない場合、すなわち製品の品質特性に必須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運用する必要がある。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有害な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、検討する必要がある。

2.2.3 規格及び試験方法

特性解析試験においては、必ずしもバリデーション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 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が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、改めて既存の必須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・同定や活用方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必須品質特性の関係の理解、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となる場合もある。例えば、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種の存在量又は目的外細胞種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。新規目的外細胞種が検出された場合、可能な範囲でこれらの特性を明らかにし、安全性に有害な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(ポテンシー)

力価試験(ポテンシーアッセイ)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、

386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435

486 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、むしろ日常的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。490 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が得られた場合は、試験の変更、494 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495 前除、又は新たな試験の場合、関連する試験の必要性はなくなる。一方、規格値・適否判定基準を上げることは、正当な根拠がない限り一般に不適当と考えられる。製造工程変更後に497 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、499 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、500 すなわち、バリデートされた製造工程、特性解析試験、ロット分析データ、安定性データ、非501 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

502 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ず可能なものは、製造工程変更の際には、製品の安定性を評価するべきである。506 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、508 適宜実保存時間・温度での安定性試験を開始すべきである。

509 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。その実施可能性と必要性を評価すること。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ると考えられる。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。

523 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 Q9C 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

530 基準を満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、532 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、533 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。

536 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について(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工程の評価、バリデーション又はペリフィケーション)結果との関係で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、540 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う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なければならぬ場合にも、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。

541 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、変更後の工程が有意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)を適切に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。

549 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ペ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關係する情報に限るのである。

564 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評価、バリデーション又はペリフィケーション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(パフォーマンス)に影響が及ぶことがないこと、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、工程の再評価・再バリデーション又は再ペリフィケーション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、それを受けたバリデーション又はペリフィケーションを行うのが適切であろう。

576 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:

- 580 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
- 583 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

585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612

- 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製造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／同質性評価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では、承認済み製品に対するものほど徹底した製造工程変更前後の同等性／同質性評価が必要とされない品質特性も多い。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い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、試験方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ぬ。

脚注：
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ため、徹底した同等性／同質性評価に大きな意義があるとは限らない。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

635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683

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(1.2.2 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評価、バリテーション又はベリフィケーションの結果
- 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種類: 理化学的試験や生物学的性質に関する*in vitro*/*n 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類の

- 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

684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733

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なんらかの影響の結果としてのリスクは、短期間の投与に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非臨床試験**（**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**これらの細胞若しくは製品の構造**に組み込まれる物質」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た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**、あるいは有効性に有害な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、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。

734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782

ハザード

危害の潜在的な原因 (ICH Q9, ISO/IEC Guide 51)。現時点で既にヒトにおける危害の原因となることが証明されているハザード、及びヒトにおける危害の原因となることは証明されていないが動物実験などにおいて危害の原因となると証明さ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低減することができるかと期待できる。一方、想定できヒトと動物での重大な**危害**との関係づけが**不明瞭な潜在的ハザード**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があるか否かを観察することとを検討する、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。

必須品質特性

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證するために必須の品質特性。ただし、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

製品の品質を現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**（アイデンティティ）、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ばならぬ。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(リ)テ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)

783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814

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(ともなう同等性/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)

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(GTPP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)

815
816
817

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(案)
に係るQ&A

行番号	指針案の項目	質問	回答
137	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證するために必須の品質特性(必須品質特性)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は、はまるケースがあるかもしれない。
150	1.4 一般原則	「(C) 変更前後の製品には高い類似性があるが、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、原料・材料として用いられる細胞以外の製造関連物質の追加若しくは省略、又は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ので、追加された特性解析法が高い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、改める非臨床・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る。

155	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る。したがって、同等性/同質性評価のための一定程度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試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・バンクを更新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>
180	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すべてを挙げたとしても、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必須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、ハイオクノロン1-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/同質性」の考え方がどういった違いが生ずると考えられるか？</p>	<p>「本来の必須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)までのいずれか一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リングも含めて有効性及び安全性科学的に確立した事例にまだ乏しいことや、それらの有効性及び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>m 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>
232	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のではなく、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的なある範囲で」同定すべきということである。</p>

403	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	<p>「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がある。」とは例えばどのような場合か？</p>	<p>有効性との因果関係は不明であっても、これまでの臨床試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。</p>
847	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	<p>「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>m 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？</p>	<p>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、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。</p>

1 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(案)
Ver. 2.0

1.0 緒言

1.1 本指針の目的

本書の目的は、ヒト細胞加工製品又は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・安全性に対して有害な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言及していない。本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様多様であり、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は限り、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いてリスクアセスメントを行い、ケースバイケースで柔軟に対応すること、すなわちリスクベークスアプローチを採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応などが挙げられる。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有害な影響を及ぼすような変化がないことを示すため、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べきである。

既存のICHガイドラインや国内関連法令等⁴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／同質性を裏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⁵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の評価に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、ICH Q5Eガイドライン⁶(生物薬品(バイオテクノロジー)内応用医薬品／生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にもも同質性／同質性評価⁷の内容を踏まえて作成され、さらに以下の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：

- (A) 特定のヒト細胞加工製品の特定の製造工程の変更が製品の品質特性に及ぼす影響に関する、有効性及び安全性の観点からの評価、及び
- (B) 当該ヒト細胞加工製品の製造工程変更前の製品の品質と変更後の製品の品質との同等性／同一性の評価

脚注：

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。

50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99

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のある構造及び設備をも含む)ものとする。

⁴ 製品の品質の改善を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であっても、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(又は製造販売承認を目指す単一の開発者)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、必須品質特性(13.0 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十分な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。個別製品の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価における特性解析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については、製造販売業者は規制当局に相談すること。

脚注：

⁵ 本文書は3条件全てが当てはまる場合に適用される。

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

100 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有害な影響が及ぶかを検討する必要がある。

101 「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
102 ことを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
103 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及び安全性には影響を及ぼさないであ
104 ることが十分に保証できることを意味する。

105 「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
106 ことを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
107 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及び安全性には影響を及ぼさないであ
108 ることが十分に保証できることを意味する。

109 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
110 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
111 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
112 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、
113 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
114 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
115 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
116 (第IV相臨床試験における評価を含む)を組み合わせて同等性／同質性に関する評価作業を
117 実施することが適切であろう。

118 製造工程の変更により、どの様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
119 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
120 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
121 としても、既存の知識から最終製品の有効性及び安全性に悪影響を及ぼさないであろうことを十
122 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
123 品の品質に関するデータを収集する。そして、得られたすべてのデータ、例えば、ルーチンの口
124 ット分析、工程内管理試験、製造工程の評価・バリデーション・ペリフォーメーションのデータ、製品
125 の品質評価、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。
126 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
127 製品の同等性／同質性を客観的に評価する。この際、同等性／同一性の判定根拠となる必須
128 品質特性については、有効性及び安全性との関連の明確さや影響の重大性により優先度を定
129 めておくことが有用である。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
130 と関連づけられていることが前提となる。

131 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
132 なる：

133 (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
134 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
135 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
136 の品質特性(必須品質特性)に影響を及ぼさない、すなわち同等／同質であると
137 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
138 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。

139 (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
140 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
141 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有害な影響を及
142 ぼさないと考えられる場合には、変更前後の製品は同等／同質であるとすること
143 ができる。

144 (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
145 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
146 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
147 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。

148 (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
149 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
150 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、
151 変更前後の製品を同等／同質とすることは不十分であると考えられる。したがって、
152 同等性／同質性評価のための一定程度の非臨床試験や臨床試験の実施を検討
153 すべきである。

154 (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しうること
155 が強く疑われる場合は、類似性が高いとはいえず、同等／同質と判断されないお
156 そらく高い。

157 脚注：
158 *「一定程度」の範囲については、製品ごとに異なる。対象製品のリスクアセスメントの結果、想定できて
159 る重大なリスクとの関係づけが不明瞭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
160 リスクに明確に関連づけられるハザードが完全に同定できなことが判明した場合には、製造工程変
161 更後に少なくともそうしたリスクに関する非臨床試験の実施を検討する必要がある。

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

162 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
163 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・提示すること
164 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
165 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作用(例えば生理活性物質
166 の放出)などを検討することが不可避である。

167 従って、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、
168 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必須品質特性すべてを
169 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、
170 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
171 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
172 る。例えば、ある同一の細胞の培養に際して、製造所を変更した際やスケールアップをした際
173 に、技術的に測定可能なくつかの細胞の培養の特性を定めて、その特性に関して同等とすることは
174 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
175 造関連物質(auxiliary 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
176 ら、変更前後の最終製品の同等性／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
177 らしめない。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た
178 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
179 を用い、*in vivo* 非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
180 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)。

181 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
182 製品の有効性若しくは安全性又はこれを担保する品質特性における同等性／同質性が説明
183 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
184 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

られる特性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はできない。細胞生物学で一般的に語られる特性のみでは、ヒト細胞加工製品の有効性及び安全性を確保するのに必須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、細胞生物学の分野で関連系幹細胞のメーカーとして広く用いられる種々のCD抗原の発現量は、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・安全性およびこれらの再現性を担保するための品質特性が不足している場合には、新たな品質特性を探索し、その測定法を開発することが製造工程変更前後の製品の品質の同等性/同質性評価に有用な可能性がある。

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)のような医療製剤の本質は、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ところにあり、それを物質的に保証するのが原料、中間製品及び最終製品の品質特性であり、製品製造の恒常性である。従って、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、殺菌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。

出発原料細胞、製造関連物質、中間製品の品質特性や製造工程は、最終製品の有効性・安全性にかかわる品質特性をもたらし、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、(必要に応じて)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、追加非臨床試験や臨床試験なしに、最終製品の有効性についての同等性/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* における定量的な解析・評価可能である場合に限定される。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等を適宜活用する。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)は、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的な解析及び評価可能であることが必要である。想定できるもと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。⁷⁾

ただし、諸知見にもとづき、当該要素(出発原料細胞、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ことを説明できるものにつ

いては、このかぎりではない(「14.1 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/同質性の評価が不可欠なこともありうる。すなわち、患者から得た自己由来細胞を出発原料として、凍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となる場合もありうる。

脚注：
* 動物試験の実施の検討に当たっては、ヒト由来の試験用材料は貴重であること、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3Rs(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改めて考慮すべきである。

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、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となる場合もある。例えば、全ての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品質特性等に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、一部あるいは広範囲な分析をする)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の同等性/同質性評価プ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な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

346 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
 347 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
 348 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ろう。したがって、製造販
 349 売業者は以下の点について明らかにする必要がある：

350

351 (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
 352 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
 353 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
 354 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
 355 評価に用いた試験がその意図しなかった目的を達成していることを確認すべきである。
 356 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
 357 る場合もある。

358 (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
 359 加する必要性。つまり、工程変更（例えば、原料や材料の変更、細胞の拡大培
 360 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な既存の方法
 361 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
 362 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
 363 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）
 364 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。

365

366

367

368 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
 369 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
 370 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
 371 (ICH Q2(R1)、Q5C、Q6B)等に従ってバリデーションを実施すること。

372

373 **2.2.2 特性解析**

374 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
 375 (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、
 376 不純物、混入汚染物質及び分量の測定が含まれる。

377

378 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
 379 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、
 380 同等性・同質性を判断するのに必要となる。しかし、規格試験や特性解析試験の結果では
 381 限られた品質特性情報しか得られない可能性があることから、承認申請時に実施した特性
 382 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、すなわち改めて必須品質
 383 特性を解析するとともに、工程パラメータや原料品質と必須品質特性の関係の理解、並
 384 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となる場合もある。例えば、製造工
 385 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ィールが、非臨床試験
 386 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
 387 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
 388 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
 389 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
 390 の同等性／同質性評価作業にとって有用となる。

391

392 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
 393 る必要がある。

394

395

346 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
 347 細胞、最終製品など)の分析結果(目的細胞の量及びハザードとなりうる目的外
 348 細胞の量における差異の可能性)

349

350 (c) 製造の恒常性を証明するために用いたロット

351

352 (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
 353 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
 354 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
 355 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。

356

357 (e) 当該細胞や分必因子の変質・変性状況により製品間の差異の可能性に関する情
 358 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、
 359 当該細胞の分化、純度、老化などの状況、分必因子及び目的外細胞における差
 360 異の可能性)

361

362 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：

363

364 (a) 当該最終製品の製造工程変更の有効性・安全性・品質への影響を理解するため
 365 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実験的
 366 必要性

367

368 (e) 製品の特性に影響を及ぼす製造工程中の重要管理事項：
 369 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
 370 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
 371 該変更が下位工程の製品の品質に及ぼす影響など

372

373 (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：
 374 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・
 375 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

376

377 (i) 最終製品の非臨床あるいは臨床上的特徴及び臨床上の適応対象疾患(2.5 非臨床
 378 試験及び臨床試験に関する留意事項参照)

379

380

381

382

383

384

385

386

387

388

389

390

391

392

393

394

395

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。必要があり、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に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存在比、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。

396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445

(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こと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こと。目的細胞種の有効性やその他の特性指標の測定によって、目的細胞種の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がある。製造工程変更前後で製品中の目的細胞種の存在率又は目的外細胞種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。新規目的外細胞種が検出された場合、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有害な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) カバレッジ(ポテンシー)

力価試験(ポテンシーアッセイ)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も多く、臨床有効性を予測・担保する *in vitro* 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、適切な力価試験を設定できれば、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、ばらつきの大ささ)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細胞加工製品の製造工程が変更された場合、それら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) 潜在的な必須品質特性

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必須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が説明可能な場合もあり得る。(「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

446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495

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測定する必要がある。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ことがある。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有害な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、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、製造工程変更の判定には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、むしろ日常的に品質を確認するために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。規格・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。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、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ば、正当な根拠がない限り一般に不適当と考えられる。製造工程変更後の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原則、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がある製造工程変更には、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られる可能性がある。したがって、一般的には、製造工程変更の影響を受けられる可能性のある製品に関しては、製造工程変更に伴い、適宜保存時間安定性試験を開始すべきである。

496 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
497 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
498 手段となりうる。その実施可能性と必要性を評価すること。これらの試験により得られ
499 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
500 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
501 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ると考えられる。選定した保
502 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。

503 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
504 ついては、ICH Q9C 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

509 基準を満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
510 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
511 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、
512 開発過程で得られたデータ一列によって異なる。製造販売業者は、製造工程変更後の工程内管理
513 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
514 る必要がある。

515 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
516 性へ与える影響について(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
517 作の限界、そして場合によっては工程の評価、バリテーション又はベリフィケーション結果と同等性
518 関係)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
519 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、
520 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うけないか
521 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
522 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
523 か評価しなければならぬこともある。製造工程中の一部の工程を上記検討の対象外とする場
524 合には、その妥当性を示す必要がある。

525 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
526 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
527 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
528 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
529 たに生成したも含め)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
530 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
531 スケールで製造されたロットで得られたデータ一列により示される。

532 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
533 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
534 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
535 模での評価、小規模でのバリテーション、又は小規模でのベリフィケーション結果、過去の製
536 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
537 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
538 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關係する情報に限ったことで
539 ある。

540 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

541 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
542 て再度工程の評価、バリテーション又はベリフィケーションを実施する必要がある。重要管理事
543 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
544 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)
545 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
546 れる中間製品の品質に影響が及ぶことがないことが、過去の製造ロットの経験や実績データ、
547 臨床データ、技術的考察などから判断できる場合は、工程の再評価・再バリテーション又は再ベ
548 リフィケーション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
549 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、それを受けたバリテーシ
550 ョン又はベリフィケーションを行うのが適切であろう。

551 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
552 限定されるわけではない:

- 553 • 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
- 554 • 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
555 更後のこれらの細胞に関するウイルス安全性の評価
- 556 • 外來性感染性物質の試験・管理
- 557 • 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
558 不純物の除去
- 559 • 純度レベルの維持

560 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
561 して、製造工程の恒常性を立証する必要がある。

562 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
563 の製造工程に關す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
564 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

565 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
566 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
567 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製造
568 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
569 の承認取得に役立たせられたために実施する。開発中のヒト細胞加工製品の同等性/同質性検討
570 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
571 テーション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
572 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
573 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。

574 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
575 /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

595 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
 596 おける製造工程変更では、承認済み製品に対するものほど徹底した製造工程変更前後の同等
 597 性／同質性評価が必要とばならない品質特性も多い。⁸ 知見及び情報が蓄積され、分析方法
 598 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い
 599 ものになつてゆく。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
 600 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
 601 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
 602 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
 603 いは臨床試験が必要になる場合もある。

604 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
 605 必要がある。開発段階では、分析法は必ずしもリテラチされたものでないかもしれないが、試験法
 606 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
 607 ならない。開発初期では分析手法に限界があるため、物理的・化学的性質や生物学的性質に
 608 関する試験だけでは同等性／同質性を立証するには不十分かもしれない。その場合、プリン
 609 シング非臨床試験や臨床試験の実施が必要とされる場合もある。

610 注：
 611 ⁸ 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
 612 関係については必ずしも明確ではないため、徹底した同等性／同質性評価に大きな意義があるとは限ら
 613 ない。一方、例えば重篤な疾患の原因となる感染因子の存在など、安全性との関連が明らか又は重大な
 614 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
 615 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

624 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
 625 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
 626 きる(12.2 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
 627 定できない場合、非臨床あるいは臨床試験を追加することにより立証することが望ましい。
 628 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、
 629 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
 630 以下のものがある。

(A) 品質に関する知見

- 631
- 632
- 633
- 634 • 最終製品、目的細胞、目的細胞、製造工程由来非細胞性不純物及び添加
 635 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
 636 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
 637 する毒性試験が必要な場合もある。
- 638
- 639 • 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評価、パ
 640 テーション又はベリフィケーションの結果
- 641
- 642 • 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
 643 /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
- 644

(B) 製品の種類・特性と知見のレベル

- 645
- 646 • 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
 647 関する*in vitro*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
 648 検出できるとは限らない。
- 649
- 650 • 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
 651 い。
- 652
- 653 • 目的細胞や目的外細胞と患者(シジビエント)の細胞との相互作用、目的細胞
 654 や目的外細胞の免疫反応惹起、及び製造工程由来非細胞不純物や添加物
 655 による免疫原性について同等性／同質性を検討する。
- 656
- 657 • 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
 658 い。
- 659

(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類の

- 660
- 661
- 662 • 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
 663 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
 664 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
 665 症毎に別々に結果を考えることが適切かもしれない。
- 666
- 667 • 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
 668 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
 669 差異によりもたらされるなんらかの影響の結果としてのリスクは、短期間の
 670 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。
- 671
- 672 • 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
 673 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
 674 に関する経験などは参考になる。
- 675
- 676 • 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
 677 効力を裏付ける非臨床又は臨床試験データとの関係
- 678
- 679 • 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
 680 性や安全性データとの関係
- 681
- 682

2.5.2 試験の種類

683 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
 684 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
 685 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
 686 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
 687 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

693	
694	
695	出発原料
696	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若しくは製品の構造に組み込まれる物質」を指す。
699	
700	
701	同等性/同質性評価作業
702	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。
703	
704	
705	同等性/同質性評価ブリッジング試験
706	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た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。
707	
708	
709	
710	同等/同質
711	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、あるいは有効性に有害な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、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。
716	
717	
718	ハザード
719	危害の潜在的な原因(ICH Q9, ISO/IEC Guide 51)。現時点で既にヒトにおける危害の原因となることが証明されているハザード、及びヒトにおける危害の原因となることは証明されていないが動物実験などにおいて危害の原因となると証明さ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低減することができる。一方、想定できてもヒトや動物での重大な危害との関係づけが不明瞭な潜在的ハザードの場合は、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が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。
722	
723	
724	
725	
726	
727	
728	
729	
730	必須品質特性
731	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、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。
732	
733	
734	
735	品質特性
736	製品の品質を現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(アイデンティティ)、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ハラメータ(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。
740	
741	
742	

743	目的外細胞
744	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。
750	
751	目的細胞
752	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。
753	
754	
755	
756	
757	4.0 参考文献
758	
759	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)
760	
761	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)
762	
763	ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテック/ロジック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)
764	
765	
766	生物薬品(バイオテック/ロジック応用製品/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)
767	
768	
769	生物薬品(バイオテック/ロジック応用医薬品/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)
770	
771	
772	生物薬品(バイオテック/ロジック応用医薬品/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(ICH Q5E) (平成17年4月26日、審査発第0426001号別添)
773	
774	
775	生物薬品(バイオテック/ロジック応用医薬品/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)
776	
777	
778	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、薬食審発第0901004号/薬食監麻発第0901005号別添)
779	
780	
781	バイオテック/ロジック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、薬食審発第0323第1号別添)
782	
783	
784	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)
785	
786	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、医薬審第136号別添)
787	
788	
789	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)
790	
791	

792
793
794
795
796
797

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）

798
799
800

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（案）
に係るQ&A

行番号	指針案の項目	質問	回答
137	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證するためには必須の品質特性（必須品質特性）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。
150	1.4 一般原則	「(C) 変更前後の製品には高い類似性があるが、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、原料・材料として用いられる細胞以外の製造関連物質の追加若しくは省略、又は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、有効性及び完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ので、追加された特性解析法が高い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、改める非臨床・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る。

155	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る。したがって、同等性/同質性評価のための一定程度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試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・バンクを更新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>
180	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必須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。」と同様、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/同質性」の考え方が異なるか？</p>	<p>「本来の必須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)までのいずれか一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リングも含めて有効性及び安全性が科学的に確立した事例にまだ乏しいことや、それらの有効性及び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>
232	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のではなく、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られた場合に技術的に可能かつ科学的に合理的にある範囲で」同定すべきということである。</p>

403	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	<p>「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がある。」とは例えばどのような場合か？</p>	<p>有効性との因果関係は不明であっても、これまでの臨床試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。</p>
647	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	<p>「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？</p>	<p>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、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。</p>

参考資料5:ヒト細胞加工製品の変更に伴う同等性/同質性評価に関する指針(案) Ver. 2.0 に関するWGオブザーバーからのコメント

1. WGメンバー又はオブザーバー	2. 行番号 (Ver.2.0)	3. コメント	4. WGによる回答
X	40 (1.2項)	<p>「(A)特定のヒト細胞加工製品の特定の製造工程の変更が製品の品質特性に及ぼす影響に関する、有効性及び安全性の観点からの評価、及び」の下線部は削除してはいいかでしょうか。(誤記と思われるため。)</p>	当該部の(A)と後続の(B)は全体を削除しました。
X	68 (1.3.1項)	<p>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(略)</p> <p>「(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(又は製造販売承認を目指す単一の開発者)により製造工程が変更された製品。」の下線部は削除してはいいかでしょうか。(製造販売業者や開発者が変更になった場合でも、データの共有等が適切に行われていれば、解析データを直接比較検討することが可能と考えられるため。)</p>	「単一の」は重要な前提です。削除するとミスリードとなるのでこのままとします。
X	69	<p>「製造販売業者(又は製造販売承認を目指す単一の開発者)」 ⇒「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)」 理由:1.3.2以降では「製造販売業者」のみが記載されています。</p>	ご指摘の通り、「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)」に変更しました。
X	77	「人の細胞」⇒「ヒト細胞」	葉機法での表記に揃え、「人」のままとします。

X	履歴付きの 状態であれば 85行 目、履歴な しの状態 は79行目 です。	「必須品質特性という用語について、Critical Quality Attributeを指すのであれば、それを明確にするために英語表記も併記してはどうか。」	用語集で、英語表記を併記しました。
X	115／686	記載要統一 115行：臨床試験（第IV相臨床試験における評価を含む） 686行：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）	ご指摘に従い、「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）」に揃えました。
X	128	「同一性」⇒「同質性」	ご指摘の通りに修正しました。
X	130 (1.4.1項)	「…(略)…この際、同等性／同一性の判定根拠となる必須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優先度を定めておくことが有用である。」に関して、何の優先度か具体的に分かり難いため、補足があると望ましいと思われました。(文章の読みやすさのため。)	「評価の優先度」に修正しました。
X	162	「同等/同質と判断されないおそれが高い。」 ⇒「同等/同質と判断されない。」あるいは「同等/同質と判断できない。」	ご指摘に従い、またICHQ5Eに揃えて「同等/同質ではない。」に修正しました。
X	169 (1.4.1脚 注)	脚注： 6「一定程度」の範囲については、…製造工程変更後に少なくともそうしたリスクに関する非臨床試験の実施を検討する必要がある。」の下線部を「製造工程変更後の製品を用いて」等に修正する必要はないでしょうか。(現在の文は変更を実施した後に非臨床試験を実施するよう読めるため。)	ご指摘に従い、「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。」と修正しました。
X	214 (1.4.2項)	「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)のような医療製剤の本質は、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	「製品製造の再現性である」に修正しました。

		<p>いうところであり、それを物質的に保証するのが原料、中間製品及び最終製品の品質特性であり、製品製造の恒常性である。」の下線部は「製品製造が恒常的に保たれていることである」が適切ではないでしょうか。302 行目の「c)製造の恒常性を証明するために用いたロット」も同様。502 行目は「基準を充たす製品を恒常的に製造するためには、…」と記載あり</p>	
X	214 (1.4.2 項)	「従って、個々の製品の品質特性や製造方法は、…」の下線部は「 <u>なお、</u> 」が適切ではないでしょうか。(前文が理由に該当しないため)	ご指摘に従い、「なお」に修正しました。
X	216 (1.4.2 項)	「品質特性は必ずしも細胞の属性だけであるとは限らず、」の下線部は「品質特性は必ずしも細胞の属性に限らず、」が適切ではないでしょうか。(品質特性は、製品毎に異なるため、細胞の属性が必要ではない場合も今後ありうると思われるため)	細胞加工製品の場合、品質特性に細胞の属性が含まれない場合は想定されませんので、そのままとします。(なお、生細胞を含まないエクソソーム製剤は、薬機法の定義から考えると医薬品であって再生医療等製品及びそのサブカテゴリーである細胞加工製品ではないと考えられています。)
X	260	ガイドラインでの記載ルールは、「3Rs」ではなく「3R」です。	ご指摘の通りに修正しました。
X	299 (2.1 項)	「(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(目的細胞の量及びハザードとなりうる目的外細胞の量における差異の可能性)」の下線部の最後に等をつける必要はないでしょうか。(目的細胞の量と目的外細胞の量に限定した記載になっているため。)	ご指摘に従い、「等」を追記しました。
X	316 (2.1 項)	「(a)当該最終製品の製造工程変更の有効性・安全性・品質への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」の「(a)」は「(f)」かと思われ。	ご指摘の通り、「(f)」に修正しました。
X	319 (2.1 項)	(g)において、使い分けがなければ「下位工程」を「下流工程」に統一してはいいかがでしょうか。	ご提案の通り、「下流工程」に統一しました。

<p>X</p>	<p>469 (2.2.3 項)</p>	<p>「…むしろ日常的に品質を確認するために選定されているからである。」の下線部は「むしろ製品製造毎に品質を確認するために選定されているからである。」が適切ではないでしょうか。(日常的の表現は何を示しているか曖昧なため)</p>	<p>ご指摘の通り、「製品製造毎に」に修正しました。</p>
<p>X</p>	<p>469 (2.3 項)</p>	<p>「…そして場合によっては工程の評価、バリデーション又はベリフィケーション結果との関係で…」の下線部は「…そして場合によっては重要工程パラメータやその他の特性解析項目・」が適切ではないでしょうか。(バリデーションは、変更した内容で製造できることの最終確認することが目的であり、ベリフィケーションは変更後の実製造でのデータ解析して適切か確認する目的であり、変更前に判断する項目とは意味合いが異なるため)</p>	<p>ご指摘の通り、「そして場合によっては重要工程パラメータやその他の特性解析項目」に修正しました。</p>
<p>X</p>	<p>669 (2.5.1 項)</p>	<p>「用法・用量・投与経路等：目的細胞や…、製品間の差異によりもたらされるなんらかの影響の結果としてのリスクは、短期間の投与に比較して長期間の投与で一段と高くなるであろう。」の下線部を「何らか」にしてはいかがでしょうか。</p>	<p>ご指摘の通り、「何らか」に修正しました。</p>
<p>X</p>	<p>686 (2.5.2 項)</p>	<p>「本文書で非臨床試験、臨床試験として言及する場合は…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。…」の「製造」と「工程」の間にスペースがありますので削除下さい。</p>	<p>ご指摘の通り、スペースを削除しました。</p>
<p>X</p>	<p>695 (3.0 項)</p>	<p>「出発原料」の定義として「…(略)…これらの細胞及び製品の構造に組み込まれる物質」を指す。」とあり遺伝子導入を行う際に用いるベクター、製品のスキヤフォールド等の副成分、製品を製品の形状に維持するため等に製品化の過程で添加される添加物等を意味しているのでしょうか。イメージしづらいため、もう少し具体的な補足があると望ましいと思われました。</p>	<p>末尾を、「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」に修正しました。</p>

✕	734 (3.0項)	「品質特性」の定義「製品の品質を現すのに相応しいものとして選択された分子特性・・・」の下線部は「表す」ではないでしょうか。	ご指摘の通り、「表す」に修正しました。
✕	735	用語集に「同一性(アイデンティティ)」の説明が必要ではないでしょうか? 「アイデンティティ」(※広辞苑では「アイデンティティー」)があるとむしろ理解しにくいです。	「(アイデンティティ)」を削除しました。
✕	全体	本指針案については、はじめにの文章で「本指針(案)に対して更なる推敲が重ねられ、・・・」とありますが、形式についてはICH Q5E に倣った書きぶりで固定されたいとの印象を受けました。これは WG で合意されてこの形式を採用されたのでしょうか? ICH Q5E の 1.3 適用対象には、「適用対象となるタンパク質およびポリペプチドは、組換え体細胞また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、高度に精製され、一連の適切な分析方法により特性解析できるものを想定している。」が含まれておりますが、「ヒト細胞加工製品」は生物製品とは異なりますし、集積されている情報が少ない事よりケースバイケースとしていている事項が多く感じられました。	WGでの合意の下で起草されています。研究代表者の独断によるものと誤解されないよう、規制当局からのオブザーバーや業界団体からのオブザーバーにもご臨席いただいた上での合意です。 頂戴したご意見は大変ありがたいご意見として承ります。ただし、本 WG 草案はあくまで AMED の研究課題の一環として執筆されたものです。本草案をもとにした行政指針の発出、並びに関連文書の追加の必要性・起草・発出については、最終的には厚生労働省が判断することになります。
✕	全体	「ヒト細胞加工製品の同等性／同質性評価」については、現段階では指針というよりも、ミニマムでも検討すべき事項や留意事項を示されたガイダンス的なものがあるかとありがたいと思いましたが、よろしくお願ひいたします。	期待されている内容は、少なくとももある程度は「1.3 適用対象」「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」に記載してあると考えます。

		性というよりも、同等と見なせる許容範囲(幅)の考え方が必要との考え方が盛り込まれることを期待します(決して緩い判断基準で良いというわけではなく、品質以外の変動要因、リスクをきちんと考察することを求める必要はあると思います)。	「品質以外の変動要因・リスクをきちんと考察」しようとしても、ヒト細胞加工製品の個々の品目におけるリスクは、ウイルス安全性や微生物安全性のようにハザードとリスクの関係が明確なものを除き、相対的なものです。「品質以外の変動要因」が果たして「きちんと」把握できて「きちんと」考察できるかどうかも実は定かではありません。したがって基本的には、本文書冒頭に書かれているように、少なくとも現時点では、可能な範囲で把握しうるリスクをもとにしてケースバイケースで対応すべきとしか言いようがないと考えます。
--	--	--	--

1. WG メンバー又はオブザーバー	2. 行番号 (Ver.2.0)	3. コメント	4. WG による回答
Y	43	「同一性」→「同等性」ではないでしょうか？	ご指摘の通りです。ただし、(A)および後続の(B)は、Ver. 3 では削除されました。
Y	79 他	「必須品質特性」→「重要品質特性」	WG のドラフトの段階では、用語は「必須品質特性」のままといたします。敢えてコミュニティへの問題提起のために「重要品質特性」を「必須品質特性」に言い換えています。 AMED の科学研究課題の一環として組織されている WG としては、“critical quality attribute”を「重要品質特性」と和訳することは、“critical”の意味が伝わらず適切でないという考えであり、「重要」と訳すことで、むしろ時が経つにつれて日本の企業・規制当局の考え方が欧米の概念と離れたものになってしまふことを懸念します。また、薬食審査発第 0628 第 1 号平成 22 年 6 月 28 日別添 (ICH Q8 日本語版) の CQA の定義「物理学的、化学的、生物学的、

			微生物学的特性又は性質のうち、目的とする製品の品質を保証するために、適切な限度内、範囲内、分布内にあるべき特性又は性質は、「品質」と「有効性・安全性」との関係性が示されていない点で医薬向けの定義として不十分・不親切だとWGは考えます。
			行政指針として発出する場合に、定義を薬食審査発第0628第1号に揃えるかどうかは規制当局の判断です。
Y	82	Q5Eの表現と揃え、「十分な」は削除を提案します。	「十分な」を削除しました。
Y	117	(第IV相臨床試験における評価を含む)→削除でいかがでしょうか。申請時に必要な同等性/同質性に関する検討が製販後でも可能という積極的なメッセージになることを懸念します。	製販後も製造工程の変更はありうるので、このままとします。「申請時に必要な同等性/同質性に関する検討」は申請前に行う必要があることは当然です。
Y	127	品質評価→より理解が進むように、こちらの語句の意図が明確になるように補足いただけると幸いです。	前後の語句と重複した意味なので、「製品の品質評価」を削除しました。
Y	129	同一性→同質性	ご指摘の通り修正しました。
Y	179	不可避→重要	ご提案の通り修正しました。
Y	184	「各種品質特性」と「それらのマトリックス」の違いをわかりやすく解説することをご検討いただけると幸いです。	マトリックスには「(組み合わせ)」との言い換えが付いています。実際は「多次元の組み合わせ」です。で、「組み合わせ」よりも「マトリックス」の方が適切と考えています。
Y	186	「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い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。」	単に、培養について「製造所変更」や「スケールアップ」をする例と、同一セルバンクをしながらの「加工条件」や「製造関連物質」の変更をする例の2つです。視点別に、ゾウの視点の類とアリの視点の類を並べただけです。 「事前に達成基準を設定する・しない」というわけではありません。

		<p>…この2つの例示の違いがよくわかりませんでしたので、解説いただけませんか。製造所変更、スケールアップ、バンク更新、材料変更、いずれにせよ、取得した品質特性のマトリックス(組み合わせ)で同等性/同質性を評価するのかわかりませんが、事前に達成基準を設定する・しない、の2例でしょうか？</p>		
Y	191	<p>「可能かもしれない」→より明確になるように「可能な場合もある」等に検討いただきたいと思います。</p>		<p>理屈の上では可能でありうるが、可能になった事例を明確に挙げられないので、「可能かもしれない」としてあります。</p>
Y	191-194	<p>「それまでに…判断する」→元の記載は、「それまでに関連する知見として得られている非臨床データを参考にすることは出来るが、通常、少なくとも一度は変更後の製品を用いて、最小限の範囲の非臨床試験を含む一通りの評価が必要となる」との記載でしたので、意味が大きく変わっていますので、二つの例示の適切性を含めて言いたいことが表現できているのか確認いただけたら幸いです。あるいは、例示も含めて削除しても、前後の文章で趣旨は表現できている可能性もありますので、ご検討のほどよろしくお願ひいたします。</p>		<p>結局、当該部分を、 「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ことは出来るが、変更前後での製品の同等性/同質性を論ずることができない十分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。」 としました。</p>
Y	193	<p>「in vivo 非臨床試験」→「一定程度の非臨床試験や臨床試験」と同じ趣旨であれば表現をそろえた方が混乱しないと思います。</p>		<p>ご提案の通り、「一定程度の非臨床試験や臨床試験」に置換しました。</p>

Y	199	「すなわち。細胞生物学の・・・限らない。」→前文と同じ意味かと思えます。「すなわち」以降は削除を提案します。	ご提案の通りに削除すると、前文で述べているのは「細胞生物学の領域で一般的に語られる特性」のことだということが分からなくなってしまうのでそのままとします。
Y	220	「製造工程は」→「製造工程から得られる情報」	ご提案の通りに修正しました。
Y	221	「品質特性をもたらし、」→「品質特性として、」	ご提案の通りに修正しました。
Y	317	「当該最終製品の製造工程変更の」→「製造工程変更による最終製品の」	ご提案通りだと述語への繋がりが悪いので、「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」としました。
Y	384	「同等性・同質性」→「同等性／同質性」	ご指摘の通りに修正しました。
Y	392	これは、変更する際に検討するのではなく、その前から、臨床ロットに対する特性解析は十二分に実施しておくこと、ということでしょうか？この段落の最初の方の文章とあまり繋がっていないようにも思えます。	その通りです。最初の方の文章の内容に加え、そのような情報も有用だということです。
Y	430	「動的な特性」→より明確になるように具体例を示す等ご検討いただけましたと幸いです。	生きた細胞を含むので複雑で動的な特性を持つのは当然だと考えます。不明瞭なようなのでくどいと思われる方もいるかもしれませんが「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」にしました。
Y	616	「ヒト細胞加工製品の場合、・・・限らない」→力価のデータは全く取得しなくてもよいとの誤解を生じかねないので削除を提案します。	ご指摘の文の前半は事実ですし、後半の内容は本文でも言及されていますので、「ため、・・・限らない」だけを削除します。
Y	633	「以下のものがある」→「例えば以下のものがある」	ご提案の通りに修正しました。
Y	654,657,661	ICH Q5E と揃えて、非臨床・臨床試験の実施を検討する際のパラメータとして記載することをご検討いただけましたと幸いです。	Q5E が対象とするバイオ医薬品と比べ、特に細胞加工製品の場合にはこれらの情報があれば同等性／同質性評価が行いやすくなるということを強調することが重要と考えますので、Q5E とは敢えて揃えず、そのままとします。

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(案)

1.0 緒言

灰色マーカー：Ver. 2.0から3.21に更新した際に変更した部分
 青・黒字：オプショナルバーのご意見に基づく変更
 赤・緑・赤字：WGメンバーによる変更

1.1 本指針の目的

本書の目的は、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**著ましくない**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の際に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規制に基づき**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、開発中であるいは承認取得後において製品の製造工程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応などが挙げられる。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、これらに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²「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る同等性／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^{若しくは}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委託製造する者をも含むこととする。

² 本文書で「製造工程」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の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強いと判断される場合には、同等性／同質性としてその差が許容され、**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。

1.4 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：

- 『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。
- 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(製造販売承認を旨とする単一の開発者を含む)**により製造工程が変更された製品。
- 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、必須品質特性(「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**生産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。臨床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の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エ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。

1.5 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を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及び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、どの様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及び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収集する。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、**製造工程のペリフィレーション・プロセスバリデーション・プロセス評価データ**、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により、変更前後の製品の品質特性を客観的に評価する。この際、同等性/同質性の判定相拠となる**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。必須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的な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確保するために必須の品質特性(必須品質特性)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。

- (B) 変更前後の製品には高い類似性がかがわられるが、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/同質であるとして扱うことができる。

- (C) 変更前後の製品には高い類似性がかがわられるが、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かがわられるが、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**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している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ック/ロジック/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(例えばは生理活性物質の放出)などを検討することが重要である。**

従って、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必須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する範囲に限られる。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は、**技術的に測定可能ないくつもの細胞の培養に関する、その特性に同じ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た一定程度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、合理的な評価方法を工夫し、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ことは出来るが、**変更前後での製品の同等性/同質性を論ずることができる十分な**

7 「一定程度の範囲については、製品ごと異なる、対象製品の品質面からのリスクアセスメントの結果、想定できてもトでの重大なリスクとの関係づけが不明瞭な経路(ハザード)が存在することが判明した場合は、以下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評価又は管理さ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。

169 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
170 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
171 となる。

172 製造の発原原料としての細胞株やセルバンクの変更に、最終製品としてのヒト細胞加工
173 製品の有効性若しくは安全性又はこれを担保する品質特性における同等性、同質性が説明
174 できて、はじめに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
175 ある。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
176 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
177 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、非臨床試験
178 結果の同等性/同質性を論ずることができないとは限らない。原料細胞株やセルバンクは、
179 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、
180 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
181 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に
182 関連づけられる必須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、
183 間葉系幹細胞のマーカールとして広く用いられる種々のCD抗原の発現量は、間葉系幹細胞の腫
184 防細胞への分化能における、ドナー間や継代数による差を反映せず、間葉系幹細胞の腫
185 防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
186 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にもかかわらず、各種分化細胞への分化のしや
187 す(指向性)に極めて大きな差があることも知られている。従って発原原料細胞については製
188 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
189 に変更し、新原料細胞の妥当性をその品質特性と臨床上の有効性、安全性とを関係づけて評
190 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
191 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、安全性に担保を担保するため
192 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
193 に資するとともに、同等性/同質性評価の基礎要素ともなる。製品の品質の再現性や
194 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に資するため、原料細胞の段階
195 で最終製品をイメージしながら、必須と目された品質特性を可能な限り探索し、その適切な測定
196 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之際して、新旧原料細胞の特
197 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、目標とされる最終製品の同等性/
198 同質性評価に資するための重要な方策・要素である。

199 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)のような医療製剤の本質は、
200 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ところにあり、それを物質的に
201 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「**意図的再現性**
202 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
203 品質特性は必ずしも細胞の属性**だけ**では限らず、製造工程中の細胞上清中の成分分析
204 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
205 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。

206 **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
207 は、最終製品の有効性・安全性にかかわる品質特性として、最終製品の品質を担保するため
208 発原原料から下流(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・安全性に
209 直接的に規定する**可能性**があるもの前段で評価される。したがって、製造方法(工程)に
210 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な特性における
211 同等性評価だけでなく、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
212 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
213 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關し

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

220 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
221 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
222 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
223 ける定量化可能な解析・評価可能な場合に限られる。有効性についての同等性/同質性
224 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**適用や臨床試験を規定し**
225 **た上でヒトへの適用を** 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
226 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
227 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**
228 **を意図する悪性形質転換細胞の発生、遺伝子のハザード)が合理的なリスクアセスメントにより**
229 **同定されており、かつ *in vitro* 試験による検出又は定量化が不明確な潜在的ハザードが存在**
230 **要である。想定でもヒトでの重大なリスクとの関係づけが不明確な潜在的ハザードが存在**
231 **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・**
232 **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**
233 **で異常の発生のしかたに差があるかを観察することを検討する。つまり、リスクを惹起する**
234 **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**
235 **討する必要がある。**

236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261

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、**のきざりではない(「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/同質性の評価を要し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、濃縮やシフト化**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り、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を大き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、対象患者等に応じた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、自己由来製剤の場合、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、**特に必須品質特性**の変化を検出するの**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ものもある。**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なされた場合であっても、その変更によって**最終製品の必須品質特性等に影**

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(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予々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。

262 胞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、一部あるいは広範囲な分析をする)から推論できる場合もあるかもしれないが、適切な *in vitro* 方面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までの程度まで実施すべきかは、下記の事項に依存する：

- 268 (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、特に当該製品の物理的複雑性や不純物、目的物質関連物質などに関する知見の程度を考慮する。
- 270 (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
- 272 (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

278 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：

- 282 (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
- 284 (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)
- 288 (c) 製造の恒常的再現性を証明するために用いたロット
- 290 (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基づいて、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。
- 292 (e) 当該細胞や分画因子の変質・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探索の必要性(具体的には、当該細胞の分化、純度、老化などの状況、分画因子及び目的外細胞における差異の可能性)

300 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：

- 302 (f) 製造工程変更が当該最終製品の有効性・安全性・品質に及ぼす影響を理解するための、新製変動要因若しくは新製品品質特性指標の探索及びその測定に必要な性
- 304 (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

312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360

- (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り、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に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(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变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ろう。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照らして適切であ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な変化が生じた場合には、新たな分析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があるが、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。

361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410

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の結果だけでなく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、改めて既存の必須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必須品質特性の関係の理解、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ィールが、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ィー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の種類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、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ィー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も多く、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、ばらつきの大さき)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。

411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460

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)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製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) 潜在的な必須品質特性

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説明されていない場合、すなわち製品の品質特性に必須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決定する必要がある。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、むしろ製品製造後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。

461 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
462 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
463 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
464 常的なロット分析にもよって適切ではないことを示すデータが得られた場合は、試験の変更、
465 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、細胞培養工程が
466 ウシ血清を除いた場合、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
467 準を広げるとは、正当な根拠がない限り一般に不適当と考えられる。製造工程変更後
468 目的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
469 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
470 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、
471 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の原則、
472 すなわち、バリデートされた製造工程、特性解析試験、ロット分析データ、安定性データ、非
473 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

474 **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**
475 **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
476 率又は目的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
477 能性のある製造工程変更に際しては、製品の安定性に及ぼす影響を評価すべきである。
478 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
479 し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
480 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、
481 適宜保存時間及び美保温度での安定性試験を開始すべきである。

482 **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**
483 **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**
484 **手段となり得る。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**
485 **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**
486 **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**
487 **理すべき項目を追加決定する必要性に関する判断材料を与えると考えられる。選定した保**
488 **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。**

489 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
490 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

709 基準を満たす製品を恒常的に製造するために、各種**工程内管理**を含め製造工程を厳密に規
710 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
711 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、
712 開発過程で得られたデータ一列によって異なる。製造販売業者は、製造工程変更後の**工程内管理**
713 が必要となる**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
714 る必要がある。

715 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
716 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、
717 **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
718 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
719 ける必要がある。

720 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
721 析方法を再評価すべきか、さらにはどの工程が製造工程変更により影響を受けなければなら
722 ないかを明らかにすること。製造工程変更後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
723 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
724 ければならないこともある。製造工程の一部の工程を上記検討の対象外とする場合には、そ
725 の妥当性を示す必要がある。

726 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
727 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
728 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
729 の工程が有害な**目的細胞**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
730 たに生成した**目的細胞**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
731 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
732 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。

733 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
734 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
735 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**
736 **模での評価**、**小規模でのバリデーション**、又は**小規模でのペリフェレーション結果**、過去の製造
737 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
738 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
739 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
740 である。

741 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
742 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
743 **再度工程のペリフェレ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**
744 **る。**重要事項及び**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
745 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、
746 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
747 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
748 **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、**工程のペリフェレーション又はプロ**
749 **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
750 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
751 分析を実施し、それを受けた**ペリフェレ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
752 うのが適切であろう。

753 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
754 限定されるわけではない:

- 755 • **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
- 756 • **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**
757 **更後のこれらの細胞に関するウイルス安全性の評価**
- 758 • 外来性感染性物質の試験・管理
- 759 • **有害な目的細胞由来不純物並びに有害な目的細胞及び有害な製造工程由来**
760 **不純物の除去**

561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603

- 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針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、バリデータ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に、**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及意義、時間、努力、コスト等を勘案して判断する。**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い、内容・質ともに充実したものとすることができ、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す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タ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ぬ。

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。**

604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652

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(12.2 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**表2-5-1**に以下のものがある。

(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テーション・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／アクセンビリティを含めて)、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種類**、**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(レジピエント)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類の別

- 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

653 発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
654 差異によりもたらされる**回ら**の影響の結果としてのリスクは、短期間の投
655 与に比較して長期間の投与で一段と高くなるであろう。

656
657 • 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
658 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
659 に関する経験などは参考になる。

660 • 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
661 効力を裏付ける非臨床又は臨床試験データ**との関係

662
663 • 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
664 性や安全性データとの関係

2.5.2 試験の種類

665 **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
666 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
667 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
668 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
669 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

670 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
671 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
672 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
673 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
674 いる**遺伝子ベクター**)」を指す。

同等性/同質性評価作業

675 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
676 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

681 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
682 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
683 床試験あるいは臨床試験。

同等/同質

684 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
685 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
686 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**
687 であること、及び製品の作用機序が必ずしも完全に明らかでないことから、最終製品の
688 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**
689 **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

703 **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
704 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
705 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
706 するリスクを**回避する**ことができる。一方、想定できる**ヒトや動物**
707 **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
708 (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
709 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
710 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
711 ある。

必須品質特性(Critical Quality Attribute)

712 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證する
713 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
714 又は測定が不可能な可能性がある。**

品質特性

715 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
716 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
717 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
718 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、**最
719 製造工程中の細胞上滑のハラメータ(代謝物又は細胞外小胞などの成分分析値等)**や、**最
720 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
721 ることがある。**

目的外細胞

722 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
723 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
724 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ばならな
725 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
726 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
727 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
728 こと。

目的細胞

729 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
730 胞。

743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786

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/バリエ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もなう同等性/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、薬生業審発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(第一案の二関係)
- 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(案)に係るQ&A

787
788
789

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的な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(必須品質特性)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には、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ので、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がある。なお、改められた特性解析法での非臨床・臨床試験が一通り必要になる可能性がある。なお、改めて非臨床・臨床試験を実施する場合には、既取得しているデータを参考に、新規の非臨床・臨床試験をもとに、新製品として

135	1.4 一般原則	<p>製造販売承認を目指す方が合理的な場合もありうる。</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試験の乏しいもの、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> <p>「本来の必須品質特性すべてを完全に網羅・同定できていない」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ック/ロジック/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リング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 Q6E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/同質性を論ずること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</p>
136	1.4 一般原則	<p>「(D) 変更前後の製品には高い類似性がわかれるが、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及び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」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>「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必須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、バイオテック/ロジック/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/同質性」の考え方にどういった違いが生ずると考えられるか？</p>

223	1.4 一般原則	<p>「漏れなく」とはどのような程度か？</p>	<p>臨床試験や臨床試験の実施を検討すべきである。</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的にある範囲で」同定すべきということである。</p>
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	<p>「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？</p>	<p>有効性との因果関係は不明であっても、これまでの臨床試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。</p>
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	<p>「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> の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？</p>	<p>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、僅かな差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。</p>

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(案)

1.0 緒言

1.1 本指針の目的

本書の目的は、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の特性、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応などが挙げられる。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⁴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/同質性を実施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⁵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る同等性/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/同質性を評価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委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の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、一層差があるように見える場合であっても、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：

- 『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。
- 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。
- 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、必須品質特性(「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た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。臨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の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の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及び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た、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)を組み合わせて同等性/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、どの様な影響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及び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収集する。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、製造工程のペリフィケーション・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。**必須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と比較した結果、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(必須品質特性)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。
- (B) 変更前後の製品には高い類似性がかがわられるが、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/同質であることができ。

- (C) 変更前後の製品には高い類似性がかがわられるが、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かがわられるが、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び可能性がある定できない。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し得る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。

従って、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必須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、技術的に測定できないいくつかの細胞の特性を定めて、その特性に関する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

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。

を参考にすることは出来るが、変更前後での製品の同等性/同質性を論ずることができ十分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、はじめに細胞株やセル・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な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必須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抗原の発現量は、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の有効性・安全性とを関係づけて評価するのは容易ではない、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・バンクにおいては、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特定しておくことは、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は資することともに、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・安全性に関連づ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、必須と目せられる品質特性を可能な限り探索し、その適切な測定法と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)のような医療製剤の本質は、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ところにあり、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」可能性の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なく、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關して、有効性や安全性と関連づけられ、(必要に応じて追加非臨床・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特定されており、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/同質性を設定し、臨床試験や臨床試験なしに、品質特性によって示すためのには、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碍でない危害要因(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・増殖などのハザード)が合理的なリスクアセスメントにより同定され、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しなかっ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。

ただし、諸見聞にもとづき、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/同質性の評価をめぐらなければならない。すなわち、患者から得た自己由来細胞を出发原料として、濃縮・シ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あるデータを取集するよりも、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、特に複雑な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。例えば、製造工程変更が製品の製造段階での目的細胞や製品の評価に必要な場合もある。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

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。

の必須品質特性等に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集め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（適量、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には、非臨床あるいは臨床上の同等性/同質性評価プログラム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手順
- (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) 当該細胞や分生子の変質・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探索の必要性（具体的には、当該細胞の分化、純度、老化などの状況、分生子及び目的細胞における差異の可能性）
- (f) 製造工程変更が当該最終製品の有効性・安全性・品質に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可能性
- (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に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って複雑さが増すため、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ことが必要がある：

- (A) 既存の試験法が、使用目的に対して変わらざる適切であるか否か、あるいは試験法の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していることを確認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であるいはその一部(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、改め探査・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必須品質特性の間の関係性の理解、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ィールが、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ィー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。製造工程の変更の隣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つて有用となる。

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を確認を試みることは、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がある。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ィー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ているのであれば、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、ばらつきの大さき)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と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) 潜在的な必須品質特性

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必須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で多い場合、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關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決定する必要がある。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は通常は**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、**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。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通常のロット分析にもはや適切ではないことを示すデータが得られた場合は、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、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とは、正当な根拠がない限り一般に不適当と考えられる。**製造工程変更後に目的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ろう。製造工程変更後の製品に対する規格及び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又は目的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**に際しては、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得るので、**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たと考えられる。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 Q6C** 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

基準を満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

11

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**影響を受けなければならないか**を明らかにするの役に立つ。製造工程中の**中間製品の分析**により**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のもも含め）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、又は小規模でのペリアイクエーション結果**、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關係する情報に限ることである。

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**工程のペリアイクエ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**は、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、**工程のペリアイクエ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**ペリアイクエ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、

12

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)** についての變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・バンクに變更が加えられた際には、變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變更に際しても、變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。

製造工程變更及び管理方策の分析を円滑に進めるため、製造販売業者は變更前及び變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變更内容が明確に**わかる**ように対照併記した**説明書**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變更時の同等性／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變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、製造工程變更前の**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**を變更後の**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變更であるか、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變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、變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變更に際して、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**、**時間・労力・コスト**、**一般に動業として判断する**。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・質ともに充実したものであることが期待できる**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、製造販売承認を旨として最終的に**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**評価に基づいて留意する

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、例えば重篤な表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變更時と同様の同等性／同質性評価が必要となる。

こと。開発後期に製造工程變更を行ったが、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、製造工程變更前後の**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變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、分析手法は必ずしもバリデートされていなくても**いいから**、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高いものでなければならぬ**。

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

製造工程變更前後の**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る。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**に関する製造工程變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**つく品質**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**、**基起**、及び**製造工程由来非細胞不純物**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。

- 作用機音が既知であり、明確であるほど、同等性／同質性を示しやすい。

(O) 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類の別

- 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、短期間の投与に比較して長期間の投与で一段と高くなるであろう。
- 過去の試験（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試験、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試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、製品の有効性及び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。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。

必須品質特性 (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证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/バリエ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(ともなう同等性/同質性評価(ICH Q5E)) (平成17年4月26日、審査発第0428001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1028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(第一案の二関係)
- 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)

1 ヒト細胞加工製品の変更に伴う同等性/同質性評価に関する指針(案)
2
3 に係る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的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(必須品質特性)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ので、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と同時に、改められた非臨床・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ある。品質特性についての追加データを取集・解析するだけでは、変更前後の製品を同等／同等とすることは不十分であると考えられる。したがって、同等性／同等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緯の乏しいもの製造において、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は、変更前後の製品を同等／同等とすることは不十分であると考えられる。したがって、同等性／同等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>
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／同等性を十分に保証するために必要な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、ハイオテクノロジー応用医薬品でいう「同等性／同等性」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>「本来の必須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／同等性」評価ケースの(A)から(C)までのいずれかに該当することにより(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ある。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。」とは、例えばどのような場合か？</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、例えども試験を追求するということ</p>

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	<p>「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、可能性もある。」とは例えばどのような場合か？</p>	<p>有効性との因果関係は不明であっても、これまでの臨床経緯等の科学的知見の蓄積によって、特定の薬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。</p>
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	<p>「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することは限らない。」とは例えばどのような場合か？</p>	<p>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、僅かな産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。</p>

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(案)

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ともなう同等性／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。

1.4 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、必須品質特性(「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。

1.5 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。必須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（必須品質特性）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

125 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
126 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
127 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／同質であるとす
128 ることができる。

129
130 (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
131 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
132 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
133 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。

134
135 (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
136 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
137 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
138 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
139 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
140 施を検討すべきである。

141
142 (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し
143 る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

144
145 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
146 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
147 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
148 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
149 の放出)などを検討することが重要である。

150
151 従って、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、
152 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必須品質特性すべてを
153 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、
154 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
155 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
156 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
157 に、技術的に測定可能ない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
158 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
159 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
160 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
161 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
162 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、
163 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
164 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
165 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
166 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。

169 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
170 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
171 となる。
172

173 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
174 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
175 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
176 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
177 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
178 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
179 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、
180 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、
181 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
182 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
183 に関連づけられる必須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、
184 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抗原の発現量は、間葉系幹細胞の脂
185 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
186 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
187 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
188 ずさ(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
189 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
190 に変更し、新原料細胞の妥当性をその品質特性と臨床上の有効性・安全性とを関係づけて評
191 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
192 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
193 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
194 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
195 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
196 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
197 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に際して、新旧原料細胞の特
198 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／
199 同質性評価に資するための重要な方策・要素である。
200

201 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、
202 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
203 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
204 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。
205 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
206 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
207 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。
208

209 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
210 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
211 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
212 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
213 「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
214 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
215 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
216 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
217 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

218 て、有効性及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
219 たときのみである。

220

221 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
222 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
223 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
224 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
225 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
226 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
227 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、想定されうる安全性上の重大
228 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
229 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
230 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
231 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
232 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・
233 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
234 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
235 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
236 討する必要がある。⁸

237

238 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
239 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
240 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
241 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
242 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
243 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、
244 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
245 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
246 き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
247 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
248 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
249 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
250 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。

251

252

253 2.0 指針

254

255 2.1 同等性／同質性評価作業に関する留意事項

256

257 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
258 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、特に必須品質特性
259 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
260 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
261 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必須品質特性等に影

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。

262 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：

- 263
264
265
266
267
268
- 269 (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。
 - 270
271
272
 - 273 (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
 - 274
275
 - 276 (C) 非臨床及び臨床上的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
 - 277
278

279 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：

- 280
281
- 282 (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
 - 283
284
 - 285 (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）
 - 286
287
288
 - 289 (c) 製造の恒常的再現性を証明するために用いたロット
 - 290
291
 - 292 (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。
 - 293
294
295
 - 296 (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）
 - 297
298
299

300
301 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：

- 302
303
- 304 (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
 - 305
306
 - 307 (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：
308 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
 - 309
310
311

- 312 (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：
313 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・
314 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
315
- 316 (i) 最終製品の非臨床あるいは臨床上的特徴及び臨床上的適応対象疾患(「2.5 非臨床
317 試験及び臨床試験に関する留意事項」参照)
318
319

320 2.2 品質に関する留意事項

321 2.2.1 分析法

322 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
323 必要があり、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
324 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
325 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
326 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
327 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
328 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
329 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
330 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
331 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
332 必要がある。
333

334 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
335 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
336 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
337 売業者は以下の点について明らかにする必要がある：
338
339

- 340
- 341 (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
342 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
343 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
344 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
345 評価に用いた試験がその意図した目的に適切であることを確認すべきである。
346 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
347 る場合もある。
348
- 349 (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
350 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
351 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
352 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、
353 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、
354 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
355 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。
356

357 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
358 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
359 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
360 (ICH Q2(R1)、Q5C、Q6B)等に従ってバリデーションを実施すること。

361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411

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、改めて既存の必須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必須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。

411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460

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) 潜在的な必須品質特性

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必須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。

461 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
462 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ので、新たな試験や
463 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
464 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が得られた場合は、試験の変更、
465 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
466 ウシ血清を除いた場合、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
467 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
468 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
469 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
470 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、
471 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、
472 すなわち、バリデートされた製造工程、特性解析試験、ロット分析データ、安定性データ、非
473 臨床及び臨床データを考慮することが重要である。

474 475 **2.2.4 最終製品の品質の安定性**

476
477 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
478 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
479 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
480 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。
481 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
482 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
483 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、
484 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。

485
486 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
487 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
488 手段となりうるので、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
489 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
490 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
491 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ると考えられる。選定した保
492 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。

493
494 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
495 ついては、ICH Q5C 及び Q1A(R2)ガイドラインを参考にすること。

496 497 498 **2.3 製造工程に関する留意事項**

499
500 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
501 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
502 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、
503 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
504 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
505 る必要がある。

506
507 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
508 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、
509 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
510 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

511 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
512 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
513 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
514 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
515 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
516 の妥当性を示す必要がある。

517
518 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
519 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
520 ることを示すためには、例えば、特定の間製品が同等／同質であることを立証したり、変更後
521 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
522 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
523 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
524 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。

525
526 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
527 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
528 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
529 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
530 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
531 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
532 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係する情報に限ってのこと
533 である。

534
535 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
536 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
537 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
538 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
539 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、
540 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
541 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
542 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
543 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
544 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
545 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
546 のが適切であろう。

547
548 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
549 限定されるわけではない：

- 550
- 551 • 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
552 materials) についての変更後の規格及び試験方法の設定
 - 553
 - 554 • 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
555 更後のこれらの細胞に関するウイルス安全性の評価
 - 556
 - 557 • 外来性感染性物質の試験・管理
 - 558
 - 559 • 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
560 不純物の除去

561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603

- 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、時間、労力、コスト等を勘案して判断する。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類別

- 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

653 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
654 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
655 与に比較して長期間の投与で一段と高くなるであろう。

- 656
- 657 • 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
658 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
659 に関する経験などは参考になる。
 - 660
 - 661 • 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
662 効力を裏付ける非臨床又は臨床試験データとの関係
 - 663
 - 664 • 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
665 性や安全性データとの関係
 - 666

667 2.5.2 試験の種類

668 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
669 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
670 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
671 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
672 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。

673 3.0 用語集

674 出発原料

675 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
676 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
677 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
678 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
679 いる遺伝子ベクター)」を指す。

680 同等性/同質性評価作業

681 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
682 討するための一連の作業。

683 同等性/同質性評価ブリッジング試験

684 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
685 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
686 床試験あるいは臨床試験。

687 同等/同質

688 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
689 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
690 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
691 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
692 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
693 データにも基づき判断する必要がある場合がある。

703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742

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。

必須品質特性(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。

743 **4.0 参考文献**

744

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)

746

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)

747

748

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)

751

752

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)

753

754

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)

757

758

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(ICH Q5E) (平成17年4月26日、審査発第0426001号別添)

759

760

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)

761

762

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)

763

764

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)

768

769

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)

771

772

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)

773

774

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)

775

776

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)

779

780

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)

781

782

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)

783

784

785

786

787
788
789

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(案)
に係る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(必須品質特性)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、改めての非臨床・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必須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>「本来の必須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。