再生医療等製品の承認申請のための添付資料及びその概要の記載要領

第 2.3 部 品質に関する概括資料

品質に関する概括資料（以下「QOS」という。）は、第 3 部「品質に関する文書」の資料をその範囲及び構成に即して要約したものである。QOS には、第 3 部及び添付資料の他の部分に含まれていない事項、データ及び考察を加えてはならない。

QOS は、品質の審査担当者が第 3 部の全体像を把握できるよう各項に関する十分な内容を含むものでなければならない。QOS は、申請に係る再生医療等製品の重要な事項を明確にするとともに、例えば、データや資料を作成する際、既存のガイドラインによらないときは、その妥当性を説明するものでなければならない。QOS は、第 3 部の各項資料と第 4 部及び第 5 部の関連資料を総合的に考え合わせた重要事項の考察（非臨床関連部記載の効力又は性能、造腫瘍性に関する特性解析等）を含むものでなければならない（他の部の資料を引用するときは、該当個所が相互に参照できるようにする）。

QOS 本文中の下線で示した図表、数値等については、第 3 部記載のものをそのまま利用することができる。

以降は、細胞加工製品の記載要領について示す。再生医療等製品は、その製造方法や最終製品の形状によって、必ずしも各項が該当しない場合がある。その場合は該当しない旨をケースバイケースで判断し、記載すること。遺伝子治療用製品については、「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」（平成 13 年 6 月 13 日付け医薬審発第 899 号）別紙 3「承認申請書に添付すべき資料第 2 部（3）及び第 3 部の作成要領に関するガイドライン（以下「CTD—品質に関する文書の作成要領に関するガイドライン」という。）に示すとおりであるが、3.2.S.2.3 [ウイルスベクター] に記載の出発物質（プラスミド・セルバンク）に係る記載、3.2.A.2 の生物由来原料基準への対応状況に係る記載、3.2.A.3 の副成分に係る記載、並びに副構成体に関する資料等については、本記載要領に示す事項を参考にすること。

[セクション構成について]

細胞加工製品の申請資料作成にあたっては、「再生医療等製品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」（平成 26 年 8 月 12 日付け薬食機参発第 0812 第 5 号）を必ず参照すること。当該通知では、申請資料にどのような内容が含まれているべきかが述べられており、通知に記載されている内容がすべて含まれていれば申請資料として問題はない。当該通知においては特定のフォーマットの使用を指定しているわけではないことから、以降に CTD 形式で資料を作成する場合のセクション構成の一例を示すが、必ずしもこの構成とする必要はない。

① モジュール S とモジュール P のセクション構成について

細胞加工製品の製造工程は、細胞採取後一連の流れで最終製品まで製造され、一般的な医薬品と異なり原薬製造工程と製品製造工程の区別がないケースがある。CTD 形式では、モジュール S とモジュール P で重複している内容のセクションがあることから、そのような場合、重複してい

るセクションについては片方に該当する内容を記載し、もう片方のセクションには当該項参照、という形で記載すること。例えば、製品の規格及び試験方法については 2.3.P.5 (3.2.P.5) [製品] に記載し、2.3.S.4 (3.2.S.4) [構成細胞・組織] には「2.3.P.5 (3.2.P.5) [製品] 参照」と記載することで差し支えない。

若しくは、重複するセクションの片方は単に省略することでも差し支えないが、セクション番号と当該セクションにおける記載内容との対応関係が維持されることが望ましいため、CTD のセクション番号を繰り上げる等はしないこと。

省略可能なセクションとその参照先のセクションの組合せの例は表 1 のとおりである。例えば S.4 は P.5、S.6 は P.7、S.7 は P.8 をそれぞれ参照するという形で資料を作成することで差し支えない。また、細胞加工製品の場合は標準物質にあたるものがないケースもあるため、その場合は S.5 や P.6 には「標準物質は設定されていない」などと記載することで差し支えない。

なお、開発者の資料作成の都合上、モジュール S とモジュール P に分割した方が取りまとめやすいセクションがある場合には、分けて記載することでも差し支えない。

表 1 省略可能なセクションとその参照先のセクションの組合せの例

省略可能なセクション	参照先のセクション
S.4 構成細胞・組織の管理	P.5 製品の管理
S.5 標準品又は標準物質	-
S.6 容器及び施栓系	P.7 容器及び施栓系
S.7 安定性	P.8 安定性
P.2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質	S.1.2 構成細胞の起源となる細胞の由来及び特性 S.1.3 構成細胞の一般特性 S.3.1 構成細胞の特性
P.2.3 製造工程の開発の経緯	S.2.6 製造工程の開発の経緯
P.3.1 製造者	S.2.1 製造業者
P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール	S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール
P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理	S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理
P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価	S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価
P.5.5 不純物の特性	S.3.2 目的外細胞及び製造工程由来不純物
P.6 標準品又は標準物質	-

② *ex vivo* 遺伝子治療用製品の場合のセクション構成について

ex vivo 遺伝子治療用製品の中には、遺伝子組換えウイルスベクターを用いて構成細胞の遺伝子改変を行う製品がある。遺伝子改変に用いるウイルスベクターは最終製品の品質管理上重要な中間体であることから、バイオ医薬品の原薬相当の管理が求められ、製造方法、規格及び試験方法並びに安定性のすべてが審査対象となる。したがって、ウイルスベクターの品質管理については独立したモジュール S を作成して詳述すること。また、構成細胞の品質管理については①項に記

載したとおりの要領で記載すること。

すなわち、*ex vivo* 遺伝子治療用製品の場合のセクション構成は以下の表2のとおりとすることを想定している。

なお、2.3.A には、ウイルスベクター部分と細胞部分の情報を両方含めることで差し支えない。

表2 *ex vivo* 遺伝子治療用製品の場合のセクション構成の例

Module	2.3 (3.2) .S ウイルスベクター
	2.3 (3.2) .S 構成細胞・組織
	2.3 (3.2) .P 製品
	2.3 (3.2) .A その他

③ 主構成体が複数存在する場合のセクション構成について

細胞加工製品の構成は多様であり、主構成体となる成分が複数存在する製品も考えられる。例えば、CAR-T 細胞製品のうち、CD4 陽性細胞を製品化したものと CD8 陽性細胞を製品化したものの2つを主構成体として同梱し、両構成体ともに患者へ投与する製品が一例である。そのような製品の場合、以下のように2.3 (3.2) .S [構成細胞・組織] 及び2.3 (3.2) .P [製品] のセクションを主構成体ごとに設定するか(表3)、2.3 (3.2) .S [構成細胞・組織] 及び2.3 (3.2) .P [製品] のセクションに両構成体の情報を併記する(表4)構成が考えられるが、開発者の資料作成の都合に応じて取りまとめやすい構成とすることで差し支えない。

なお、複数の構成体で記載内容が類似する箇所が多いケースでは、両者の差異を比較しやすいよう項番号を揃える、共通する箇所については片方の記載を省略する(ただし、セクション番号の繰上げは避ける)等の対応を行うこと。

表3 主構成体が複数存在する場合のセクション構成の例1

Module	2.3 (3.2) .S ウイルスベクター
	2.3 (3.2) .S 構成細胞・組織 (CD4)
	2.3 (3.2) .P 製品 (CD4)
	2.3 (3.2) .S 構成細胞・組織 (CD8)
	2.3 (3.2) .P 製品 (CD8)
	2.3 (3.2) .A その他

表 4 主構成体が複数存在する場合のセクション構成の例 2

Module	2.3 (3.2) .S ウイルスベクター
	2.3 (3.2) .S 構成細胞・組織 (CD4・CD8)
	2.3 (3.2) .P 製品 (CD4・CD8)
	2.3 (3.2) .A その他

④ 副構成体に関するセクションについて

細胞加工製品の構成は多様であり、副構成体として、投与時の希釈液や特殊な投与デバイス等が含まれる製品が存在する。以下に、副構成体の種類ごとに対応策の例を記載する。

i) 採取した細胞又は組織を製造所に輸送する際に使用する保存液や、投与時に使用する希釈液

これらは医薬品と同様の資料構成にすることで必要な情報は網羅され则认为られるため、独立したモジュール P を設ける (3.2.P 副構成体) 等に対応すること。なお、原薬と製品の部分に製造工程を分割し、原薬及び製品それぞれで規格及び試験方法を設定している場合は、モジュール S とモジュール P に分割して記載する ([3.2.S 副構成体] と [3.2.P 副構成体] の 2 つに分割する) ことで差し支えない。

ii) 投与デバイス

シリンジやオートインジェクターなど、容器としての役割も果たすようなものについては、医薬品の場合と同じように、主構成体の P.7 に情報を記載することで差し支えない。一方、仮に単独で流通した場合には医療機器として使用されると想定される投与デバイス等は、独立したモジュール R を設定し、「医療機器の製造販売承認申請書添付資料の作成に際し留意すべき事項について」(平成 27 年 1 月 20 日付け薬食機参発 0120 第 9 号) に規定されるサマリー・テクニカル・ドキュメント (以下、「STED」) に相当する資料を格納することで差し支えない。

⑤ 規格及び試験方法を設定して原薬相当の管理を行う重要中間体がある場合について

細胞加工製品の中には、製造工程の途中の検体を重要中間体として凍結し長期間保存できるようにしているケースや、その検体を用いた規格及び試験方法が設定され、重要品質特性の管理を行っているケースがある。そうした重要中間体の品質管理については、2.3.S.2.4 (3.2.S.2.4) [構成細胞・組織] に記載することで差し支えない。なお、当該重要中間体の規格及び試験方法、容器及び施栓系、安定性に関して、2.3.S.4 (3.2.S.4) [構成細胞・組織]、2.3.S.6 (3.2.S.6) [構成細胞・組織]、2.3.S.7 (3.2.S.7) [構成細胞・組織] に記載する方が開発者にとって都合がよい場合には、どのセクションにどの内容が記載されているのかがわかるようにした上で利用することは差し支えない。

⑥ 非臨床安全性評価と密接に関連する事項について

細胞加工製品の品質管理に関連する事項の中には、非臨床安全性評価の観点からも適切な説明

が求められる事項がある。例えば以下の事項については、それぞれ品質に関する資料（第 2 部及び第 3 部）の該当項に記載することでも、非臨床安全性に関する資料（2.6.6 項）に記載することでも差し支えない。

- 製造工程由来不純物の安全性評価（2.3.S.2（3.2.S.2）[構成細胞・組織]）
- 副成分の安全性評価（2.3.A.3（3.2.A.3））
- *ex vivo* 遺伝子治療用製品におけるウイルスベクターの遺伝子挿入解析（2.3.S.3（3.2.S.3）[構成細胞・組織]）

⑦ 医療機関での調製に関する事項について

多くの細胞加工製品は凍結した状態で医療機関に搬入され、投与時に解凍し、輸注セット等を使用して投与される。また、製品によっては、医療機関で洗浄等の調製操作が実施されることもある。医療機関で実施されるそれらの操作の内容、温度管理等の概要については、2.3.P.2.6（3.2.P.2.6）[製品]に記載すること。また、それらの操作の妥当性を示すための以下の事項についても、同様に 2.3.P.2.6（3.2.P.2.6）[製品]に記載すること。なお、使用時安定性試験の情報については、2.3.P.8（3.2.P.8）[製品]に記載することでも差し支えない。また、投与デバイスに関する独立したモジュール R を設定している場合、モジュール R の適切な箇所において、機器（輸注セット、投与デバイス等）との適合性試験の結果が 2.3.P.2.6（3.2.P.2.6）[製品]に記載されている旨がわかるような記載を行うこと。

- 製品の投与時に使用する機器（輸注セット、投与デバイス等）について、市販後の本品の投与操作を模した条件で実施した適合性試験（compatibility study）の結果
- 使用時安定性試験の概要及び結果

セクション構成に関する以上の基本的な考え方を踏まえ、以降に各セクションにおいて説明すべき内容を記載する。最もセクション数の多くなる *ex vivo* 遺伝子治療用製品でかつ副構成体が存在する場合を念頭においているが、製品ごとに必要なセクションを設定すること（副構成体が存在しない製品であれば副構成体のセクションは不要、ウイルスベクターによる遺伝子導入を実施しない場合はウイルスベクターのモジュール S は不要、など）。

2.1 目次

目次では、第 2 部から第 5 部の目次を記述する。なお、添付の省略は可能である。

2.2 緒言

緒言では、販売名、構成細胞の一般名、企業名、最終形態、含量、投与経路及び申請に係る適応症を示す。

2.3 品質に関する概括資料

2.3.S ウイルスベクター（品名、製造業者）

2.3.S.1 一般情報（品名、製造業者）

3.2.S.1 [ウイルスベクター] 記載の事項

2.3.S.2 製造（品名、製造業者）

3.2.S.2 [ウイルスベクター] 記載の事項について以下の要素を勘案して記述する。

- ・ 製造業者に関する記述
- ・ 適正な品質のウイルスベクターを恒常的に製造するための製造工程（出発物質、重要工程、再加工についての記述等を含む）及びその管理に関する概略
- ・ 3.2.S.2.2 [ウイルスベクター] に示す流れ図
- ・ 3.2.S.2.3 [ウイルスベクター] 記載のウイルスベクター製造に係る出発物質及び生物起源の原料の記述
- ・ 重要工程の選択、プロセス・コントロール並びに規格値／判定基準と、その妥当性に関する考察。特に、3.2.S.2.4 [ウイルスベクター] 記載の重要中間体については記述する。
- ・ 3.2.S.2.5 [ウイルスベクター] 記載のプロセス・バリデーション／プロセス評価の記述
- ・ 3.2.S.2.6 [ウイルスベクター] 記載の開発過程における製造方法の重大な変更に関する簡潔な要約及び製品の同等・同質性を評価するための検討結果に基づく結論。製造方法の変更後のロットを使用した非臨床試験や臨床試験結果については、申請資料の非臨床試験や臨床試験を記載した箇所との相互参照ができるようにする。

2.3.S.3 ウイルスベクターの特性（品名、製造業者）

3.2.S.3.1 [ウイルスベクター] 記載のウイルスベクターの目的物質及び目的物質関連物質の記述と、一般的性質、特性及び特性解析データ（ウイルスベクターに対する試験及びウイルスベクターにより遺伝子改変した製品構成細胞に対する特性解析）の要約を示す。非臨床試験・臨床試験に供された試験的製造ロットと、市販製造しようとする工程で製造された典型的なロットの不純物レベルについて比較考察する。製造工程由来不純物の設定限度値の妥当性について述べる。

3.2.S.3.2 記載のデータの表形式のまとめ。適宜、図示。

2.3.S.4 ウイルスベクターの管理（品名、製造業者）

規格及び試験方法の妥当性、試験方法及びその分析法バリデーションに関する簡潔な要約を示す。

3.2.S.4.1 [ウイルスベクター] 記載の規格及び試験方法を示す。

3.2.S.4.4 [ウイルスベクター] 記載のロット分析の表形式のまとめ。適宜、図示。

2.3.S.5 標準品又は標準物質（品名、製造業者）

3.2.S.5 [ウイルスベクター] の記載内容について、適宜、表にして示す。標準品又は標準物質の設定がない場合は、その旨、記載する。

2.3.S.6 容器及び施栓系（品名、製造業者）

3.2.S.6 [ウイルスベクター] の記載内容について、簡潔な記述と考察を行う。

2.3.S.7 安定性（品名、製造業者）

3.2.S.7.1 [ウイルスベクター] 記載の実施した試験の要約（条件、ロット、試験方法）、その結果の簡潔な考察及び結論、適宜、貯蔵方法、有効期間について示す。

3.2.S.7.2 [ウイルスベクター] 記載の承認後の安定性試験計画を示す。

3.2.S.7.3 [ウイルスベクター] 記載の安定性試験結果の表形式のまとめ。適宜、図示。

2.3.S 構成細胞・組織（品名、製造業者）

2.3.S.1 一般情報（品名、製造業者）

3.2.S.1 [構成細胞・組織] 記載の事項

2.3.S.2 製造（品名、製造業者）

3.2.S.2 [構成細胞・組織] 記載の事項について以下の要素を勘案して記述する。

- ・ 製造業者に関する記述
- ・ 適正な品質の細胞・組織を恒常的に製造するための製造工程（出発細胞・組織、重要工程、再加工についての記述等を含む）及びその管理に関する概略
- ・ 3.2.S.2.2 [構成細胞・組織] に示す流れ図
- ・ 3.2.S.2.3 [構成細胞・組織] 記載の構成細胞・組織の製造に係る出発細胞・組織及び生物起源の原材料の記述
- ・ 重要工程の選択、プロセス・コントロール並びに規格値／判定基準と、その妥当性に関する考察。特に、3.2.S.2.4 [構成細胞・組織] 記載の重要中間体については記述する。
- ・ 3.2.S.2.5 [構成細胞・組織] 記載のプロセス・バリデーション（ベリフィケーション）／プロセス評価の記述
- ・ 3.2.S.2.6 [構成細胞・組織] 記載の開発過程における製造方法の重大な変更に関する簡潔な要約及び製品の同等・同質性を評価するための検討結果に基づく結論。製造方法の変更後のロットを使用した非臨床試験や臨床試験結果については、申請資料の非臨床試験や臨床試験を記載した箇所との相互参照ができるようにする。
- ・ 製造工程由来不純物の安全性評価の記述

2.3.S.3 構成細胞・組織の特性（品名、製造業者）

3.2.S.3.1 [構成細胞・組織] 記載の目的細胞の記述と、一般的性質、特性及び特性解析データ（細胞集団、生物活性等）の要約を示す。目的外細胞に関するデータを要約するとともに、個別の目的外細胞の含有率について規格値／判定基準を設定するための根拠を要約する。非臨床試験・臨床試験に供された試験的製造ロットと、市販製造しようとする工程で製造された典型的な実製造ロットの目的外細胞のポピュレーションについて、製造スケールが異なる場合は比較考察する。目的細胞／目的外細胞の設定限度値の妥当性について述べる。製造工程由来不純物の設定限度値の妥当性について述べる。

3.2.S.3.2 [構成細胞・組織] 記載のデータの表形式のまとめ。適宜、図示。

2.3.S.4 構成細胞・組織の管理（品名、製造業者）

規格及び試験方法の妥当性、試験方法及びその分析法バリデーションに関する簡潔な要約を示す。なお、本項については、2.3.P.5 [製品] に記載する場合は省略で差し支えない。

3.2.S.4.1 [構成細胞・組織] 記載の規格及び試験方法を示す。

3.2.S.4.4 [構成細胞・組織] 記載のロット分析の表形式のまとめ。適宜、図示。なお、治験での投与実績が数例と限られる製品では、治験製品の製造実績を本項においてすべて提示すること。

2.3.S.5 標準品又は標準物質（品名、製造業者）

3.2.S.5 [構成細胞・組織] の記載内容について、適宜、表にして示す。標準品又は標準物質の設定がない場合は、その旨、記載する。

2.3.S.6 容器及び施栓系（品名、製造業者）

3.2.S.6 [構成細胞・組織] の記載内容について、簡潔な記述と考察を行う。なお、2.3.P.7 [製品] に記載する場合は省略で差し支えない。

2.3.S.7 安定性（品名、製造業者）

3.2.S.7.1 [構成細胞・組織] 記載の実施した試験の要約（条件、ロット、試験方法）、その結果の簡潔な考察及び結論、適宜、貯蔵方法、有効期間について示す。

3.2.S.7.2 [構成細胞・組織] 記載の承認後の安定性試験計画を示す。

3.2.S.7.3 [構成細胞・組織] 記載の安定性試験結果の表形式のまとめ。適宜、図示。

なお、上記のいずれも、2.3.P.8 [製品] に記載する場合は省略で差し支えない。

2.3.P 製品（品名、剤型・最終形態）

2.3.P.1 製品及び処方（品名、剤型・最終形態）

3.2.P.1 [製品] の記載内容を示す。

3.2.P.1 [製品] 記載の処方を示す。

2.3.P.2 製品の開発の経緯（品名、剤型・最終形態）

3.2.P.2 記載内容及びデータに関する考察を示す。必要に応じ、臨床試験に用いられた各処方の組成の一覧表を示す。なお、2.3.P.2.2.3 [製品] 並びに 2.3.P.2.3 [製品] については、それぞれ 2.3.S.1.2 [構成細胞・組織]、2.3.S.1.3 [構成細胞・組織]、2.3.S.3.1 [構成細胞・組織]、並びに 2.3.S.2.6 [構成細胞・組織] に記載する場合は省略で差し支えない。

2.3.P.3 製造（品名、剤型・最終形態）

3.2.P.3 [製品] 記載の以下の事項を示す。なお、2.3.P.3.2 [製品] 以外の内容については、2.3.S.2 [構成細胞・組織] に記載する場合は省略で差し支えない。

- ・ 製造業者に関する記述
- ・ 製造処方
- ・ 適正な品質の製品を恒常的に製造するための製造工程及びその管理に関する概略
- ・ 3.2.P.3.3 [製品] に示す流れ図。
- ・ 重要中間体の管理
- ・ 3.2.P.3.5 [製品] 記載のプロセス・バリデーション（ベリフィケーション）／プロセス評価の記述。

2.3.P.4 副成分の管理（品名、剤型）

3.2.P.4 [製品] 記載の副成分の品質に関する簡潔な要約を示す。

2.3.P.5 製品の管理（品名、剤型・最終形態）

規格及び試験方法の妥当性についての簡潔な要約、試験方法、その分析法バリデーション及び不純物（製品としての不純物（例えば、抗生物質等の原材料残留物））の特性の要約を示す。

3.2.P.5.1 [製品] 記載の規格及び試験方法を示す。

3.2.P.5.4 [製品] 記載のロット分析の表形式のまとめ。適宜、図示。なお、治験での投与実績が数

例と限られる製品では、治験製品の製造実績を本項においてすべて提示すること。

2.3.P.6 標準品及び標準物質（品名、剤型・最終形態）

3.2.P.6 [製品] の記載事項について、適宜、表にして示す。標準品又は標準物質の設定がない場合は、その旨、記載する。

2.3.P.7 容器及び施栓系（品名、剤型・最終形態）

3.2.P.7 [製品] の記載内容について、簡潔な記述と考察を行う。

2.3.P.8 安定性（品名、剤型・最終形態）

実施した試験の要約（条件、ロット、試験方法）、試験結果及びデータ解析についての簡潔な考察並びに結論を示す。貯蔵方法、有効期間、適宜、使用時の保存条件及び有効期間に関する結論を示す。

3.2.P.8.3 [製品] 記載の安定性試験結果の表形式のまとめ。適宜、図示。

3.2.P.8.2 [製品] 記載の承認後の安定性試験計画を示す。

2.3.P 副構成体（品名、剤型・最終形態）

本項においては、採取した細胞又は組織を製造所に輸送する際に使用する保存液や、投与時に使用する希釈液等の副構成体の品質管理について記載すること。一方、仮に単独で流通した場合には医療機器として使用されると想定される投与デバイス等については、後述するモジュール R に資料を格納すること。

2.3.P.1 副構成体及び処方（品名、剤型・最終形態）

3.2.P.1 [副構成体] の記載内容を示す。

3.2.P.1 [副構成体] 記載の処方を示す。

2.3.P.2 副構成体の開発の経緯（品名、剤型・最終形態）

3.2.P.2 [副構成体] 記載内容及びデータに関する考察を示す。

必要に応じ、臨床試験に用いられた各処方の組成の一覧表を示す。

2.3.P.3 製造（品名、剤型・最終形態）

3.2.P.3 [副構成体] 記載の以下の事項を示す。

- ・ 製造業者に関する記述
- ・ 適正な品質の副構成体を恒常的に製造するための製造工程及びその管理に関する概略
- ・ 3.2.P.3.3 [副構成体] に示す流れ図。
- ・ 3.2.P.3.5 [副構成体] 記載のプロセス・バリデーション／プロセス評価の記述

2.3.P.4 副構成体の副成分の管理（品名、剤型）

3.2.P.4 [副構成体] 記載の副成分の品質に関する簡潔な要約を示す。

2.3.P.5 副構成体の管理（品名、剤型・最終形態）

規格及び試験方法の妥当性についての簡潔な要約、試験方法、その分析法バリデーション及び不純物の特性の要約を示す。

3.2.P.5.1 [副構成体] 記載の規格及び試験方法を示す。

3.2.P.5.4 [副構成体] 記載のロット分析の表形式のまとめ。適宜、図示。

2.3.P.6 標準品及び標準物質（品名、剤型・最終形態）

3.2.P.6 [副構成体] の記載事項について、適宜、表にして示す。標準品又は標準物質の設定がな

い場合は、その旨、記載する。

2.3.P.7 容器及び施栓系（品名、剤型・最終形態）

3.2.P.7 [副構成体] の記載内容について、簡潔な記述と考察を行う。

2.3.P.8 安定性（品名、剤型・最終形態）

実施した試験の要約（条件、ロット、試験方法）、試験結果及びデータ解析についての簡潔な考察並びに結論を示す。貯蔵方法、有効期間、適宜、使用時の保存条件及び有効期間に関する結論を示す。

3.2.P.8.3 [副構成体] 記載の安定性試験結果の表形式のまとめ。適宜、図示。

3.2.P.8.2 [副構成体] 記載の承認後の安定性試験計画を示す。

2.3.A その他

2.3.A.1 製造施設及び設備（品名、製造業者）

3.2.A.1 に記載された施設に関する情報の要約を示す。

2.3.A.2 外来性感染性物質の安全性評価（品名、剤型、製造業者）

細胞加工製品の原料及び製品の製造過程で使用する材料の感染性物質を管理する方策に関する考察を示す。

3.2.A.2 記載の生物由来原料基準等への対応状況を示す。

2.3.A.3 副成分

3.2.A.3 に記載された情報の要約を示す。副成分の安全性評価の概要については本項に示す。

2.3.R 各極の要求資料

必要に応じて、3.2.R 項に記載されている各極に特有な要求事項に対応する資料について、簡潔に記載する。

投与デバイスを副構成体とする場合は、独立したモジュール R を設定し、STED に相当する資料を格納する。なお、投与デバイスの適合性試験 (compatibility study) の結果が 2.3.P.2.6 (3.2.P.2.6) [製品] に記載されている場合、モジュール R の適切な箇所にその旨がわかるような記載を行うこと。

第 3 部

品質に関する添付資料

適用範囲

本ガイドラインは、再生医療等製品の適用範囲において定義される構成細胞及びその製品並びに副構成体に係る申請資料の様式（項目と配列順序）に関する指針を示すことを目的とするものである。本ガイドラインに定める様式は上記以外の再生医療等製品に適用可能な場合もあるので、それらの再生医療等製品の申請にあたって、申請者は、本ガイドラインの適用の可否について独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談の上、その適用の可否を判断すること。

各項の表題に続く文章は、その項の内容を説明したり、明確にしたものにすぎない。各項の内容は、以下の各通知を基に作成しているが、既存の指針がすべての内容を網羅しているわけではない。本ガイドラインの“データ又は報告書”中に記載された項目は、単に各資料の配列順序を示したものにすぎない。本ガイドラインには特定の必要なデータの種類や程度については規定されておらず、製品によってケースバイケースに判断されるものである。

- ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について（平成 12 年 12 月 26 日付け医薬発第 1314 号）（以下、「1314 号」）
- ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について（平成 20 年 2 月 8 日付け薬食発第 0208003 号）（以下、「20 年指針（自己）」）
- ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について（平成 20 年 9 月 12 日付け薬食発第 0912006 号）（以下、「20 年指針（同種）」）
- ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 2 号）（以下、「24 年指針（自己体性幹）」）
- ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 3 号）（以下、「24 年指針（同種体性幹）」）
- ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 4 号）（以下、「24 年指針（自己 iPS）」）
- ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 5 号）（以下、「24 年指針（同種 iPS）」）
- ヒト（同種）ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 6 号）（以下、「24 年指針（ES）」）

3.1 第 3 部目次

添付資料の一覧表を作成する。

3.2 データ又は報告書

3.2.S ウイルスベクター（品名、製造業者）

3.2.S.1 ウイルスベクターの一般情報（品名、製造業者）

3.2.S.1.1 ウイルスベクターの名称（品名、製造業者）

ウイルスベクターの名称に関して、企業コード又は研究所コード等があれば記述する。

3.2.S.1.2 ウイルスベクターの構造（品名、製造業者）

適宜、ウイルスベクターのキャプシドを含めた構造、ベクターゲノムの配列情報、模式図等を記載する。

3.2.S.1.3 ウイルスベクターの一般特性（品名、製造業者）

ウイルスベクターの一般的な特性を示す。非増殖性のウイルスベクターの場合は、ウイルスベクターの設計の経緯に言及した上で、増殖能を欠失させる方法の原理についての説明を含めること。

3.2.S.2 ウイルスベクターの製造（品名、製造業者）

3.2.S.2.1 製造業者（品名、製造業者）

受託者を含むすべての製造業者の名称、住所及び分担の範囲、並びにウイルスベクターの製造及び試験に係わるすべての事業所又は施設（CPC、品質管理用区域等）について記載する。なお、ウイルスベクターの製造工程のハーベストに対するウイルス試験・マイコプラズマ否定試験、並びにセル・バンクの更新時の試験を実施する外部試験機関についても記載すること。

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール（品名、製造業者）

申請者は、ウイルスベクターの製造方法に関して説明する必要がある。

製造方法及びプロセス・コントロールを適切に説明するため、例えば、次のような事項を記述する。

ロット及びスケール

ナンバリング・システム（未加工／未精製バルク又は中間体のプール及びロットのサイズ又はスケールに関する事項を含む。）を説明する。

細胞培養及びハーベスト

最初の播種（例えば1本以上のワーキング・セル・バンクのアンブルに含まれる細胞等を播種する）から最後のハーベスト作業に至る製造ルートフローチャートを示す。これにはすべての工程（すなわち、種類の異なる工程単位のすべて）及び重要中間体を示し、各工程の関連事項（例えば細胞濃度、容量、pH、培養時間、保持時間、温度等）を含むこと。重要工程及び規格及び試験方法を設定した重要中間体（例えば、凍結保存した中間体等）（3.2.S.2.4 [ウイルスベクター] 参照）を明示すること。

フローチャートに示す各工程について、スケール、培地その他添加成分（3.2.S.2.3 [ウイルスベクター] 参照）及びプロセス・コントロール（工程内管理試験、操作管理項目、装置及び重要中間

体とその規格値／判定基準（3.2.S.2.4 [ウイルスベクター] 参照）等を記述する。

精製工程及び修飾反応

ハーベストからウイルスベクターの充てんの前までの精製工程（種類の異なる工程単位）をフローチャートで示す。

これにはすべての工程及び重要中間体並びに各工程の関連事項（例えば容量、pH、重要な操作／工程の処理時間、保持時間、温度、溶出プロファイル、画分の選定、中間体の保存等の該当する事項）を含むこと。規格及び試験方法を設定した重要工程及び重要中間体（3.2.S.2.4 [ウイルスベクター] 参照）を明示すること。

フローチャートに示す各工程について、スケール、緩衝液その他の試薬類（3.2.S.2.3 [ウイルスベクター] 参照）、及び資材について記述する。膜、クロマトグラフィー用樹脂のような資材については、使用条件及び再使用条件に関する事項を含む（カラム及び膜の再使用及び再生に関するバリデーション試験については3.2.S.2.5 [ウイルスベクター] に関連事項記載）。また、規格値／判定基準を含むプロセス・コントロール（工程内試験及び操作管理項目を含む。）を製造工程、設備及び重要中間体とともに記述する（関連事項は3.2.S.2.4 [ウイルスベクター] に記載）。

再加工を実施する工程について、対象とするすべての中間体又はベクターの再加工に関する基準とともに記述する（関連事項は3.2.S.2.5 [ウイルスベクター] に記載）。

充てん、凍結、保存、移送（出荷）

ウイルスベクターの充てん方法、プロセス・コントロール（工程内試験及び操作管理項目を含む。）及び規格／判定基準を記述する（関連事項は3.2.S.2.4 [ウイルスベクター] に記述）。ウイルスベクターを保存する容器及び施栓系（詳細は3.2.S.6 [ウイルスベクター] に記述）並びにウイルスベクターの保存、移送（出荷）の条件を記述する。なお、ウイルスベクターを製造所間で輸送する場合には、輸送バリデーションの概要及び結果を記載する。

3.2.S.2.3 原材料の管理（品名、製造業者）

ウイルスベクターの製造に使用される原材料（セル・バンク、培地、培地添加物等）について、当該原材料の使用される工程を明らかにした上で一覧表を作成する。これらの原材料の品質及び管理について記述する。原材料がその使用目的に応じた規格に適合していることを裏付ける資料（細菌、真菌及びウイルス等のクリアランス又は管理を含む。）を必要に応じて示す。

製造工程で使用する培地等について

培養工程の培地、製造されたウイルスベクターを懸濁する保存液等については、組成が変更となればその影響を審査で確認する必要があるため、組成を本項及び承認申請書に記載するか、MFを引用してMF側に組成を記載すること（本項にはMF登録名・登録番号を記載すること）。

ヒト・動物由来の原材料

ヒト・動物由来の原材料については、その起源、製造及び特性に関する資料を含める（生物由来原料基準への対応状況の詳細は3.2.A.2に記述）。

出発物質について

ウイルスベクターの製造においては、一般的なバイオ医薬品と異なり、遺伝子発現構成体であるプラスミドを製造のたびに HEK293 細胞等の細胞株にトランスフェクションするケースが多い。その場合、出発物質は細胞株及びプラスミドとなる。したがって、それぞれについて以下の情報を本項に含めること。

① 細胞株

- セル・バンクの構築の経緯、すなわち構築の手順や構築の過程で使用した原材料の情報
- セル・バンクシステムの品質を保証するために実施される特性解析、規格及び試験方法／判定基準（純度試験のうち *in vitro*（ヒト・ウシ・ブタ）ウイルス試験、*in vivo* ウイルス試験については、それぞれ指標細胞及び接種動物を記載すること。NAT 法によるウイルス試験については、検出する対象ウイルスを記載すること。）
- セル・バンクの安定性
- セル・バンクシステムの更新基準及び方法

② プラスミド

- プラスミドの構築の経緯、すなわちプラスミドの構成遺伝子や構築の手順の情報
- プラスミドの調製方法の概要
- 各プラスミドのマップ、構成要素、塩基配列
- プラスミド及び大腸菌セル・バンクに対する試験項目・試験方法の概要及び管理基準

なお、プラスミドについては、独立したモジュール S を準備する必要はない。

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理（品名、製造業者）

重要工程については、製造工程のうち 3.2.S.2.2 [ウイルスベクター] で示された重要工程において工程が管理されていることを保証するために実施される特性解析、試験方法／判定基準（その設定根拠となる試験データを含む。）を記述すること。重要中間体の品質及び管理方法を記述すること。重要中間体の保存条件の妥当性を裏付ける安定性試験成績を示すこと。

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価（品名、製造業者）

プロセス・バリデーションやプロセス評価について記述する。

製造工程（再加工を行う工程を含む。）が目的に適しているかどうかを証明し、重要なプロセス・コントロール法（工程内管理試験）を選択し、重要な製造工程（細胞培養、ハーベスト、精製等）における判定基準の妥当性を実証するための評価試験に関する資料を示すこと。

試験計画並びに試験の結果、考察及び結論を記述すること。試験方法とそのバリデーションについては、相互参照できるようにする（例えば 3.2.S.2.4 [ウイルスベクター] と 3.2.S.4.3 [ウイルスベクター] などのごとく）か、又は重要なプロセス・コントロール法の選択並びに規格及び試験方法／判定基準の妥当性を示す資料の一部として記述すること。

無菌工程及び滅菌工程のプロセス評価について記述すること。

ウイルス汚染を除去又は不活化する製造工程があれば、ウイルスクリアランス評価試験に関する資料を 3.2.A.2 にて示すこと。

なお、QbD の考え方を適用し製造工程パラメータの重要度分類を行っている場合には、パラメータの分類に至る経緯（例：FMEA 分析の概要と結果、並びに当該分析も踏まえてパラメータを CPP、pCPP、KPP、その他に分類した根拠）等がわかるような説明を記載する。

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯（品名、製造業者）

3.2.S.2.2 [ウイルスベクター] 記載の製造工程の開発の経緯を記述すること。承認申請資料（非臨床試験、臨床試験等）に用いられたウイルスベクターのロットにおいて製造方法の変更がなされたときは、変更内容（例：製造工程、重要な設備等）について記述し、その理由を説明すること。また、変更に関連して、開発中に製造された構成細胞のロットに関する事項（ロット番号、製造スケール、用途（例：安定性試験、非臨床試験、標準物質）等）を記述すること。

重大な変更かどうかは、当該変更がウイルスベクターの品質（場合によっては、重要中間体の品質も含む。）にどれほど影響しうるかを評価して判断すること。重大な変更と考えられるときは、当該変更のウイルスベクターの品質に対する影響の程度を判定するために、変更前後のウイルスベクターのロットを比較する試験データを提出すること。試験方法の選択及び試験データの妥当性を示し、結果を考察すること。

製造方法の変更がウイルスベクター及び製品の品質に与える影響を評価するロットの比較試験には非臨床・臨床試験のロットのデータも含まれることがある（「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」及び質疑応答集（Q&A）について」（令和6年3月29日付け医薬機審発0329第1号）参考）。その場合には、他のモジュールに記載されているこれらの試験成績を相互参照すること。

3.2.S.3 ウイルスベクターの特性（品名、製造業者）

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明（品名、製造業者）

ウイルスベクターの目的物質及び目的物質関連物質について、適宜、構造、物理的・化学的性質、生物学的性質、純度、不純物等の特性を明らかにすること。記載にあたっては、特性解析データ（ウイルスベクターに対する試験及びウイルスベクターにより遺伝子改変した製品構成細胞に対する特性解析）の詳細を示すこと。

特性解析の結果、並びに開発の経緯を経て特定されたウイルスベクターの CQA については一覧等で示すこと。

3.2.S.3.2 不純物（品名、製造業者）

製造工程由来不純物について、記述すること。目的物質由来不純物に分類されるものがある場合にはそれらの解析結果を記載すること。製造工程由来不純物及び目的物質由来不純物ともに、市販製法の製造工程で十分に除去されていることを示すこと（3.2.S.2.5 [ウイルスベクター] に詳述することでも差し支えない。また、除去性能の説明にあたっては、不純物の定量を行う試験方法の概略、検出限界/定量限界、HCP の測定法については検出に用いた抗体の抗原カバー率も示すこと。）。また、増殖性ウイルスの発現状況に関する説明を含めること。

3.2.S.4 ウイルスベクターの管理（品名、製造業者）

3.2.S.4.1 規格及び試験方法（品名、製造業者）

ウイルスベクターの規格及び試験方法を記述すること。

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）（品名、製造業者）

ウイルスベクターの規格及び試験方法における試験方法の詳細（システム適合性の確認方法も含む。）を記述すること。海外の公定書収載の試験方法（USP、EP等）に準拠している場合、ハーモナイズされているものを除き、試験方法の詳細を示すこと。

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（品名、製造業者）

ウイルスベクターの試験方法の分析バリデーションについて、試験成績を示し、記述すること。

3.2.S.4.4 ロット分析（品名、製造業者）

ロット及びロット分析結果について記述すること。

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性（品名、製造業者）

選択した規格及び試験方法の妥当性について記述すること。

3.2.S.5 標準品又は標準物質（品名、製造業者）

ウイルスベクターの規格試験、工程内管理試験に用いられる標準品又は標準物質があれば記述すること。

3.2.S.6 容器及び施栓系（品名、製造業者）

容器及び施栓系について、一次包装を構成する各素材を明らかにすることを含め、記述する。また、容器及び施栓系の規格及び試験方法を記述する。規格及び試験方法には外観・性状及び確認試験（その他、重要と思われるものについては適宜、寸法を図示すること。）が含まれる。必要に応じて、公定書にない試験方法を含め、そのバリデーションとともに示すこと。

機能を有する二次包装材については、追加される機能に関して記述する。

容器及び施栓系の適格性について、素材の選択、防湿性、遮光性、素材とウイルスベクターとの適合性等の観点から、容器への吸着、溶出や素材の安全性を示すことを含めて記述する。

3.2.S.7 安定性（品名、製造業者）

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論（品名、製造業者）

ICH-Q5Cを参考に、実施された試験の種類、試験計画及び試験結果の要約を示すこと（試験に供された検体の容器の材質及び容量並びに薬液の液量について、3.2.S.6 [ウイルスベクター] に示されたものとの差異を明確にすること）。苛酷試験、加速試験等の結果を含めること。保存条件に関する結論及び必要に応じて有効期間に関する結論をまとめること。

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（品名、製造業者）

ICH-Q5C を参考に、承認後の安定性試験計画及び試験データの取扱い方を明らかにしておくこと。

3.2.S.7.3 安定性データ（品名、製造業者）

ICH-Q5C を参考に、表、グラフ、文章等適切な方法で安定性試験（苛酷試験、加速試験等）の結果を示すこと。分析方法及びそのバリデーションについても記述すること。

3.2.S 構成細胞・組織（品名、製造業者）**3.2.S.1 構成細胞の一般情報（品名、製造業者）****3.2.S.1.1 構成細胞の名称（品名、製造業者）**

構成細胞の名称に関する事項を記述する。

記述する事項は、国際一般名（r-INN）、公定書収載名（もしあれば）、化学名、企業コード又は研究所コード、その他の一般名（BAN、USAN、JAN 等の国ごとの名称等）等である。再生医療等製品の場合、一般的名称は審査の過程で決定されるが、INN を取得済みの品目にあっては、「医薬品の一般的名称の取扱いに関する事務手続等について」（平成 18 年 3 月 31 日付け薬食審査発 0331001 号）の字訳表に沿ってカタカナ表記にしたものを仮案として記載しておくことを勧める。

3.2.S.1.2 構成細胞の起源となる細胞の由来及び特性（品名、製造業者）

適宜、構成細胞の起源となる細胞の由来及び特性を記載する。*ex vivo* 遺伝子治療用製品の場合には、導入される遺伝子のプロウイルスの配列、発現するタンパク質の構造模式図、アミノ酸配列、各構成ドメイン等の情報を含めること。

参照する指針： 20 年指針（自己） 第 2 章 第 1 1(1)
 20 年指針（同種） 第 2 章 第 1 1(1)及び(2)①
 24 年指針（自己体性幹） 第 2 章 第 1 1(1)
 24 年指針（同種体性幹） 第 2 章 第 1 1(1)及び(2)①
 24 年指針（自己 iPS） 第 2 章 第 1 1(1)
 24 年指針（同種 iPS） 第 2 章 第 1 1(1)及び(2)①
 24 年指針（ES） 第 2 章 第 1 1(1)及び(2)①

3.2.S.1.3 構成細胞の一般特性（品名、製造業者）

構成細胞の一般的な特性を示す。

参照する指針： 20 年指針（自己） 第 2 章 第 2 3
 20 年指針（同種） 第 2 章 第 2 3
 24 年指針（自己体性幹） 第 2 章 第 2 3
 24 年指針（同種体性幹） 第 2 章 第 2 3
 24 年指針（自己 iPS） 第 2 章 第 2 3
 24 年指針（同種 iPS） 第 2 章 第 2 3
 24 年指針（ES） 第 2 章 第 2 3

3.2.S.2 構成細胞への加工（品名、製造業者）

3.2.S.2.1 製造業者（品名、製造業者）

受託者を含むすべての製造業者の名称、住所及び分担の範囲、並びに承認を得ようとする細胞加工製品の製造及び試験に係わるすべての事業所又は施設（CPC、品質管理用区域等）について記載する。なお、セル・バンクの更新時の試験を実施する外部試験機関についても記載すること。

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール（品名、製造業者）

申請者は、構成細胞の製造方法に関して説明する必要がある。

製造方法及びプロセス・コントロール（通例、細胞・組織の分離又はセル・バンクの解凍等から始まり、培養等の加工、充てん、凍結、保存及び出荷条件に至るまでの情報）を適切に説明するため、例えば、次のような事項を記述する。

ロット及びスケール

ナンバリング・システム（未加工／未精製バルク又は中間体のプール及びロットのサイズ又はスケールに関する事項を含む。）を説明する。

参照する指針：	20年指針（自己）	第2章	第2	1
	20年指針（同種）	第2章	第2	1
	24年指針（自己体性幹）	第2章	第2	1
	24年指針（同種体性幹）	第2章	第2	1
	24年指針（自己iPS）	第2章	第2	1
	24年指針（同種iPS）	第2章	第2	1
	24年指針（ES）	第2章	第2	1

細胞・組織の加工等

最初の播種（例えば、細胞・組織を細切、分離し、細胞・組織を播種する）から最後のハーベスト作業に至る製造ルートフローチャートを示す。これにはすべての工程（すなわち、種類の異なる工程単位のすべて）及び重要中間体を示し、各工程の関連事項（例えば、酵素処理条件、細胞密度、培養環境（温度等）、培養時間等）を含むこと。重要工程及び規格及び試験方法を設定した重要中間体（例えば、構成細胞のセル・バンク、凍結保存した中間体等）（3.2.S.2.4 [構成細胞・組織] 参照）を明示すること。

フローチャートに示す各工程について、スケール、培地その他添加成分（3.2.S.2.3 [構成細胞・組織] 参照）及びプロセス・コントロール（工程内管理試験、操作管理項目、装置及び重要中間体とその規格値／判定基準（3.2.S.2.4 [構成細胞・組織] 参照）等）を記述する。

なお、製品によって製造工程の起点とすべき時点は異なるが、一般的な考え方は以下のとおりである。ただし、以下はあくまで一般的な考え方であるため、どこが製造の起点になるのか判断が難しい場合には、機構に相談することを勧める。

- ① セル・バンクを樹立しない製品（自己由来体細胞加工製品等）

- ② セル・バンクを樹立するが、更新を前提としている製品（同種体性幹細胞加工製品等）
これらの製品では、製造方法の起点は製造所で原料細胞を受け入れた時点となる。
- ③ セル・バンクを樹立し、なおかつ半永久的に更新の必要がない製品（細胞株由来製品等）
これらの製品では、製造方法の起点は樹立したセル・バンクを解凍した時点となる（2段階のセル・バンクシステムを採用している場合は、ワーキング・セル・バンクを解凍した時点）。
ただし、その場合でも、セル・バンクの構築の経緯（構築の手順、構築の過程で使用した原材料の情報等については、2.3.S.2.3（3.2.S.2.3）[構成細胞・組織]等に記載する必要がある。

参照する指針：20年指針（自己） 第2章 第2 2 (3)～(5)

20年指針（同種） 第2章 第2 2 (3)～(6)

24年指針（自己体性幹） 第2章 第2 2 (3)～(5)

24年指針（同種体性幹） 第2章 第2 2 (3)～(6)

24年指針（自己iPS） 第2章 第2 2 (3)～(7)

24年指針（同種iPS） 第2章 第2 2 (3)～(7)

24年指針（ES） 第2章 第2 2 (3)～(6)

充てん、凍結、保存、移送（出荷）

中間体又は製品の充てん方法、プロセス・コントロール（工程内試験及び操作管理項目を含む。）及び規格／判定基準を記述する（関連事項は3.2.S.2.4 [構成細胞・組織]に記述）。原薬に相当するものがある場合は、保存する容器及び施栓系（詳細は3.2.S.6 [構成細胞・組織]に記述）並びに原薬の保存、移送（出荷）の条件を記述する。

参照する指針：24年指針（自己体性幹） 第2章 第2 4 及び5並びに第3章

24年指針（同種体性幹） 第2章 第2 4 及び5並びに第3章

24年指針（自己iPS） 第2章 第2 4 及び5並びに第3章

24年指針（同種iPS） 第2章 第2 4 及び5並びに第3章

24年指針（ES） 第2章 第2 4 及び5並びに第3章

国内製造業者による出荷判定について

「再生医療等製品の試験検査に関する質疑応答集（Q&A）について」（令和6年5月30日付け事務連絡）に基づき、国内製造業者による試験検査の実施を不要とすることを企図する場合には、当該事務連絡に記載の4つの要件を満たすことの説明を本項に記載すること。

また、製造方法の記載として、以下の内容を含めること。

- 海外製造所で実施する規格試験については、該当箇所に「試験する」旨を記載する。
- 出荷判定を担う国内製造所では以下の対応を行う旨を該当箇所に記載する。
 - ✓ 外観・形状に問題がないことを目視で確認すること。
 - ✓ 製品の試験成績書から、承認申請書に定める規格に適合することを確認すること。
 - ✓ 当該管理番号の製品について、海外製造所で実施された試験検査の記録類に問題がないことを照査し（異常や逸脱等があれば、その処理や判断においても問題や疑義がないこ

とを照査すること等を含む)、この照査の記録の作成を以て、試験検査の実施の代替とすること。

- ✓ 国内製造所における確認試験が実施されないことから、製品の識別番号に間違いがないことを、単にラベルからの確認とはせず、組織又は細胞の採取時からのトレーサビリティを確認できる管理体制を構築し、確実に担保すること。

3.2.S.2.3 原材料の管理（品名、製造業者）

構成細胞の製造に使用される原材料（細胞・組織（フィーダー細胞も含む）、培地、培地添加物、細胞剥離剤、スキャフォールド等の非細胞成分等）について、当該原材料の使用される工程を明らかにした上で一覧表を作成する。これらの原材料の品質及び管理について記述する。原材料がその使用目的に応じた規格に適合していることを裏付ける資料（細菌、真菌、ウイルス等のクリアランス又は管理を含む。）を必要に応じて示す。

製造工程で使用する培地等について

培養工程の培地、細胞を懸濁する保存液等については、組成が変更となればその影響を審査で確認する必要があるため、組成を本項及び承認申請書に記載するか、MF を引用して MF 側に組成を記載すること（本項には MF 登録名・登録番号を記載すること）。

ヒト・動物由来の原材料

ヒト・動物由来の原材料については、その起源、製造及び特性に関する資料を含める（各原材料の生物由来原料基準への対応状況の詳細は 3.2.A.2 に記述）。

構成細胞の由来となる細胞株及び製造に供するフィーダー細胞の起源、履歴、作製方法、及び特性

構成細胞の由来となる細胞株の起源、履歴、作製方法及び特性について、記述すること（具体的な項目としては以下のとおり）。また、細胞株樹立の際に使用したヒト・動物由来の原材料について記述すること。製造においてフィーダー細胞を使用する場合も、同様の内容を記述すること。

- 細胞のドナースクリーニング時に実施された問診や感染症の試験の内容
- 細胞の採取手順や採取した細胞の保存液・保存容器の情報
- 採取した細胞の製造所への輸送に関する情報（輸送の手順（空輸等）、輸送時の温度条件、輸送時間の上限等）、並びに輸送バリデーションの概要及び結果
- 細胞を製造所で受け入れる際に実施する受入れ試験・受入れ基準（工程内管理試験として 3.2.S.2.2 [構成細胞・組織] または 3.2.S.2.4 [構成細胞・組織] に記載することでも差し支えない。）
- セル・バンクを樹立するものについてはセル・バンクに関する以下の情報
 - セル・バンク構築の経緯、すなわち構築の手順や構築の過程で使用した原材料の情報
 - セル・バンクシステムの品質を保証するために実施される特性解析、規格及び試験方法／判定基準
 - セル・バンクの安定性

▶ セル・バンクシステムの更新基準及び方法

- 参照する指針： 20年指針（自己） 第2章 第1 2 (1)⑦ 第2 2 (5)及び3
 20年指針（同種） 第2章 第1 2 (1)⑦ 第2 2 (5)(6) 及び3
 24年指針（自己体性幹） 第2章 第1 2 (1)④ 第2 2 (5) 及び3
 24年指針（同種体性幹） 第2章 第1 2 (1)④ 第2 2 (6) 及び3
 24年指針（自己 iPS） 第2章 第1 2 (1)④⑧ 3～5 第2 2 (4) (5) (7) 及び3
 24年指針（同種 iPS） 第2章 第1 2 (1)④⑧ 3～5 第2 2 (4) (5) (7) 及び3
 24年指針（ES） 第2章 第1 2 (1)④ 3～5 第2 2 (2)～(4) (6) 及び3

自己由来 CAR-T 細胞製品におけるアフエーシス産物の品質管理について

自己由来 CAR-T 細胞製品の原料細胞となるアフエーシス産物の品質は使用するアフエーシス装置の性能に依存することから、アフエーシス装置等（血液成分分離装置、回路及び付属品）について、治験時の使用実績及び市販後に使用予定のものを一覧にして示すこと。また、市販後に使用予定のアフエーシス装置等について、患者から採取した検体で適切な品質の製品を製造可能であることを評価した結果を提示すること。

遺伝子工学的手法等により細胞の特性を改変する場合

下記の指針に記載の事項を参考に、遺伝子発現構成体（プラスミド等）について記述すること。なお、ウイルスベクターを用いて遺伝子改変を行う場合は、「詳細は3.2.S [ウイルスベクター] 参照」とすることで差し支えない。

- 参照する指針： 20年指針（自己） 第2章 第1 2 (3)
 20年指針（同種） 第2章 第1 2 (3)
 24年指針（自己体性幹） 第2章 第1 2 (3)
 24年指針（同種体性幹） 第2章 第1 2 (3)
 24年指針（自己 iPS） 第2章 第1 2 (3)～(7)
 24年指針（同種 iPS） 第2章 第1 2 (3)～(7)
 24年指針（ES） 第2章 第1 2 (3)

非細胞成分と組み合わせる場合

下記の指針に記載の事項を参考に、非細胞成分の品質・安全性及び構成細胞との相互作用について記述すること。

- 参照する指針： 20年指針（自己） 第2章 第1 2 (2)
 20年指針（同種） 第2章 第1 2 (2)
 24年指針（自己体性幹） 第2章 第1 2 (2)
 24年指針（同種体性幹） 第2章 第1 2 (2)
 24年指針（自己 iPS） 第2章 第1 2 (2)

24年指針（同種 iPS） 第2章 第1 2 (2)

24年指針（ES） 第2章 第1 2 (2)

製造工程に用いられる培養バッグ、フィルター等のシングルユース製品/資材

シングルユース製品/資材からの Extractables 及び Leachables について、各化合物の種類及び量を提示し、製造工程由来不純物と同様の評価を行った結果を記載する。なお、薬液との接触範囲や時間等を踏まえてリスク評価を行い、高リスクと判断された資材一式について Extractables 及び Leachables 評価を行った結果を記載することでも差し支えないが、評価の必要な資材の範囲の充足性は審査において判断されることに留意すること。

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理（品名、製造業者）

重要工程については、製造工程のうち 3.2.S.2.2 [構成細胞・組織] で示された重要工程において工程が管理されていることを保証するために実施される特性解析、試験方法/判定基準（その設定根拠となる試験データを含む。）を記述すること。重要中間体（製造工程中で単離される中間体。例えば製造途中で凍結保管される検体等。）の品質及び管理方法を記述すること。重要中間体の保存条件の妥当性を裏付ける安定性試験成績を示すこと。

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価（品名、製造業者）

プロセス・バリデーションやプロセス評価について記述する。

製造工程（継代数、培養期間、不純物の洗浄能を含む。）が目的に適しているかどうかを証明し、重要なプロセス・コントロール法（工程内管理試験）を選択し、重要中間体、構成細胞の出荷時等における判定基準の妥当性を実証するための評価試験に関する資料を示すこと。

試験計画並びに試験の結果、考察及び結論を記述すること。試験方法とそのバリデーションについては、相互参照できるようにする（例えば 3.2.S.2.4 [構成細胞・組織] と 3.2.S.4.3 [構成細胞・組織] などのごとく）か、又は重要なプロセス・コントロール法の選択及び規格及び試験方法/判定基準の妥当性を示す資料の一部として記述すること。

無菌工程のプロセス評価について記述すること。

ウイルス汚染を除去又は不活化する製造工程があれば、ウイルスクリアランス評価試験に関する資料を 3.2.A.2 にて示すこと。

参照する指針： 20年指針（自己） 第2章 第2 3、5 及び第3 2 (5)～(8)

20年指針（同種） 第2章 第2 3、5 及び第3 2 (5)～(8)

24年指針（自己体性幹） 第2章 3、6 及び第3 2 (5)～(8)

24年指針（同種体性幹） 第2章 第2 3、6 及び第3 2 (5)～(8)

24年指針（自己 iPS） 第2章 第2 3、6 及び第3 2 (5)～(8)

24年指針（同種 iPS） 第2章 第2 3、6 及び第3 2 (5)～(8)

24年指針（ES） 第2章 第2 3、6 及び第3 2 (5)～(8)

なお、QbD の考え方を適用し製造工程パラメータの重要度分類を行っている場合には、パラメータの分類に至る経緯（例：FMEA 分析の概要と結果、並びに当該分析も踏まえてパラメータを

CPP、pCPP、KPP、その他に分類した根拠）等がわかるような説明を記載する。

また、細胞加工製品においては、製造工程がバリデートされているとは判断できず、市販後も継続してベリフィケーションによる管理を行う必要がある製品も存在する。そのような製品では、ベリフィケーション管理計画について本項に記載する。ベリフィケーション管理計画の説明にあたっては、ベリフィケーション管理項目及びその設定根拠に関する記載を含めること。

なお、ベリフィケーション管理を行う場合にはマスタープランの作成が必要となるが、マスタープランをCTDに含めることは必須ではない（GCTP 適合性調査において確認されることになる）。

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯（品名、製造業者）

3.2.S.2.2 記載の製造工程の開発の経緯を記述すること。承認申請資料（非臨床試験、臨床試験等）に用いられた構成細胞のロットにおいて製造方法の変更がなされたときは、変更内容（例：製造工程、重要な設備等）について記述し、その理由を説明すること。また、変更に関連して、開発中に製造された構成細胞のロットに関する事項（ロット番号、製造スケール、用途（例：安定性試験、非臨床試験、標準物質）等）を記述すること。

重大な変更かどうかは、当該変更が構成細胞の品質（場合によっては、重要中間体の品質も含む。）にどれほど影響しうるかを評価して判断すること。重大な変更と考えられるときは、当該変更の構成細胞の品質に対する影響の程度を判定するために、変更前後の構成細胞のロットを比較する試験データを提出すること。試験方法の選択及び試験データの妥当性を示し、結果を考察すること。

製造方法の変更が構成細胞及びその製品の品質に与える影響を評価するロットの比較試験には非臨床・臨床試験のロットのデータも含まれることがある（「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」及び質疑応答集（Q&A）について」（令和6年3月29日付け医薬機審発0329第1号）参考）。その場合には、他のモジュールに記載されているこれらの試験成績を相互参照すること。

参照する指針： 20年指針（自己） 第2章 第2 3及び6
 20年指針（同種） 第2章 第2 3及び6
 24年指針（自己体性幹） 第2章 3及び7
 24年指針（同種体性幹） 第2章 第2 3及び7
 24年指針（自己iPS） 第2章 第2 3及び7
 24年指針（同種iPS） 第2章 第2 3及び7
 24年指針（ES） 第2章 第2 3及び7

3.2.S.3 構成細胞・組織の特性（品名、製造業者）

3.2.S.3.1 構成細胞の特性（品名、製造業者）

臨床試験で用いられた製品等、患者に適用される製品中に含まれる構成細胞について、例えば、目的外の細胞の混入を規定するための細胞純度をはじめとして、細胞生存率、形態学的特徴、細胞増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、核型、その他適切な遺伝型又は表

現型の指標について実施した解析方法及び結果、及び必要に応じて実施した機能解析方法及び結果を記述すること。

参照する指針： 20 年指針（自己） 第 2 章 第 2 3
 20 年指針（同種） 第 2 章 第 2 3
 24 年指針（自己体性幹） 第 2 章 3
 24 年指針（同種体性幹） 第 2 章 第 2 3
 24 年指針（自己 iPS） 第 2 章 第 2 3
 24 年指針（同種 iPS） 第 2 章 第 2 3
 24 年指針（ES） 第 2 章 第 2 3

特性解析の結果、並びに開発の経緯を経て特定された構成細胞の CQA については一覧等で示すこと。

3.2.S.3.2 目的外細胞及び製造工程由来不純物（品名、製造業者）

3.2.S.3.1 [構成細胞・組織] の特性解析として実施した細胞純度で混入が評価された、目的外細胞についてポピュレーションの推移等、適宜解析項目を選択し、解析結果を記述すること。また、製造工程由来不純物について、市販製法の製造工程で十分に除去されていることを示すこと（3.2.S.2.5 [構成細胞・組織] に詳述することでも差し支えない。また、除去性能の説明にあたっては、不純物の定量を行う試験方法の概略、検出限界/定量限界も示すこと。）。また、ウイルスベクターを用いて構成細胞の遺伝子改変を行う *ex vivo* 遺伝子治療用製品の場合には、残存ウイルスベクターの除去性能、及び増殖性ウイルスの管理に関する説明を含めること。

参照する指針： 20 年指針（自己） 第 2 章 第 2 3 及び第 3 2 (4) (5)
 20 年指針（同種） 第 2 章 第 2 3 及び第 3 2 (4) (5)
 24 年指針（自己体性幹） 第 2 章 第 2 3 及び第 3 2 (4) (5)
 24 年指針（同種体性幹） 第 2 章 第 2 3 及び第 3 2 (4) (5)
 24 年指針（自己 iPS） 第 2 章 第 2 3 及び第 3 2 (4) (5)
 24 年指針（同種 iPS） 第 2 章 第 2 3 及び第 3 2 (4) (5)
 24 年指針（ES） 第 2 章 第 2 3 及び第 3 2 (4) (5)

再生医療等製品の審査においては、製造工程由来不純物の安全性評価の結果を非臨床安全性に係る審査の一環として確認している。製造工程由来不純物すべてについて成分名を本項にリストアップすること。また、各製造工程由来不純物の最終製品への残留量に基づいて実施した安全性評価の内容について記載すること。安全性評価の内容としては、以下の内容を含めること。

- ① 最終製品中の各製造工程由来不純物の残留量及びヒトへの曝露量（実測値又は推定値）
- ② ①で算出された各製造工程由来不純物の残留量及びヒトへの曝露量において安全であることの説明（ICH Q3D、M7 に基づく説明）

3.2.S.4 構成細胞・組織の管理（品名、製造業者）

以下に 3.2.S.4.1～3.2.S.4.5 [構成細胞・組織] に記載すべき事項を挙げるが、いずれも 3.2.P.5 [製品] に記載する場合は省略で差し支えない。

3.2.S.4.1 規格及び試験方法（品名、製造業者）

構成細胞の規格及び試験方法を記述すること。

- 参照する指針： 20年指針（自己） 第2章 第3 1及び2(1)～(4)
 20年指針（同種） 第2章 第3 1及び2(1)～(4)
 24年指針（自己体性幹） 第2章 第3 1及び2(1)～(4)
 24年指針（同種体性幹） 第2章 第3 1及び2(1)～(4)
 24年指針（自己iPS） 第2章 第3 1及び2(1)～(4)
 24年指針（同種iPS） 第2章 第3 1及び2(1)～(4)
 24年指針（ES） 第2章 第3 1及び2(1)～(4)

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）（品名、製造業者）

構成細胞の規格及び試験方法における試験方法の詳細（システム適合性の確認方法も含む。）を記述すること。海外の公定書収載の試験方法（USP、EP等）に準拠している場合、ハーモナイズされているものを除き、試験方法の詳細を示すこと。

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（品名、製造業者）

構成細胞の試験方法の分析バリデーションについて、試験成績を示し、記述すること。

3.2.S.4.4 ロット分析（品名、製造業者）

ロット及びロット分析結果について記述すること。ロットを構成しない場合は、臨床試験に使用した製品の構成細胞での分析結果を記述すること。

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性（品名、製造業者）

選択した規格及び試験方法の妥当性について記述すること。

3.2.S.5 標準品又は標準物質（品名、製造業者）

構成細胞の規格試験、工程内管理試験に用いられる標準品又は標準物質があれば記述すること。

3.2.S.6 容器及び施栓系（品名、製造業者）

以下に本項に記載すべき事項を挙げるが、3.2.P.7 [製品]に記載する場合は省略で差し支えない。

構成細胞を保管、移送する場合、用いる容器及び施栓系について、一次包装を構成する各素材を明らかにすることを含め、記述する。また、容器及び施栓系の規格及び試験方法を記述する。規格及び試験方法には外観・性状及び確認試験（その他、重要と思われるものについては適宜、寸法を図示すること）が含まれる。必要に応じて、公定書にない試験方法を含め、そのバリデーションとともに示すこと。

機能を有する二次包装材については、追加される機能に関して記述する。

容器及び施栓系の適格性について、素材と構成細胞との適合性等の観点から、素材の安全性を

示すことを含めて記述する。

- 参照する指針： 20年指針（自己） 第3章
 20年指針（同種） 第3章
 24年指針（自己体性幹） 第2章 第2.4及び第3章
 24年指針（同種体性幹） 第2章 第2.4及び第3章
 24年指針（自己iPS） 第2章 第2.4及び第3章
 24年指針（同種iPS） 第2章 第2.4及び第3章
 24年指針（ES） 第2章 第2.4及び第3章

3.2.S.7 安定性（品名、製造業者）

以下に3.2.S.7.1～3.2.S.7.3 [構成細胞・組織]に記載すべき事項を挙げるが、いずれも3.2.P.8 [製品]に記載する場合は省略で差し支えない。

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論（品名、製造業者）

ICH-Q5Cを参考に、実施された試験の種類、試験計画及び試験結果の要約を示すこと（試験に供された検体の容器の材質及び容量並びに薬液の液量について、3.2.S.6 [構成細胞・組織]に示されたものとの差異を明確にすること）。苛酷試験、加速試験等の結果がある場合には含めること。保存条件に関する結論及び必要に応じて有効期間に関する結論をまとめること。

- 参照する指針： 20年指針（自己） 第3章
 20年指針（同種） 第3章
 24年指針（自己体性幹） 第2章 第2.5及び第3章
 24年指針（同種体性幹） 第2章 第2.5及び第3章
 24年指針（自己iPS） 第2章 第2.5及び第3章
 24年指針（同種iPS） 第2章 第2.5及び第3章
 24年指針（ES） 第2章 第2.5及び第3章

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（品名、製造業者）

ICH-Q5Cを参考に、承認後の安定性試験計画及び試験データの取扱い方を明らかにしておくこと。

3.2.S.7.3 安定性データ（品名、製造業者）

ICH-Q5Cを参考に、表、グラフ、文章等適切な方法で安定性試験（苛酷試験、加速試験等）の結果を示すこと。分析方法及びそのバリデーションについても記述すること。

3.2.P 製品（品名）

3.2.P.1 製品の処方（品名）

ICH-Q6Bを参考に、製品及びその処方について記述する。記述する事項の例は次のとおりである。

- ・ 剤型（バッグ容量、各バッグの液量）

- ・ 構成細胞（主成分）、構成細胞を懸濁する薬剤やスキャフォールド等の非細胞成分といった製品副成分の分量、すなわち、剤型中の全成分の一覧、単位当たりの分量（過量仕込みがあれば、それを含む。）、配合目的及び準拠すべき品質規格／基準（公定書各条によるのか自社規格及び試験方法等によるのか）を記述すること。
- ・ 製品に使用する容器及び施栓系の種類を適宜、記述すること。

なお、複合電解質液などのプレミックス製品で、その組成がサプライヤーから開示されないものを副成分として使用する場合には、当該複合電解質液の MF を引用して MF 側に組成を記載すること（本項には MF 登録名・登録番号を記載すること）。

3.2.P.2 製品の開発の経緯（品名）

製品の開発の経緯の項には、剤型、製品設計・処方、製造工程、容器及び施栓系、微生物学的観点から見た特徴及び使用方法等が、使用目的に叶うことを裏付けるために実施された開発段階での検討について記述する。本項に記述する試験は、規格及び試験方法に基づいて実施する品質管理のためのルーチン試験とは区別すべきものである。更に、再現性のあるロット生産、製品の機能、製品の品質に影響すると考えられる製品設計、処方、製品化工程の特徴的指標（重要なパラメータ）について明らかにし、説明すること。個別に実施した試験又は文献から得られた裏付けデータや結果は本項に含めるか、別添とする。（製品の機能に関する）追加データについては、申請資料の非臨床又は臨床の項を参照してもよい。

3.2.P.2.1 製品中の成分の特性（品名）

3.2.P.2.1.1 製品中の構成細胞の性状と相互作用（品名）

製品の機能に影響する可能性がある構成細胞の重要な物理的・化学的性質（組織の性状、細胞の粒度分布等）を記載し、考察すること。

構成細胞と 3.2.P.1 [製品] に記載の非細胞成分との相互作用について考察すること。複数の構成細胞を含む製品については、構成細胞の相互作用を考察すること。

参照する指針： 20年指針（自己） 第2章 第1 2(2)及び第2 4
 20年指針（同種） 第2章 第1 2(2)及び第2 4
 24年指針（自己体性幹） 第2章 第1 2(2)①②及び第2 4
 24年指針（同種体性幹） 第2章 第1 2(2)①②及び第2 4
 24年指針（自己 iPS） 第2章 第1 2(2)①②及び第2 4
 24年指針（同種 iPS） 第2章 第1 2(2)①②及び第2 4
 24年指針（ES） 第2章 第1 2(2)①②及び第2 4

3.2.P.2.1.2 製品中の副成分の特性（品名）

3.2.P.1 [製品] に記載の製品副成分について、その選択理由、使用量及び製品の機能に影響する可能性がある特性を各製品副成分の機能と関連づけて考察する。

3.2.P.2.2 製品（品名）**3.2.P.2.2.1 製品の設計（品名）**

申請する投与経路及び用法を考慮して、製品設計の簡潔な要約を示すこと。臨床試験に用いられた製品処方・剤形と 3.2.P.1 [製品] に記述した製品処方や剤形が異なる場合は、その違いについて考察すること。必要に応じ、製品の同等・同質性に係る *in vitro* 試験（特性解析試験等）又は *in vivo* 試験の試験結果について考察すること。

自己由来細胞加工製品の場合の充てん細胞数について

自己由来細胞加工製品の場合、患者ごとに製造できた細胞数が異なることがあり、製造された細胞数に応じて充てん戦略を柔軟に変えることがある。その場合には、製造できた細胞数に応じてどのように 1 容器（細胞バッグ等）当たりの細胞数を決定するのか等、充てん戦略を明確にすること。また、CAR-T 細胞製品などの *ex vivo* 遺伝子治療用製品の場合には、どのポピュレーションの細胞数（死細胞を含む全細胞数、全生細胞数、死細胞を含む T 細胞数、生きた T 細胞数、死細胞を含む全抗 CAR 発現 T 細胞数、生きた抗 CAR 発現 T 細胞数、等）で充てん量を決定するのかを明確にすること。

3.2.P.2.2.2 構成細胞の過量仕込み（品名）

製品中の細胞生存率の観点から過量仕込みすることがやむを得ず、3.2.P.1 [製品] に製品処方の過量仕込みが記載されているときは、その妥当性を示す。

3.2.P.2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質（品名）

製品特性に関係した事項について記述すること。なお、構成細胞としてのデータも含まれることがある。その場合には、3.2.S.1.2 [構成細胞・組織]、3.2.S.1.3 [構成細胞・組織]、3.2.S.3.1 [構成細胞・組織] 等に記載されているこれらの特性解析試験結果を相互参照すること。若しくは、3.2.S.1.2 [構成細胞・組織]、3.2.S.1.3 [構成細胞・組織]、3.2.S.3.1 [構成細胞・組織] 等にすべて記載する場合は省略で差し支えない。

キット製品の場合は構成品毎に記述すること。

参照する指針：	20 年指針（自己）	第 2 章	第 2 3
	20 年指針（同種）	第 2 章	第 2 3
	24 年指針（自己体性幹）	第 2 章	第 2 3
	24 年指針（同種体性幹）	第 2 章	第 2 3
	24 年指針（自己 iPS）	第 2 章	第 2 3
	24 年指針（同種 iPS）	第 2 章	第 2 3
	24 年指針（ES）	第 2 章	第 2 3

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯（品名）

3.2.P.3.3 [製品] 記載の製造工程の選択及び最適化について、特に重要な点を説明すること。適宜、滅菌方法について説明し、その妥当性を示すこと。

主要な臨床試験に用いたロットの製造工程と 3.2.P.3.3 [製品]（又は 3.2.S.2.2 [構成細胞・組織]）

記載の製造工程との違い（処方変更等）が製品特性に影響を与えうるときは、それについて考察すること。

なお、本項の記載内容に関しては、3.2.S.2.6 [構成細胞・組織] に記載する場合は省略で差し支えない。

3.2.P.2.4 容器及び施栓系（品名）

製品の保存、移送（出荷）及び使用時に用いられる容器及び施栓系の適格性（3.2.P.7 [製品] 参照）について考察すること。これには、素材の選択、防湿性・遮光性、構成する素材と製品との適合性（容器への吸着・溶出を含む）、構成する素材の安全性、性能（製品の一部として申請されている場合は容器からの注出量の再現性等）等があること。

参照する指針： 20年指針（自己） 第2章 第2 4
 20年指針（同種） 第2章 第2 4
 24年指針（自己体性幹） 第2章 第2 4
 24年指針（同種体性幹） 第2章 第2 4
 24年指針（自己 iPS） 第2章 第2 4
 24年指針（同種 iPS） 第2章 第2 4
 24年指針（ES） 第2章 第2 4

製品の容器及び施栓系の Extractables 及び Leachables 評価について

製品の一次容器については、Extractables 及び Leachables 評価が必要であるため、2.3.S.2.3 [構成細胞・組織] に記載の製造工程由来不純物と同様の考え方で安全性評価を行った結果を記載すること。

製品の輸送バリデーション及び医療機関での保存条件について

製品の医療機関への輸送時及び医療機関到着後の保存容器及び温度条件、輸送時間及び医療機関での保管期間の上限を記載すること。また、輸送条件における輸送バリデーション及び医療機関での保管方法の根拠となる安定性の検討結果を提示すること。

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴（品名）

必要に応じて、製品の微生物学的観点からみた特徴（例えば、抗菌効果のある保存剤を含有する製品にあっては、その選択理由及び効力を含む。）について考察すること。細胞加工製品は無菌製品である場合が想定されるので、製品の微生物汚染を防ぐための容器及び施栓系の完全性を示すこと。

3.2.P.2.6 用時調製する際の機器（輸注セット、投与デバイス等）との適合性（品名）

製品と溶解液や使用時の機器（輸注セット、投与デバイス等）との適合性（溶液中の構成細胞の凝集、注射用容器への吸着、無菌性等）、並びに使用時安定性試験の概要及び結果について記述し、適切かつ必要な情報が添付文書等に記載できるようにすること。使用時の機器との適合性試験（compatibility study）の結果の提示にあたっては、以下の内容を含めること。

- 主として材質の観点から、本邦の医療機関で汎用されるものが網羅されているか。
- 市販後の本品の投与操作を模した条件で投与した薬液（細胞懸濁液）について、規格試験の項目等を実施し、品質特性が保たれていることを確認した結果（吸着により細胞のロスがないか、力価が落ちることがないか等）。

3.2.P.3 製造（品名）

3.2.P.3.1 製造者（品名）

受託者を含むすべての製造業者の名称、住所及び分担の範囲、並びに承認を得ようとする細胞加工製品の製造及び試験に係わるすべての事業所又は施設（CPC、品質管理用区域等）について記載すること。なお、本項の記載内容に関しては、3.2.S.2.1 [構成細胞・組織] に記載する場合は省略で差し支えない。

3.2.P.3.2 製造処方（品名）

製品の製造工程に使用するすべての成分の一覧、ロット当たりの分量（過量仕込みがあれば、それを含む。）及び準拠すべき品質規格／基準を記載する。

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール（品名）

以下に、一般的な製品化工程に関して本項に記載すべき事項を挙げるが、3.2.S.2.2 [構成細胞・組織] に記載する場合は省略で差し支えない。

製造工程の各工程及び各材料がどの工程で入ってくるかを示した流れ図を記載すること。プロセス・コントロール、中間体試験又は最終的な製品管理が実施される重要工程及び重要点を明示する。

包装工程を含む製造工程について、各工程の順序及び製造規模を記述する。製品の品質に直接影響する新規の工程または技術及び包装作業について特に詳細に記述する。

製造工程の各工程について、時間、温度等適切なプロセス・パラメータを示す。パラメータの数値は、目標としたい範囲で示すことができる。重要工程に関するパラメータの目標としたい数値範囲については、3.2.P.3.4 [製品] でその妥当性を説明すること。

製品の再加工を提案する場合は、その妥当性を説明しなければならない。妥当性の根拠資料は、本項に資料又は参考資料として示すこと。

適宜、3.2.A.1（製造施設及び設備）を参照すること。

参照する指針：	20年指針（自己）	第2章	第3	1
	20年指針（同種）	第2章	第3	1
	24年指針（自己体性幹）	第2章	第3	1
	24年指針（同種体性幹）	第2章	第3	1
	24年指針（自己iPS）	第2章	第3	1
	24年指針（同種iPS）	第2章	第3	1
	24年指針（ES）	第2章	第3	1

国内製造業者による出荷判定について

3.2.S.2.2 [構成細胞・組織] 項と同様の事項を記載する。

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理（品名）

重要工程については、製造工程のうち3.2.P.3.3 [製品] で示された重要工程において工程が管理されていることを保証するために実施される試験方法／判定基準（その設定根拠となる試験データを含む。）を記述すること。重要中間体の品質及び管理方法を記述すること。重要中間体の保存条件の妥当性を裏付ける安定性試験成績を示すこと。

なお、本項については、3.2.S.2.4 [構成細胞・組織] に記載する場合は省略で差し支えない。

参照する指針： 20年指針（自己） 第2章 第3 1
 20年指針（同種） 第2章 第3 1
 24年指針（自己体性幹） 第2章 第3 1
 24年指針（同種体性幹） 第2章 第3 1
 24年指針（自己iPS） 第2章 第3 1
 24年指針（同種iPS） 第2章 第3 1
 24年指針（ES） 第2章 第3 1

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価（品名）

製造工程における重要工程や重要試験に関するプロセス・バリデーション／プロセス評価（充てん工程のバリデーション等）の記述、文書化及び結果について記載すること。

なお、本項については、3.2.S.2.5 [構成細胞・組織] に記載する場合は省略で差し支えない。

参照する指針： 20年指針（自己） 第2章 第2 3、5及び第3 2 (5)～(8)
 20年指針（同種） 第2章 第2 3、5及び第3 2 (5)～(8)
 24年指針（自己体性幹） 第2章 3、6及び第3 2 (5)～(8)
 24年指針（同種体性幹） 第2章 第2 3、6及び第3 2 (5)～(8)
 24年指針（自己iPS） 第2章 第2 3、6及び第3 2 (5)～(8)
 24年指針（同種iPS） 第2章 第2 3、6及び第3 2 (5)～(8)
 24年指針（ES） 第2章 第2 3、6及び第3 2 (5)～(8)

3.2.P.4 製品の副成分の管理（品名）**3.2.P.4.1 規格及び試験方法（品名）**

すべての製品副成分について、規格及び試験方法を示す。本邦の公定書規格（日本薬局方、生物学的製剤基準、医薬品添加物規格）に準拠するものはその旨がわかるように記載すること。

なお、複合電解質液などのプレミックス製品で、その組成がサプライヤーから開示されないものを副成分として使用する場合には、当該複合電解質液に対する規格及び試験方法を示すとともに、当該管理方法の適切性に関する説明を記載すること（当該管理方法が受け入れられるかは審査において判断される）。なお、3.2.P.1 [製品] に記載のとおり、組成がサプライヤーから開示されない場合には、MFを引用してMF側に組成を記載する必要があることに留意すること。

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）（品名）

本邦の公定書規格（日本薬局方、生物学的製剤基準、医薬品添加物規格）に準拠するもの以外のすべての製品副成分については、規格及び試験方法における試験方法の詳細を示す。なお、海外の公定書収載の試験方法（USP、EP等）に準拠している場合、ハーモナイズされているものを除き、試験方法の詳細を示すこと。

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（品名）

製品副成分の試験方法の分析法バリデーションについて、試験成績を示し、記述する。

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性（品名）

適宜、製品副成分の規格設定の妥当性について記述する。

3.2.P.4.5 ヒト又は動物由来の製品副成分（品名）

ヒト・動物由来の製品副成分について、外来性因子に関する情報（起源、規格及び試験方法、実施された試験に関する記述、ウイルス安全性データ等）を示す（詳細は3.2.A.2に記述）。

3.2.P.4.6 新規副成分（品名）

製品の副成分（医薬品でいう添加剤）については、医薬品添加剤としての使用前例の範囲外にあたるものだけでなく、最終製品に含まれる副成分すべてについて、各副成分の含量に基づいて実施した安全性評価の内容について記載する。

なお、MF登録されたプレミックス製品を副成分として使用している場合で、かつその組成がMF側に記載されている場合でも、各成分の安全性評価は必要である。そのため、本項では当該プレミックス製品に含まれる成分名及び安全性評価に必要な含量の情報（想定される最大量等）を記載した上で、安全性評価の結果を記載すること。

いずれも詳細が3.2.A.3に記述される場合は、省略でも差し支えない。

3.2.P.5 製品の管理（品名）

3.2.P.5.1 規格及び試験方法（品名）

製品の規格及び試験方法を示すこと。

参照する指針： 20年指針（自己） 第2章 第3 1及び2
20年指針（同種） 第2章 第3 1及び2
24年指針（自己体性幹） 第2章 第3 1及び2
24年指針（同種体性幹） 第2章 第3 1及び2
24年指針（自己iPS） 第2章 第3 1及び2
24年指針（同種iPS） 第2章 第3 1及び2
24年指針（ES） 第2章 第3 1及び2

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）（品名）

製品の規格及び試験方法における試験方法の詳細（システム適合性の確認方法も含む。）を示す

こと。海外の公定書掲載の試験方法（USP、EP等）に準拠している場合、ハーモナイズされているものを除き、試験方法の詳細を示すこと。

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（品名）

製品の試験方法の分析法バリデーションについて、試験成績を示し、記述すること。

3.2.P.5.4 ロット分析（品名）

ロット及びロット分析結果について記述すること。ロットを構成しない場合は、臨床試験に使用した製品の構成細胞での分析結果を記述すること。

自己由来細胞加工製品の場合の OOS の情報について

自己由来細胞加工製品の場合には、患者由来の原料細胞を使用し、患者ごとに都度製造することから、原料細胞の状態等に起因して最終製品が規格不適合となるケース（OOS）が一定の割合で発生する。申請時点までの製造実績において製品の製造に失敗し規格不適合となった事例（OOS）がある場合には、規格値が逸脱となった試験項目、OOSの該当ロット、発生頻度、規格値が不適合となった試験項目の傾向についてデータを示した上で具体的に説明すること。また、逸脱に係る原因の特定結果及び解決策の策定状況についても説明すること。

3.2.P.5.5 不純物の特性（品名）

3.2.S.3.2 [構成細胞・組織]の項に記載していない不純物については、その特性に関する情報を記述する。なお、すべての不純物について3.2.S.3.2 [構成細胞・組織]に記載する場合は省略で差し支えない。

参照する指針： 20年指針（自己） 第2章 第3 2(5)
 20年指針（同種） 第2章 第3 2(5)
 24年指針（自己体性幹） 第2章 第3 2(5)
 24年指針（同種体性幹） 第2章 第3 2(5)
 24年指針（自己iPS） 第2章 第3 2(5)
 24年指針（同種iPS） 第2章 第3 2(5)
 24年指針（ES） 第2章 第3 2(5)

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（品名）

製品の規格及び試験方法の妥当性について記載する。

参照する指針： 20年指針（自己） 第2章 第3 1
 20年指針（同種） 第2章 第3 1
 24年指針（自己体性幹） 第2章 第3 1
 24年指針（同種体性幹） 第2章 第3 1
 24年指針（自己iPS） 第2章 第3 1
 24年指針（同種iPS） 第2章 第3 1

3.2.P.6 標準品又は標準物質 (品名)

製品の規格試験、工程内管理試験に用いられる標準品又は標準物質があり、かつ 3.2.S.5 [構成細胞・組織] の項に記載していないものがある場合には、それらに関する情報を記載すること。

3.2.P.7 容器及び施栓系 (品名)

製品を保管、出荷する場合に用いる容器及び施栓系について、一次包装を構成する各素材及び形状・寸法を明らかにすることを含め、記述すること。また、容器及び施栓系の規格及び試験方法を記述する (国内外の公定規格に準拠している場合は準拠している規格を記載)。規格及び試験方法には外観・性状及び確認試験が含まれる。必要に応じて、公定書にない試験方法を含め、そのバリデーションとともに示すこと。また、滅菌原理、滅菌条件 (例: 放射線滅菌の場合は最大線量)、無菌性保証水準、引用する滅菌バリデーション基準、エチレンオキサイド滅菌の場合は滅菌後の残留物の要求事項についても併せて示すこと。

製品輸送時に使用する容器など、機能を有する二次以降の包装材料については、追加される機能に関して記述すること。

容器及び施栓系の適格性については 3.2.P.2 [製品] に記述する。

- 参照する指針: 20 年指針 (自己) 第 2 章 第 2 4
20 年指針 (同種) 第 2 章 第 2 4
24 年指針 (自己体性幹) 第 2 章 第 2 4
24 年指針 (同種体性幹) 第 2 章 第 2 4
24 年指針 (自己 iPS) 第 2 章 第 2 4
24 年指針 (同種 iPS) 第 2 章 第 2 4
24 年指針 (ES) 第 2 章 第 2 4

3.2.P.8 安定性 (品名)

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論 (品名)

ICH-Q5C を参考に、実施された試験の種類、試験計画及び試験結果の要約を示すこと (試験に供された検体の容器の材質及び容量並びに薬液の液量について、3.2.P.7 [製品] に示されたものととの差異を明確にすること)。要約には、例えば、保存条件及び有効期間を含めること。また、適宜、使用時の保存条件及び有効期間に関する結論をまとめること。

- 参照する指針: 20 年指針 (自己) 第 2 章 第 2 5 及び第 3 章
20 年指針 (同種) 第 2 章 第 2 5 及び第 3 章
24 年指針 (自己体性幹) 第 2 章 第 2 5 及び第 3 章
24 年指針 (同種体性幹) 第 2 章 第 2 5 及び第 3 章
24 年指針 (自己 iPS) 第 2 章 第 2 5 及び第 3 章
24 年指針 (同種 iPS) 第 2 章 第 2 5 及び第 3 章
24 年指針 (ES) 第 2 章 第 2 5 及び第 3 章

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（品名）

ICH-Q5C を参考に、承認後の安定性試験計画及び試験データの取扱い方を明らかにしておくこと。

参照する指針： 20年指針（自己） 第3章
 20年指針（同種） 第3章
 24年指針（自己体性幹） 第3章
 24年指針（同種体性幹） 第3章
 24年指針（自己 iPS） 第3章
 24年指針（同種 iPS） 第3章
 24年指針（ES） 第3章

3.2.P.8.3 安定性データ（品名）

ICH-Q5C を参考に、表、グラフ、文章等適切な方法で、保存、輸送等にかかる安定性試験結果を示すこと。試験方法及びそのバリデーションについても記述すること。

参照する指針： 20年指針（自己） 第2章 第2.5及び第3章
 20年指針（同種） 第2章 第2.5及び第3章
 24年指針（自己体性幹） 第2章 第2.5及び第3章
 24年指針（同種体性幹） 第2章 第2.5及び第3章
 24年指針（自己 iPS） 第2章 第2.5及び第3章
 24年指針（同種 iPS） 第2章 第2.5及び第3章
 24年指針（ES） 第2章 第2.5及び第3章

3.2.P 副構成体（品名）

3.2.P.1 副構成体の処方（品名）

ICH-Q6B を参考に、副構成体（採取した細胞・組織の保存液、投与時に使用する希釈液等）及びその処方について記述する。記述する事項の例は次のとおりである。

- ・ 剤型
- ・ 副構成体の構成成分の分量、すなわち、剤型中の全成分の一覧、単位当たりの分量（過量仕込みがあれば、それを含む。）、配合目的及び準拠すべき品質規格／基準（公定書各条によるのか自社規格及び試験方法等によるのか）を記述すること。
- ・ 副構成体に使用する容器及び施栓系の種類を適宜、記述すること。

3.2.P.2 副構成体の開発の経緯（品名）

副構成体の開発の経緯の項には、剤型、製品設計・処方、製造工程、容器及び施栓系、微生物学的観点から見た特徴及び使用方法等が、使用目的に叶うことを裏付けるために実施された開発段階での検討について記述する。本項に記述する試験は、規格及び試験方法に基づいて実施する品質管理のためのルーチン試験とは区別すべきものである。更に、再現性のあるロット生産、製品の機能、製品の品質に影響すると考えられる製品設計、処方、製品化工程の特徴的指標（重要な

パラメータ) について明らかにし、説明すること。個別に実施した試験又は文献から得られた裏付けデータや結果は本項に含めるか、別添とする。(製品の機能に関する) 追加データについては、申請資料の非臨床又は臨床の項を参照してもよい。

3.2.P.2.1 副構成体中の成分の特性 (品名)

3.2.P.2.1.1 副構成体中の成分の性状と相互作用 (品名)

製品の機能に影響する可能性がある成分の重要な物理的・化学的性質を記載し、考察すること。

製品使用時に 3.2.P.1 [副構成体] に記載の副構成体の構成成分との相互作用が想定される場合は、当該内容について考察すること。

なお、該当の副構成体が投与時に使用する希釈液等であり、製品の主構成体の有効性と直接関連する成分が含まれているわけではない場合には、本項は省略で差し支えない。

3.2.P.2.1.2 副構成体の構成成分の特性 (品名)

3.2.P.1 [副構成体] に記載の副構成体の構成成分について、その選択理由、使用量及び製品の機能に影響する可能性がある特性を各副構成体の構成成分の機能と関連づけて考察する (例えば、保存液に抗生物質を含有する場合等は、その選択理由及び効力を含む)。

3.2.P.2.2 副構成体 (品名)

3.2.P.2.2.1 副構成体の設計 (品名)

申請する投与経路及び用法を考慮して、製品設計の簡潔な要約を示すこと。臨床試験に用いられた処方と 3.2.P.1 [副構成体] に記述した処方とが異なるときは、その違いについて考察すること。

3.2.P.2.2.2 過量仕込み (品名)

3.2.P.1 に処方の過量仕込みが記載されているときは、その妥当性を示す。

3.2.P.2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質 (品名)

副構成体の製品特性に関係した事項について記述すること。

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯 (品名)

3.2.P.3.3 記載の製造工程の選択及び最適化について、特に重要な点を説明すること。適宜、滅菌方法について説明し、その妥当性を示すこと。

主要な臨床試験に用いたロットの製造工程と 3.2.P.3.3 [副構成体] 記載の製造工程との違い (処方変更等) が副構成体の製品特性に影響を与えうるときは、それについて考察すること。

3.2.P.2.4 容器及び施栓系 (品名)

副構成体の保存、移送 (出荷) 及び使用時に用いられる容器及び施栓系の適格性 (3.2.P.7 [副構成体] 参照) について考察すること。これには、素材の選択、防湿性・遮光性、構成する素材と製品との適合性 (容器への吸着・溶出を含む)、構成する素材の安全性、性能 (製品の一部として申

請されている場合は容器からの注出量の再現性等)等があること。

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴 (品名)

必要に応じて、副構成体の微生物学的観点からみた特徴 (例えば非無菌製品の微生物限度試験を行わないことの根拠、抗菌効果のある保存剤を含有する製品にあっては、その選択理由及び効力を含む。)について考察すること。再生医療等製品では副構成体も無菌製品である場合が想定されるので、製品の微生物汚染を防ぐための容器及び施栓系の完全性を示すこと。

3.2.P.2.6 用時調製する際の機器 (輸注セット、投与デバイス等)との適合性 (品名)

該当の副構成体と使用時の機器 (輸注セット、投与デバイス等)との適合性 (溶液中の構成成分の沈殿、注射用容器への吸着、無菌性、安定性等)について記述し、適切かつ必要な情報が添付文書等に記載できるようにすること。なお、製品の3.2.P.2.6 [製品]に記載する場合は省略で差し支えない。

3.2.P.3 製造 (品名)

3.2.P.3.1 製造者 (品名)

受託者を含むすべての製造業者の名称、住所及び分担の範囲、並びに承認を得ようとする再生医療等製品の製造及び試験に係わるすべての事業所又は施設について記載すること。

3.2.P.3.2 製造処方 (品名)

副構成体の製造工程に使用するすべての成分の一覧、ロット当たりの分量 (過量仕込みがあれば、それを含む。)及び準拠すべき品質規格/基準を記載する。

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール (品名)

製造工程の各工程及び各材料がどの工程で入ってくるかを示した流れ図を記載すること。プロセス・コントロール、中間体試験又は最終的な製品管理が実施される重要工程及び重要点を明示する。

包装工程を含む製造工程について、各工程の順序及び製造規模を記述する。製品の品質に直接影響する新規の工程または技術及び包装作業について特に詳細に記述する。

製造工程の各工程について、時間、温度、pH等適切なプロセス・パラメータを示す。パラメータの数値は、目標としたい範囲で示すことができる。重要工程に関するパラメータの目標とした数値範囲については、3.2.P.3.4 [副構成体]でその妥当性を説明すること。

製品の再加工を提案する場合は、その妥当性を説明しなければならない。妥当性の根拠資料は、本項に資料又は参考資料として示すこと。

適宜、3.2.A.1 (製造施設及び設備)を参照すること。

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理 (品名)

重要工程については、製造工程のうち3.2.P.3.3 [副構成体]で示された重要工程において工程が管理されていることを保証するために実施される試験方法/判定基準 (その設定根拠となる試験

データを含む。)を記述すること。重要中間体の品質及び管理方法を記述すること。重要中間体の保存条件の妥当性を裏付ける安定性試験成績を示すこと。

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価 (品名)

製造工程における重要工程や重要試験に関するプロセス・バリデーション/プロセス評価 (滅菌工程、無菌工程又は充てん工程のバリデーション等) の記述、文書化及び結果について記載すること。

必要に応じ、ウイルス安全性評価について、3.2.A.2 に記載する。

3.2.P.4 副構成体の構成成分の管理 (品名)

3.2.P.4.1 規格及び試験方法 (品名)

副構成体のすべての構成成分について、規格及び試験方法を示す。本邦の公定書規格 (日本薬局方、生物学的製剤基準、医薬品添加物規格) に準拠するものはその旨がわかるように記載すること。

3.2.P.4.2 試験方法 (分析方法) (品名)

本邦の公定書規格 (日本薬局方、生物学的製剤基準、医薬品添加物規格) に準拠するもの以外のすべての構成成分については、規格及び試験方法における試験方法の詳細を示す。なお、海外の公定書収載の試験方法 (USP、EP 等) に準拠している場合、ハーモナイズされているものを除き、試験方法の詳細を示すこと。

3.2.P.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション (品名)

副構成体の構成成分の試験方法の分析法バリデーションについて、試験成績を示し、記述する。

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性 (品名)

適宜、副構成体の構成成分の規格設定の妥当性について記述する。

3.2.P.4.5 ヒト又は動物由来の副構成体の構成成分 (品名)

副構成体のヒト・動物由来の構成成分について、外来性因子に関する情報 (起源、規格及び試験方法、実施された試験に関する記述、ウイルス安全性データ等) を示す (詳細は 3.2.A.2 に記述)。

3.2.P.4.6 副構成体の新規構成成分 (品名)

副構成体の構成成分 (医薬品でいう添加剤) については、医薬品添加剤としての使用前例の範囲外にあたるものだけでなく、最終処方に含まれる構成成分すべてについて、各構成成分の含量に基づいて実施した安全性評価の内容について記載する。

なお、MF 登録されたプレミックス製品を副成分として使用している場合で、かつその組成が MF 側に記載されている場合でも、各成分の安全性評価は必要である。そのため、本項では当該プレミックス製品に含まれる成分名及び安全性評価に必要な含量の情報 (想定される最大量等) を記載した上で、安全性評価の結果を記載すること。

いずれも詳細が3.2.A.3に記述される場合は、省略でも差し支えない。

3.2.P.5 副構成体の管理（品名）

3.2.P.5.1 規格及び試験方法（品名）

副構成体の規格及び試験方法を示すこと。

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）（品名）

副構成体の規格及び試験方法における試験方法の詳細（システム適合性の確認方法も含む。）を示すこと。海外の公定書収載の試験方法（USP、EP等）に準拠している場合、ハーモナイズされているものを除き、試験方法の詳細を示すこと。

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（品名）

副構成体の試験方法の分析法バリデーションについて、試験成績を示し、記述すること。

3.2.P.5.4 ロット分析（品名）

ロット及びロット分析結果について記述すること。

3.2.P.5.5 不純物の特性（品名）

必要に応じて副構成体中の不純物について、その特性に関する情報を記述する。

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（品名）

副構成体の規格及び試験方法の妥当性について記載する。

3.2.P.6 標準品又は標準物質（品名）

副構成体の規格試験、工程内管理試験に用いられる標準品又は標準物質があれば記述すること。

3.2.P.7 容器及び施栓系（品名）

副構成体を保管、出荷する場合に用いる容器及び施栓系について、一次包装を構成する各素材及び形状・寸法を明らかにすることを含め、記述すること。また、容器及び施栓系の規格及び試験方法を記述する（国内外の公定規格に準拠している場合は準拠している規格を記載）。規格及び試験方法には外観・性状及び確認試験が含まれる。必要に応じて、公定書にない試験方法を含め、そのバリデーションとともに示すこと。また、滅菌原理及び無菌性保証水準についても併せて示すこと。

機能を有する二次包装材については、追加される機能に関して記述すること。

容器及び施栓系の適格性については3.2.P.2 [副構成体] に記述する。

3.2.P.8 安定性（品名）

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論（品名）

実施された試験の種類、試験計画及び試験結果の要約を示すこと（試験に供された検体の容器

の材質及び容量並びに薬液の液量について、3.2.P.7 [副構成体] に示されたものとの差異を明確にすること)。要約には、例えば、保存条件及び有効期間を含めること。また、適宜、使用時の保存条件及び有効期間に関する結論をまとめること。

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（品名）

承認後の安定性試験計画及び試験データの取扱い方を明らかにしておくこと。

3.2.P.8.3 安定性データ（品名）

表、グラフ、文章等適切な方法で、保存、輸送等にかかる安定性試験結果を示すこと。試験方法及びそのバリデーションについても記述すること。

3.2.A.その他

3.2.A.1 製造施設及び設備（品名、製造業者）

原材料、作業従事者、廃棄物及び中間体の製造区域への出入りを含む流れ図を示す。再生医療等製品（構成細胞及び製品をいう。以下同じ。）の品質確保に関連すると思われる隣接区域又は部屋について記述する。

申請に係る再生医療等製品と同一区域で製造され、又は取り扱われたすべての開発中又は既承認の再生医療等製品について記述する。

再生医療等製品と接触する装置及びその使用法（専用又は共用）について概略を記述する。適宜、各器具・材料の調製、洗浄、滅菌及び保管方法について概略を記述する。

セル・バンク調製、再生医療等製品の製造について、操作手順（例：洗浄、製造スケジュール等）及び区域・設備の汚染・交叉汚染防止のための設計仕様（例：区域の等級区分等）を記述する。

参照する指針： 20 年指針（自己） 第 2 章 第 2 2(6)
 20 年指針（同種） 第 2 章 第 2 2(7)
 24 年指針（自己体性幹） 第 2 章 第 2 2(6)
 24 年指針（同種体性幹） 第 2 章 第 2 2(7)
 24 年指針（自己 iPS） 第 2 章 第 2 2(8)
 24 年指針（同種 iPS） 第 2 章 第 2 2(8)
 24 年指針（ES） 第 2 章 第 2 2(7)(8)

3.2.A.2 外来性原材料の外来性感染性物質の安全性評価（品名、製造業者）

外来性感染性物質による汚染の可能性について安全性を評価する資料を示すこと。なお、以下に示す事項のうち、生物由来原料基準の各要件への対応状況の説明に関しては、根拠となる COA、COO 等を添付資料として添付すること。

構成細胞の起源となる細胞・組織

必要な項目について説明すること。その際、特に、原材料の成分ごとに、以下の a～d を含めて説明すること。

- a 細胞・組織の由来、並びに動物種、原産国（動物由来の場合）、採取国（ヒト由来の場合）
- b ドナースクリーニングの詳細及び適切性
- c 製造元規格並びに実施する受入規格及び試験方法
- d 生物由来原料基準の適合性

参照する指針： 1314 号 別添 1

- 20 年指針（自己） 第 2 章 第 1 1(2)～(3)
- 20 年指針（同種） 第 2 章 第 1 1(2)②、(3)及び(4)
- 24 年指針（自己体性幹） 第 2 章 第 1 1(2)～(4)
- 24 年指針（同種体性幹） 第 2 章 第 1 1(2)②、(3)及び(4)
- 24 年指針（自己 iPS） 第 2 章 第 1 1(2)～(4)
- 24 年指針（同種 iPS） 第 2 章 第 1 1(2)②、(3)及び(4)
- 24 年指針（ES） 第 2 章 第 1 1(2)③、(3)及び(4)

フィーダー細胞

フィーダー細胞の由来（起原、履歴（入手の経緯）等）に関する情報を可能な限り収集するとともに、受入時からの管理（原材料規格（製造元規格、並びに受入規格及び実施する試験方法）や記録の保管等）の根拠をもって、生物由来原料基準の適合性を説明すること。

参照する指針： 1314 号 別添 1

- 20 年指針（自己） 第 2 章 第 1 2 (1) ⑦
- 20 年指針（同種） 第 2 章 第 1 2 (1) ⑦
- 24 年指針（自己体性幹） 第 2 章 第 1 2 (1) ④
- 24 年指針（同種体性幹） 第 2 章 第 1 2 (1) ④
- 24 年指針（自己 iPS） 第 2 章 第 1 2 (1) ④
- 24 年指針（同種 iPS） 第 2 章 第 1 2 (1) ④
- 24 年指針（ES） 第 2 章 第 1 2 (1) ④

細胞・組織以外の原材料

製造に使用するヒト・動物由来の原材料について一覧表にまとめて明らかにすること。続いて、一覧表にあげた成分ごとに、必要に応じてその詳細を明らかにすること。

ヒト・動物由来の原材料については、原材料ごとに以下の a～e について説明すること。

- a 動物種、使用部位、原産国（動物由来の場合）、採取国（ヒト由来の場合）
- b 原材料等に対するウイルス否定試験等（ヒトに対して感染性や病原性を示すウイルスの存在の有無を確認する試験）
- c 製造元規格、並びに受入規格及び実施する試験方法
- d 生物由来原料基準の適合性
- e 原材料の製造工程において、細菌、真菌、ウイルス等を不活化又は除去する工程

（注）不活化又は除去工程のウイルスクリアランス試験については一覧表にまとめること。

なお、使用したウイルスの妥当性、ウイルスクリアランス試験の方法、スケールダウンの妥当性、各ウイルスの測定方法及び測定感度、各サンプリング時のウイルス力価の一覧表、

ウイルスクリアランス指数等について説明すること。また、「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」について」（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審発第 329 号）を参考にすること。なお、細菌、真菌、ウイルス等を十分に不活化又は除去できると考えられる科学的に公知な方法については、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品、医療用具等の品質及び安全性確保のための一部変更承認申請に係るウイルス確認等の取扱いについて」（平成 13 年 11 月 26 日付け医薬審発第 1552 号）別添 1 の例示を参考とすること。

参照する指針： 1314 号 別添 1

- 20 年指針（自己） 第 2 章 第 1 2
- 20 年指針（同種） 第 2 章 第 1 2
- 24 年指針（自己体性幹） 第 2 章 第 1 2
- 24 年指針（同種体性幹） 第 2 章 第 1 2
- 24 年指針（自己 iPS） 第 2 章 第 1 2
- 24 年指針（同種 iPS） 第 2 章 第 1 2
- 24 年指針（ES） 第 2 章 第 1 2

製造工程の適切な段階における試験

製造工程（細胞基材又はセル・バンク、ウイルスベクター又は製品の未加工／未精製バルク等）において行うウイルス試験の選択について根拠を示す。試験の種類、感度、特異性、実施頻度についても記述する。製造工程の適切な段階において行う試験によって、製品がウイルスに汚染されていないことを確認した結果を示す（関連事項について 3.2.S.2.2、3.2.S.2.4 等参照）。

3.2.A.3 製品の副成分

製品の副成分（医薬品でいう添加剤）については、医薬品添加剤としての使用前例の範囲外にあたるものだけでなく、最終製品に含まれる副成分すべてについて成分名及び含量を本項にリストアップすること。また、各副成分の含量に基づいて実施した安全性評価の内容について記載する。安全性評価の内容としては、以下の内容を含めること。

- ① 臨床投与用量における本品中の各副成分の含有量
- ② 以下の情報に基づき、①で算出された各副成分の臨床投与量が既知の安全性情報の範囲内であることの説明
 - 非臨床毒性試験
 - 臨床使用経験
 - 文献情報
 - 生理学的濃度

なお、MF 登録されたプレミックス製品を副成分として使用している場合で、かつその組成が MF 側に記載されている場合でも、各成分の安全性評価は必要である。そのため、本項では当該プレミックス製品に含まれる成分名及び安全性評価に必要な含量の情報（想定される最大量等）を

記載した上で、安全性評価の結果を記載すること。

3.2.R 各極の要求資料

必要に応じて、各極に特有な要求事項に対応する資料を格納する。投与デバイスを副構成体とする場合は、独立したモジュール R を設定し、試験報告書等の必要な資料を格納する。

3.3 参考文献

適宜、参考文献を示す。