

細胞・組織加工製品の開発初期段階からの品質及び安全性に係る薬事戦略相談を効率的に行うため留意すべき事項（チェックポイント）について【品質】

初回治験計画の届出を行う前の細胞・組織加工製品の品質及び安全性に係る薬事戦略相談では、当該製品を用いた治験を開始することが可能かどうかの相談に応じ、必要なアドバイスを行います。

「細胞・組織加工製品の初回治験計画届書の調査（30 日調査）重要ポイント例」にお示ししたとおり、細胞・組織加工製品の治験開始にあたっては、開発製品の非臨床安全性評価のほか原材料や開発製品の品質管理は重要なポイントになります。したがって、開発のより初期の段階から、これらの重要ポイントに関する問題点を洗い出し、その解決のために、当該相談を積極的に活用されることをお勧めします。

当該相談時に、可能な範囲でご検討及びご対応をお願いすることが多い、予め留意すべき事項のうち、品質管理に関する事項について、下記のチェックポイントを作成しましたので、相談のための資料（相談資料）を作成する際に活用してください。その際、開発製品の特性、相談内容等を踏まえ、開発製品に関連するガイドライン等も参考にしてください。なお、下記のチェックポイントはあくまで例示であり、一律に全ての項目について充足することを求めるものではありません。

<資料作成について>

- 相談資料の一般的な構成は、①相談の概要（相談事項とその背景に関する簡潔な説明）、②開発製品に関する基本的な情報（品目概要や開発対象とする適応疾患に関する情報）、③相談事項の内容に関する資料（相談事項の詳細な内容、相談内容に対する相談者の見解とその根拠）となっています。また、必要に応じ、相談において有用な参考資料（治験薬概要書／治験機器概要書、試験報告書、治験計画案等）や引用文献等を添付してください。
- 相談事項の内容に関する資料には、相談者が機構の助言を得たい内容を明確かつ具体的に記載してください。
- 相談資料には、目次及びページ番号をつけてください。
- 略号、特殊な用語を用いる場合には、その定義一覧を添付してください。
- 図表等を積極的に活用してください。

<原材料について>

- 開発製品の製造に使用している生物由来成分の生物由来原料基準への適合性に関する説明にあたっての留意点は以下のとおりです。
 - 開発製品の製造に使用されるすべての生物由来成分（細胞培養に用いるウシ胎仔血

清、細胞を調製する際に用いる酵素等を含む)を確認の上、一覧表を作成してください。

なお、細胞調製時に用いる酵素等を製造する際に使用された生物由来成分に関しても、確認が必要であることに留意してください(「生物由来原料基準に規定する原材料の取扱いについて」(平成 21 年 3 月 27 日付け事務連絡)を参考にしてください)。

- 各生物由来成分について、生物由来原料基準の各要件への対応状況を説明してください。なお、説明にあたっては、【記載例①】に示す対応表を活用してください。
- 反芻動物(ウシ、ヤギ、ヒツジ等)に由来する成分については、反芻動物由来原料基準の各要件への対応状況についても説明する必要があることに留意してください。
- 原材料について、製造過程においてウイルス等を不活化又は除去する処理が行われている場合、ウイルスクリアランス試験結果を示して、ウイルス等の不活化又は除去能を説明してください。なお、説明にあたっては、【記載例②】に示す表を活用してください。

<開発製品の品質について>

- 品質管理方法の説明にあたっての留意点は以下のとおりです。
 - 開発製品の製造方法及び品質管理方法を説明してください。なお、説明にあたっては、【記載例③】のフローチャートや【記載例④】及び【記載例⑤】の表を活用してください。
 - 相談事項に関する説明に特性解析試験の成績を用いる場合は、その試験の概要(試験目的、試験方法等)を説明してください。なお、実施を予定しているものの未実施の試験については、その旨を説明し、可能な範囲で試験の概要を説明してください。説明にあたっては、【記載例⑥】に示す表を活用してください。
 - 非細胞・組織成分、不純物等の開発製品に存在する物質については、開発製品中の残存量を示した上で、その残存量も考慮した上で治験での被験者の安全性が確保されると判断した根拠を、公表文献や毒性試験成績等を踏まえ説明してください。なお、説明にあたっては、【記載例⑦】に示す表を活用してください。また、製造工程に不純物等を除去する工程が含まれている場合は、その旨を説明してください。
- エンドトキシンや感染性物質(細菌、真菌、ウイルス等)に対する最終製品の安全性についての説明にあたっての留意点は以下のとおりです。
 - エンドトキシン試験や感染性物質の否定試験(無菌試験、マイコプラズマ否定試験)に関して、試験方法、試験検体、試験検体量、試験結果の判定方法及び判定時期(出荷時、出荷後〇日目等)等を説明してください。
 - 開発製品のウイルス安全性に関して講じた方策(受入検査、製造工程等でのウイルス試験、プロセス評価等)を説明してください。

- 開発製品の安定性に関する説明にあたっての留意点は以下のとおりです。
- 開発製品の運搬・保管における実際の運搬・保存条件（期間、温度、運搬・保存液、形態等）を説明してください。
- 上記の運搬・保存条件における品質の経時変化に関する評価結果（安定性試験の概要（試験項目、試験方法、試験期間、試験結果等））を説明してください。なお、実施を予定しているものの未実施の試験については、その旨を説明し、可能な範囲で試験の概要を説明してください。

以上

【記載例①】

【生物由来原料基準等への対応状況】

〇〇血清に係る生物由来原料基準への対応状況

表 動物由来原料基準への対応状況

基準の内容	対応状況
(1) 動物細胞組織製品の原材料以外の動物に由来する原料又は材料(細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされているものを除く。以下動物由来原料基準において同じ。)の原材料は、薬事法に基づく製品の製造販売の承認の際に交付される承認書に別に記載されている場合を除き、健康な動物に由来するものでなければならない。健康な動物に由来することが確認できない場合にあつては、無菌性が担保されていること及びウイルス感染リスクの検証が行われていることを確認しなければならない。	(対応状況を説明してください。)
(2) 原材料について、動物の原産地、使用部位等を明らかにするとともに、細胞又は組織の入手方法について明らかにしなければならない。	(対応状況を説明してください。)
以下省略	同左

表 反芻動物由来原料基準への対応状況

基準の内容	対応状況
(1) 反芻動物に由来する原料又は材料(脂肪酸、グリセリン、脂肪酸エステル、アミノ酸、合成オリゴペプチドその他高温及びアルカリ処理により製するものを除く。)については、反芻動物由来原料基準によるものとする。	(対応状況を説明してください。)
(2) 反芻動物の次に掲げる部位を医薬品等の原材料に用いてはならない。 ア 下垂体 イ 胸腺 ウ 硬膜 エ 三叉神経節 オ 松果体 カ せき髄 キ せき柱骨 ク 胎盤 ケ 頭骨 コ 腸 サ 脳 シ 脳せき髄液 ス 背根神経節 セ 脾臓 ソ 副腎 タ 扁桃 チ 眼 ツ リンパ節	(対応状況を説明してください。)
以下省略	同左

【記載例②】

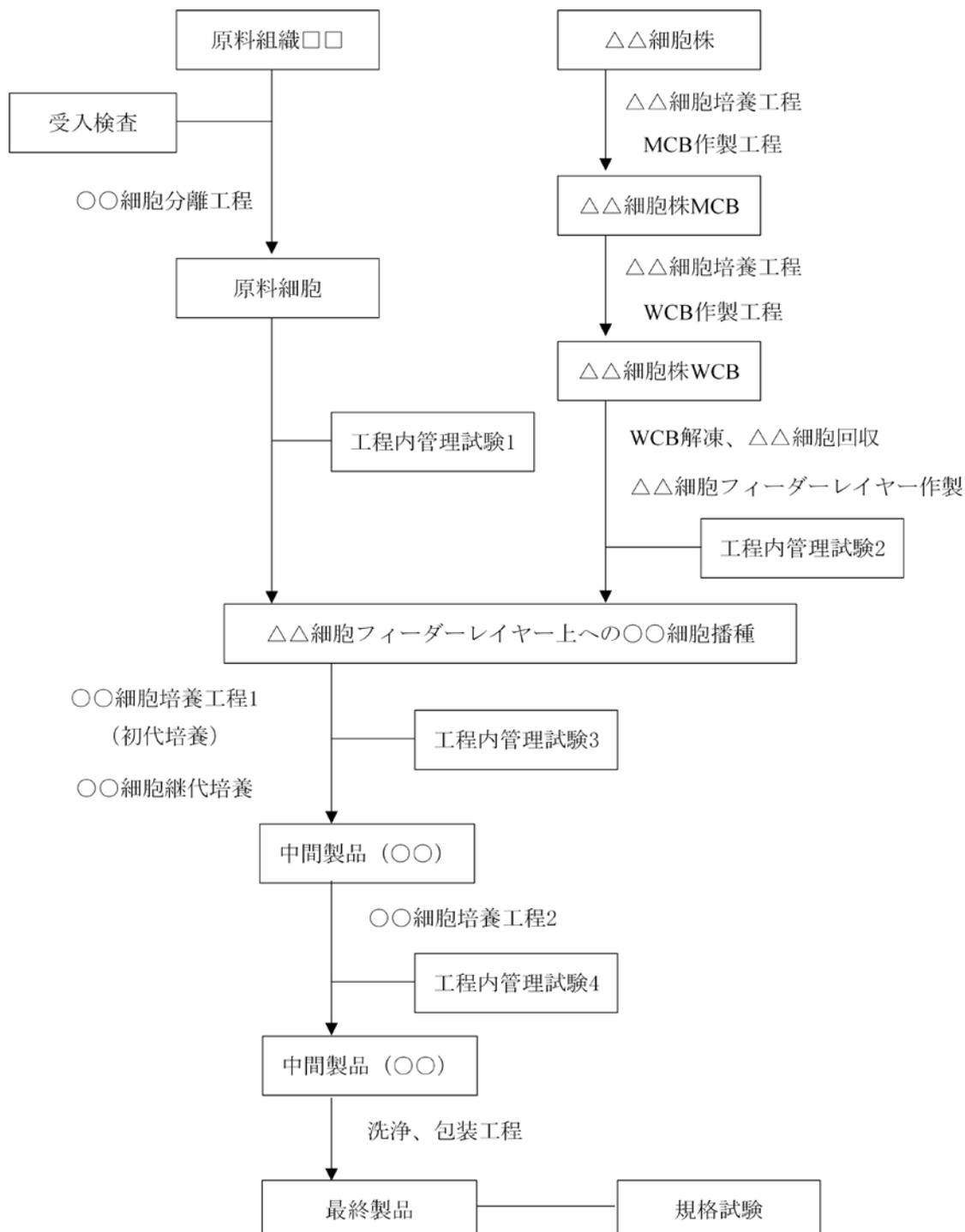
【ウイルスクリアランス試験】

表 (ヒト又は動物種) 由来 (成分名) に関するウイルスクリアランス試験結果

		スパイクウイルスとウイルスクリアランス指数 (Log ₁₀)			
		○○ウイルス	△○ウイルス	△△ウイルス	△□ウイルス
ウイルス 不活化/ 除去工程	処理工程 ①	≧○	≧○	≧○	≧○
	処理工程 ②	≧□	≧□	≧□	≧□
総クリアランス指数		≧□○	≧□○	≧□○	≧□○
測定方法		○○細胞を指示 細胞とした感染 性試験等	同左	同左	同左

【記載例③】

【製造方法の概略のフローチャート】



【記載例④】

【工程内管理試験の一覧表】

工程	試験項目	試験検体	試験方法	判定基準	備考
工程内管理試験1	〇〇試験	〇〇液	〇〇検査	〇〇したとき、□□が、△となること。	詳細については〇〇参照
	〇〇数測定	工程〇の段階の〇〇を□mL	〇〇法	△△以上	詳細については××参照
工程内管理試験2	〇〇否定試験	〇〇液	日局〇〇試験法	適合	詳細については〇×参照
	□△率測定	〇〇	〇〇法	□%以上	詳細については〇□参照
以下省略	同左	同左	同左	同左	同左

※ 製品の特性に応じて試験項目、試験方法等を設定してください。

【記載例⑤】

【規格及び試験方法の一覧表】

試験項目	試験方法	試験検体	規格／判定基準
細胞純度	フローサイトメトリー	1ロットの最終製品から無作為に抜き取った1製品より調製した細胞懸濁液	CD○陽性かつCD△陰性細胞が○%以上
○（液性因子）分泌	ELISA	培養終了時の培養上清	≧○ng/mL
以下省略	同左	同左	同左

- ※ 必要に応じ結果が判明する時期に関しても記載してください。
- ※ 製品の特性に応じて試験項目、試験方法等を設定してください。

【記載例⑥】

【加工した細胞の特性解析結果の一覧表】

特性解析項目	検体	試験方法	試験結果	備考
細胞数	工程○における 中間製品	血球計算板を用 いて○○顕微鏡 下でカウントし 算出	Lot.a : ○×10 [□] Lot.b : ○×10 [□] Lot.c : ○×10 [□]	詳細については ○○参照
細胞生存率	工程○における 中間製品	○○染色し、血球 計算板を用いて ○○顕微鏡下で カウントし算出	Lot.a : ○% Lot.b : △% Lot.c : □%	詳細については ××参照
○○細胞含有率	工程○における 中間製品	CD○×陽性細胞 をフローサイト メトリーで測定	Lot.a : ○% Lot.b : □% Lot.c : ○%	詳細については ○×参照
細胞形態学的特 徴	工程△における 継代時の細胞	○○顕微鏡下で 観察（紡錘状）	Lot.a : 適 Lot.b : 適 Lot.c : 適	詳細については ○□参照
○○産生能	最終製品	培養上清を採取 して ELISA 法に て測定	Lot.a : ○% Lot.b : □% Lot.c : △%	詳細については ××参照
○○機能	最終製品	○○法	Lot.a : 適 Lot.b : 適 Lot.c : 適	詳細については ○×参照
以下省略	同左	同左	同左	同左

※ 製品の特性に応じて試験項目、試験方法等を設定してください。

【記載例⑦】

【最終製品に残留する不純物の安全性評価】

表 最終製品に残留する不純物

不純物	測定方法	残存量／1回使用量	安全性に関する考察
ウシ胎児血清由来タンパク質	○法	Lot.a : \leq ○ ng Lot.b : \leq × ng Lot.c : \leq × ng	詳細は××で考察
○○ (抗生物質)	○法	Lot.a : \leq △ ng Lot.b : \leq ○ ng Lot.c : \leq ○ ng	詳細は○×で考察
以下省略	同左	同左	同左

※ 製品の特性に応じて試験項目、試験方法等を設定してください。