

ヒト細胞由来医薬品 に関するガイドライン*

Guideline on Human Cell-Based Medicinal Products

欧州医薬品審査庁 (EMA)
欧州医薬品委員会 (CHMP)

2008年5月21日

European Medicines Agency (EMA)
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
Doc. Ref. EMA/CHMP/410869/2006
www.ema.europa.eu/pdfs/human/cwpw/41086906enfin.pdf

21 May 2008

訳 西川 昭子¹⁾ 村山 敏典²⁾

1) 財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センター研究事業 2) 京都大学医学部附属病院探索医療臨床部

* 本翻訳は、EMAのウェブページに公開された全文を訳出したものであり、翻訳掲載についてEMAの許諾を必要としないものである。

目 次

要旨	191
1. 序 (背景)	191
2. 適用範囲	191
3. 法的根拠	192
4. 主なガイドライン・文書	192
4.1 リスク解析	192
4.2 品質および製造側面	193
4.2.1 原料物質および原材料	193
4.2.2 製造工程	195
4.2.3 特性化	197
4.2.4 品質管理	201
4.2.5 製造工程の検証	202
4.2.6 開発薬剤学	202
4.2.7 追跡可能性	204
4.2.8 比較可能性	205
4.3 非臨床開発	205
4.3.1 薬理学	206
4.3.2 毒性学	207
4.4 臨床開発	208
4.4.1 一般的側面	208
4.4.2 薬力学	208
4.4.3 薬物動態学	208
4.4.4 用量設定試験	208
4.4.5 臨床効果	209
4.4.6 臨床安全性	209
4.4.7 医薬品安全性監視および危機管理計画	209
参考文献 (科学および／または法律関係)	210

要旨

本ガイドラインは、Points to Consider on the Manufacture and Quality Control of Human Somatic Cell Therapy Medicinal Products (CPMP/BWP/41450/98) に置き換わるものである。本ガイドラインは、複合製品を含む、ヒトの細胞由来製品の現在の法律と多様性を考慮に入れたものである。開発および評価計画の正当化のために、申請者によってリスク解析手法が使用され、危機管理計画の準備の基礎となる可能性がある。

品質および製造における項で、ガイダンスはすべての原料物質の評価基準と試験に基づいて、製造工程のデザインと検証に基づいて、ヒトの細胞由来医薬品の特性に基づいて、品質管理という観点に基づいて、開発プログラム、追跡可能性および監視 (vigilance)* に基づいて、そして比較可能性に関する問題に基づいて提供される。複合医薬品におけるマトリクス／デバイス／足場材料 (scaffold) の成分には特異的なガイダンスが提供される。

本ガイドラインは、従来の非臨床薬理試験と毒性試験が、細胞由来医薬品には適切でないかもしれないということを確認している。したがって、本ガイドラインは、どの非臨床試験が原理の証明を示すのに必要で、どの非臨床試験がヒトの反応を予測する薬理効果および毒物学的影響を定義するのに必要かを扱ったものである。

特別な問題が、ヒトの細胞由来医薬品の臨床開発に関連しているかもしれない。したがって、ガイダンスは薬力学／薬物動態試験、用量設定、臨床効果および安全性の試験の実施に基づいて提供される。ガイドラインは、これらの製品の医薬品安全性監視の側面および危機管理計画に対して払われる必要のある特別な考慮について説明したものである。

1. 序 (背景)

生物学、生物工学、および医薬品の分野における急速な発展により、生存細胞を含む医薬品を含めた新たな治療と非常に革新的な医薬品の開発が進んでいる。これらの新たな細胞由来医薬品には、従来満たされていない医学的ニーズのある様々な疾患の治療における高い潜在性が存在している。

ヒトの細胞由来医薬品は、細胞の由来と型および製品の複雑さに関して不均一なものである。細胞は自己複製幹細胞、よりコミットした前駆細胞または特定の定義された生理機能を持つ最終分化細胞である可能性がある。細胞は自家または同種の由来のものである可能性がある。さらに、細胞は遺伝的に修飾されている可能性もある。細胞は単独で使用されるかもしれないし、生体分子または他の化学物質とともに用いられるかもしれないし、または単独では医療機器として分類されるかもしれない構造材料と併用されるかもしれない (集学的高度医療医薬品)。

2. 適用範囲

本集学的ガイドラインは、指令 2001/83/EC, Part IV, 付録 I¹ で定義される体細胞療法医薬品、および規則 1394/2007/EC² で定義されるような組織工学製品を含めた、細胞由来医薬品 (CBMP) の非臨床開発および臨床開発と同様な開発、製造、および品質管理に対処するであろう。本ガイドラインは、販売承認 (MA) の手続きに入っている製品に対して意図されたものである。しかしながら、臨床試験を開始する申請者は、ガイドラインで定められた原則を考慮すべきである。

この文書で議論される細胞由来医薬品は、以下の特性を持っている。

- 製造工程を経た同種または自家由来の生存

* 指令 2004/23/EC の第 11 条で記述されるような監視。

ヒト細胞³を含む。

- 一 非細胞成分と併用されることもある。
- 一 細胞は遺伝的に修飾されているかもしれない。現在の文書は、遺伝子修飾細胞を含めた、細胞由来医薬品の細胞成分にのみ適用される。

本文書は、ヒト細胞由来の非生存細胞と細胞の断片に関しては扱ってはいないが、基礎的な科学原則はこれらにも適用できるかもしれない。

本ガイドラインは、異種の細胞由来医薬品を扱ったものではない。

3. 法的根拠

本ガイドラインは、修正された、指令2001/83/EC¹の付録Iの序論と一般原則(4)および第4部およびRegulation on Advanced Therapy Medicinal Products 1394/2007/EC²とともに読まれる必要がある。

また、ヒト由来細胞の提供、調達、および試験は、包括的指令2004/23/EC⁴と、それに基づく技術的指令、2006/17/EC⁵、および2006/86/EC⁶を遵守したものでなければならない。

4. 主なガイドライン・文書

4.1 リスク解析

細胞由来医薬品の投与によって引き起こされるリスクは、細胞の由来、製造工程、非細胞成分や、特定の治療用途に強く依存している。細胞由来医薬品の多様性により、患者、医療関係者または一般市民のための非常に異なったレベルのリスクを生む可能性がある。したがって、開発計画および評価の要求事項を、アプローチに基づく多因子リスクに従って、個別に調整する必要がある(指令2001/83/EC^{2†}の付録Iを参照されたい)。

商品開発にあたり、初期のリスク解析は、製品

の種類と意図された使用に関する既存の知識に基づいて実行される可能性がある。これは、さらにリスクを特性化するためにデータが収集されるにつれて、製品ライフサイクルを通して、申請者によって常に更新されるべきである。

商品開発を正当化するのに、包括的なリスク解析を使用すべきである。また、それは、ヒトを対象とする医薬品の危機管理システムに関するガイドラインに従って、危機管理計画の準備のための基礎として有用であるべきである(EMEA/CHMP/96268/2005)⁷。特に、包括的なリスク解析の結果を、以下のように使用すべきである。

- 製品の品質と安全性に関連した危険因子を特定するために
- 非臨床および臨床開発の期間中必要とされる。データの範囲と焦点を特定するために
- リスク最小化活動の必要性を規定する際に
- 医薬品安全性監視計画で特定されている市販後の危機管理活動を特定する際に

以下の一般的なリスク基準(限定的な)は、製品の総合的なリスクに関する推定で使用される。

- 由来(自家-同種)
- 増殖および/または分化する能力
- (標的またはエフェクターとしての)免疫反応を起こす能力
- 細胞操作のレベル(試験管内/生体外増殖/活性化/分化/遺伝子操作/凍結保存)
- 投与方法(例えば、生体外灌流、局所または全身手術)
- 曝露または培養期間(短期から半永久的に)または細胞の寿命
- 複合製品(細胞および生体活性分子または構造材料)
- 類似品の臨床データまたは類似品を使用した経験の利用可能性

† 訳者註：文献1の誤り

4.2 品質および製造側面

ガイドラインのこの部分は、細胞と組織の調達をよく知っている製造者の活動について説明している。指令2003/94/EC⁸とその付録2⁹で設定されている通り、細胞由来医薬品の製造は、GMPの原則を遵守したものであるべきである。

細胞由来医薬品（CBMP）の活性物質は、処理された（操作された）細胞、および／または組織で構成されている。不可欠な部分として、操作された細胞と併用される場合の追加的な物質（例えば、足場材料、マトリクス、デバイス、生体材料、生体分子、および／またはその他の成分材料）は活性物質の一部と考えられるので、たとえば生物由来のものでなくても原料物質と考えられる。

CBMPは、しばしば制限された大きさの細胞サンプルを含む、または制限された大きさの細胞サンプルから成り、多くは患者特異的な方法で使用が意図されている。これにより、検査中に、各製品に対する品質管理試験デザインに関係する特定の問題を提起する可能性がある。本文書は様々なCBMPを扱っているため、関係している工程は極簡単なものから非常に複雑なものまで様々である。あるCBMPに対して、原料物質、活性物質および完成品は密接に関連している、または、ほとんど同じである可能性がある。このような製品に対して、以下に記載されたいくつかの要求事項は十分ではない可能性があり、こうした場合、該当する項および項目のみが対処されるべきである。

4.2.1 原料物質および原材料

CBMPの製造工程は通常、最終滅菌、精製法、ウイルスの除去および／または不活性化処理を含まない。したがって、ヒトまたは動物由来のすべての原料のための厳格な調達要求事項および承認基準を、意図された使用に従って適切に定義すべきである。

4.2.1.1 細胞

一人のドナーまたはプールされたドナーから提供された細胞原料、一度処理された物質（4.2.2.1を参照されたい）は、以下のものである可能性がある。

- CBMPに対して直接使用される1つの初代細胞分離株
- CBMPに使用される前に数回継代培養される初代細胞
- マスター細胞バンクと作業細胞バンクからできた、明確な細胞バンクシステムに基づく細胞

適切に管理された細胞貯蔵システムを、意図された最終的な特性を少しも変えることなく、細胞の適切な維持と検索ができるように確立すべきである。保管状態を、細胞の生存、密度、純度、無菌性、および機能を確認するために最適化すべきである。細胞の同一性は、該当する遺伝子型および／または表現型マーカー、および意図された細胞集団の指標として評価される、これらの同一性マーカーを有する細胞の割合によって検証されるべきである。

A. 初代由来の細胞

指令2006/17/EC⁵に定められている提供、調達、および試験のための特定の要求事項が満たされるものとする。

適切なドナーの選択および高リスク、またはそうでなければ不適切な候補のドナーの除外に使用される手順と基準を明確にし、正当化すべきである。異なるドナー由来の細胞をプールする必要がある場合、リスク解析は、同種細胞集団のプールによりレシピエントの好ましくない免疫反応のリスクが増加し、治療活性を損なうかもしれない可能性について対処すべきである。さらに、細胞のプールにより、疾病伝播のリスクが増加する可能性がある。その細胞と組織の原料の性質によって、他の危険因子（例えば、以前の放射線被曝）も、同様に検討し対処する必要がある。

医薬品の使用のための細胞を受け取り次第、特

定の微生物学的スクリーニング・プログラムは、適切な感受性のあるヒトの感染性病原体を検出し、試験を妨げる可能性もある培地成分（例えば、抗生物質）を考慮に入れることができる検証された試験とともに整備された状態であり、細胞の種類に適合している必要がある。細胞が健康ではない組織由来のものである場合、製品の特定の承認基準を意図された使用に従って定義する必要がある。

出荷や保管状態などの一般的な側面を考慮に入れながら、提供された臓器または組織に対する承認基準の定義を目的とする品質パラメータを特定する必要がある。

自家の提供の場合、原料物質の試験計画は、自家使用を考慮に入れながら正当化される必要がある。

同種の初代細胞が複数の患者の使用のために収集され増殖される場合、細胞ロットを適切に特性化する必要がある。同じ特性化プログラムが、各々の新しい細胞ロットに適用されるものとする。

B. 樹立細胞株のための貯蔵システム

細胞株を使用する場合、可能な限り、適切に特性化されたマスター細胞バンク（MCB）および作業細胞バンク（WCB）を確立する必要がある。確立された細胞バンクの細胞貯蔵および特性化および試験は、ICHガイドライン Q5D¹⁰ を遵守したものである必要がある。

4.2.1.2 その他の原料，試薬，および賦形剤

他の細胞，酵素，抗体，サイトカイン，血清や抗生物質などのような様々な原料が，細胞の収集，選択，培養さらには遺伝子型または表現型の修飾にも必要である。また，そのような原料への曝露は，最終的な治療薬の品質，安全，および効果に影響を与える可能性がある。その結果，作業で使用する各物質を明確に特定し，意図された使用に対するその適合性に関して評価を行う必要がある。これらの原料の微生物学的純度と低エンド

トキシン値が確保されるべきである。

増殖と接着に対する支持として機能する細胞を含めた原料，例えば，支持細胞は，意図された使用に対する適合性に関して，評価および／または検証される必要がある。

培地における，増殖因子，サイトカインや抗体などの生物学的活性をもつ添加剤の品質は，同一性，純度，無菌性，生物活性，および外来性病原体の欠如に関して文書化されるべきである。このような原料の使用を最小限にし，例えば，β-ラクタム系抗生物質のような潜在的な感作を伴う試薬の使用を避けることを推奨する。

ウイルスの安全性の側面に関しては，ウイルスの安全性ガイドライン^{11,12}と Eudralex vol.2B¹³ を，考慮に入れる必要がある。ウイルスの安全性に関する欧州薬局方の一般テキスト¹⁴で定められている原則には，製造期間中使用される動物とヒト由来のあらゆる物質に関して従うべきである。

感染性海綿状脳症のリスクを減少させるために，該当する欧州の法律とガイドライン¹⁵に従った措置を取る必要がある。

必要に応じて，「組み換え型DNA技術由来の医薬品の製造と品質管理」¹⁶に関するガイダンスのための注記および「モノクローナル抗体の製造と品質管理」¹⁷のガイダンスのための注記を，考慮に入れる必要がある。

原材料，試薬および／または賦形剤が，販売承認を受けるまたは薬局方で言及される場合，適切な参考文献が提示される場合がある。

ヒトまたは動物由来に関する原料に対して，以下の情報を追加する必要がある。

A. ヒト由来の原料

ヒト由来の試薬（例えば，アルブミン，免疫グロブリン）は，血漿由来の医薬品に関するガイダンス¹⁸のためのCPMP（欧州医薬品委員会）注記で推奨されているような，血漿由来の製品に対して使用されるものと同一の方法で，適合性に関して評価される必要がある。合成の代替品の使用にあたっては調査が必要である。血清が培地で必要

な場合、可能であれば、細胞を提供した同一個人から分離した血清を使用する方が、同種の血清で代替する物よりも好ましい。

B. 動物由来の原料

動物由来の細胞または組織が、例えば、支持細胞として使用される場合、「異種細胞治療医薬品に関して考慮すべきポイント」¹⁹で提供されているガイダンスに従う必要がある。

動物由来の試薬は感染性病原体を含んでおり、レシピエントにおける好ましくない免疫反応を増加させる可能性がある。適用できる場合は、動物試薬の使用を避ける必要があり、規定の組成の動物由来ではない試薬に置き換える必要がある。

ウシ血清を使用する場合、「ヒトの生物製剤の製造におけるウシ血清の使用」²⁰に関するガイダンスのための注記の推奨に従う必要がある。照射された血清および／または代替的な合成培地の使用が奨励されているので、考慮すべきである。

他の動物種の原料のウイルス安全性試験に関しては、哺乳類の家畜ワクチンの製造と管理に関する一般のおよび種に特異的なガイドライン²¹、および「ヒトの使用に向けた動物の免疫グロブリンおよび免疫血清の製造と品質管理に関するガイダンスのための注記」²²に関連して試験される予定の、外来性病原体の一覧表について協議を行う必要がある。

C. 特別に考慮すべき点

細胞由来遺伝子治療医薬品の原材料のための特別な勧告

活性物質中の細胞が遺伝的に修飾される場合、「遺伝子導入医薬品の品質、前臨床および臨床的側面に関するガイダンスのための注記」²³に従う必要があるが、これは遺伝子導入ベクターの品質管理、特性化および前臨床試験に関する詳細を述べたものである。形質転換されている細胞集団を、新たに獲得された特性の適切で再現可能な発現に対して試験する必要がある。細胞によって作り出

された遺伝子産物の発現レベルと期間および品質に対して、特別な注意を払う必要がある。適切で実用的なものである限り、細胞の新しい特性を定量化し制御する必要がある。

複合製品のマトリクス／デバイス／足場材料のための特別な勧告

細胞由来医薬品は、単独で医療機器あるいは活動性の埋め込み型医療機器である構成材料を組み込むかもしれない。これらのデバイスは、医療機器に関しては指令93/42/EEC²⁴に、活動性埋め込み型医療機器に関連した加盟国の法律の擦り合わせに関しては指令90/385/EEC²⁵に各々定められた必要要求事項を満たす必要がある。この情報を販売承認申請に提供するものとする。公認機関がデバイス部分を評価した場合、この評価の結果を関係書類に含むものとする。細胞由来医薬品はまた、医療機器と同一のものではない構成材料を組み込むか、または医療機器と同様に使用されるかもしれない。すべての構成材料を意図された使用の適合性に対して、適切に特性化し評価する必要がある（特性化と開発薬剤学に関する項を参照されたい）。

細胞に加えて、または細胞と組み合わせて使用されるいかなるマトリクス、ファイバー、ビーズ、またはその他の原料も記述しておく必要がある。それらの機能を化学的、生物学的、物理的（例えば、構造と分解）および機械的特性により実証する必要がある。また、追加的な生物活性分子が含まれていることも記述しておく必要がある。それらの影響に関する評価を行うべきである。

4.2.2 製造工程

細胞由来医薬品の製造工程を入念にデザインし、製品の一貫性を確実にするために検証を行う必要がある。要求事項を定義し正当化する必要がある。

活性物質および完成製品の製造の詳述を提供する必要がある。細胞の処理に必要な操作の種類

と、細胞の生理的な機能を記述するものとする。運転パラメータ、工程管理と承認基準と同様に重要な段階と中間生成物（例えば、中間細胞バッチ）を示しながら、生物の体液／組織／臓器または細胞バンクから始まる全工程の流れ図を用意する必要がある。細胞およびマトリクス／デバイス／足場材料から成る複合医薬品の製造は、そこからもたらされる細胞マトリクス／足場材料の相互作用および品質の問題に関して、追加的な考慮を必要としている。製造期間中または投与後の細胞に対して、環境の変化（例えば、pHの上昇）の潜在性を持つかもしれない生分解性の原料に対して注意を払うべきである。

輸送・保管状態や保持時間を含む、製品の製造工程期間中の原料を輸送するのに使用される手順に関する情報を提供する必要がある。

製造地域を、調達領域と物理的に切り離すべきである。異なった組織や細胞製品を同じ製造地域で処理し保存する場合、例えば、処理設備を通して、または液体窒素タンクのような保存容器における手順の各段階での交差汚染のリスクが高まるので、交差汚染を防ぐための適正な管理措置を整備する必要がある。

CBMPの製造に使用される機器と施設は、無菌製造に適したものであり適格である必要がある。可能な限り、製造では、専用の製品に特有または使い捨ての機器を使用することを推奨する。

1. 細胞調整手順

すべての細胞調整手順を、それらの本来の目的に関して正当化する必要がある。

細胞の完全性および／または機能が損なわれ、または破壊され、その結果、治療が失敗に終わる可能性があるため、細胞／組織の不適切な取り扱いと不適当な処理を避けなければならない。微生物学的な管理は、すべての細胞調整の工程管理および品質評価の極めて重要な側面である。実行可能である場合、製造の選択された段階における *in vitro* の細胞培養のモニタリングを実行する必要がある。細胞の培養手順および増殖特性に従って、

いかなる微生物汚染に対しても培養を検査する必要がある。

適切な管理が実行／実施された後、生物の体液／組織／臓器は、以下の1つ以上の段階を経る可能性がある。

臓器／組織分離

臓器／組織から細胞を収集する手順を、（酵素、培地などの種類とともに）記述し検証する必要がある。細胞の調整の意図された機能的な完全性を保持し、製品の中の細胞由来の不純物（細胞残渣、他の細胞との交差汚染）を最小限にするために、組織に適用された破壊の程度には考慮を払う必要がある。

関心のある細胞集団の分離

関心のある細胞集団の分離、および／または純化に使用されるいかなる手順も記述しておく必要がある。その有効性は意図された使用に関連して記述する必要がある。その方法は検証しておく必要がある。

細胞培養

In vitro の細胞培養の期間中、分離された細胞の条件を満たした増殖と操作を確実にするために考慮を払う必要がある。工程段階は、完全性を保持し細胞の機能を制御するために、適切にデザインする必要がある。いかなる操作に対する手順も、詳細に文書化され特定の工程管理に従って綿密にモニタリングする必要がある。細胞培養の期間および細胞継代の最大数を明確に特定し、検証する必要がある。初代培養細胞、樹立細胞株およびその由来細胞クローンの該当する遺伝子型および表現型の特性を定義し、培養寿命に関する安定性について特定を行う必要がある。細胞培養工程の一貫性／反復可能性を示しておくべきであり、細胞の意図された臨床の機能に関して、培地およびその期間を含めた培養条件を最適化する必要がある。

細胞亜集団は、定義された *in vitro* の培養条件

の下で増殖優位性を獲得するかもしれないので、増殖因子に反応する細胞の潜在的な増殖に特別な考慮を払う必要がある。

細胞修飾

様々な処理（物理的、化学的または遺伝子的）が、細胞に適用されうる。細胞の修飾に使用する方法は、十分に記述しておく必要がある。細胞の遺伝的修飾の場合には、「遺伝子導入医薬品の品質、前臨床および臨床的側面に関するガイダンスのための注記」²³で設定されている要求事項に従う必要がある。

マトリクス／デバイス／足場材料において培養される細胞

細胞を、マトリクス／デバイス／足場材料の内側および上で直接培養する場合、集学的高度医療医薬品の品質は適切に管理された製造工程にかなり依存する。そのような製品に関しては、細胞培養工程を徹底的に検証する必要がある。細胞の増殖、機能、および完全性に関するデバイス効果を考慮に入れる必要がある。細胞がデバイスに与えるかもしれない影響（例えば、分解速度）も、考慮する必要がある（4.2.6の開発薬剤学を参照されたい）。

2. 工程管理

製造工程を重要な段階または中間生成物のレベルで、いくつかの工程管理によって管理する必要がある。中間細胞製品は工程期間中に分離される可能性がある製品であり、最終製品の工程の再現性および一貫性を確かなものとするために、これらの製品の仕様を確立する必要がある。検査と承認基準を、記述しておく必要がある。保存する場合、保管状態（例えば、時間、温度など）を検証する必要がある。

3. バッチの定義

バッチ定義の目的は、一貫性と追跡可能性を確実にすることである。細胞調達から最終的な容器

のラベル添付までの製造バッチの明確な定義（すなわち、大きさ、細胞継代／細胞複製の数、プール方法、バッチ付番方式）を提供する必要がある。自家細胞の設定では、製品はバッチとして見なされるべきである。

4. 容器および栓の方式

容器と栓の方式の記述を提供する必要がある。製品との適合性を示す必要がある。容器の栓それぞれが、Medical Devices Directive 93/42/EEC²⁴の下でCEマークを伴っているか否かを示す必要がある。容器および栓の滅菌作業手順に関する情報を提供する必要がある。

包装原料の選択について、開発薬剤学の一部として記述する必要がある。輸送および／または申請手順で包装成分を使用する場合、追加的なデータが必要であるかもしれない。

4.2.3 特性化

CBMPの特性化には、完成品に存在する成分材料がすべて含まれる必要がある。特性化は、マトリクス、足場材料、および革新的なデバイスとともに細胞を含む製品に関しては、特に困難なものであると判明するかもしれない。特性化データは、複合最終製品に対してと同様に、単独の成分に対しても必要となる可能性がある。特性化データは、開発および／または製造工程を通して得られるデータを含むかもしれない。複合製品における、細胞成分および非細胞成分の特性は、統合の工程により変化する可能性があることに留意する必要がある。

正当化されていなければ、意図された使用に対する同一性、純度、力価、生存性、および適合性に関して、細胞成分の広範囲に及ぶ特性化を確立する必要がある。

CBMPの予測された生物学的機能には、生化学的な代謝的または免疫学的作用から損傷を受けた組織または臓器の、構造的な置換にまで及ぶ可能性のある複雑な相互作用が含まれる。したがっ

て、生物学的機能に関する活性物質の完全な特性化のための要求事項は、非常にやっかいなものである可能性がある。そのうえ、特定の作用機序として、特定の分子を正確に指摘することがしばしば困難であるが、全体として「組織のように」作用している細胞の成分材料の機能性に依存する傾向が高くなっている。したがって、特性化の程度を考える場合、以下の問題を考慮に入れておくべきである。すなわち、i) 自家細胞 対 同種細胞、ii) 広範囲または最小限に *in vitro* で操作された、iii) 免疫学的に活動性か中性か、iv) 細胞の増殖能、v) 細胞または組織のような構成、および細胞内と構成材料の動的な相互作用、vi) 意図された使用などを考慮に入れておくべきである。

完成品における必要な機能に関する文脈で、非細胞成分を特性化する必要がある。これには、物質の種類に従った多孔性や、密度や、顕微鏡的構造および特定の大きさなどの化学的で物理的な点、および EN/ISO 10993-18²⁶ や EN/ISO 10993-19²⁷ に従った、意図された使用で特定され特性化される必要がある足場材料または膜などの細胞成分を、支持するためにデザインされている構成材料が含まれる。

バッチの一貫性を保証する工程のいくつかの段階で実行される管理と同様に、活性物質や完成品の発売に適用されるであろう、通常の管理の準備を許容するように、特性化をデザインする必要がある。

生物学的活性をもつ分子（例えば、増殖因子やサイトカインなど）が細胞由来製品の成分材料として存在している場合、これらを適切に記述しなければならず、製品の他の成分材料および投与後の周辺組織との相互作用を特性化する必要がある。これは、*in vitro* の適切な範囲と、必要ならば *in vivo* の方法を含む必要がある。

1. 同一性

細胞成分

細胞集団と由来に従って、表現型、および／または遺伝子型プロファイルに関して、細胞成分の

同一性を特性化する必要がある。

細胞の表現型について記述する際、正当化される場合には、該当するマーカーが使用される。これらのマーカーは、遺伝子表現、抗原提示、生化学的な活性、外因性の刺激に対する反応、生物学的に活性であるか、そうでなければ測定可能な分子を製造する能力などに基づく可能性がある。接着細胞に対して、形態解析は、他の検査と関連した有益な手段であるかもしれない。適切な場合には、培地の成分材料の接着、吸収、分解、提示を含めて、製品の特性の変化につながる可能性のある手順の記述を提供する必要がある。

同種由来の細胞成分に対して、同一性には組織適合性マーカーが含まれる必要があり、適切な場合、意図された使用に特に関連した遺伝的多型の特定が含まれる必要がある。

活性物質の非細胞成分

すべての非細胞成分をそういうものとして適切に特性化し、同一性パラメータを確立する必要がある。

万が一完成品が細胞成分に加えて明確な活性物質を含む場合、同一性に関しては、化学的由来か生物学的由来であるかに関わりなく、活性物質の性質によって、該当する CHMP ガイドラインに従って、その活性物質を特性化する必要がある。

足場材料または膜などの細胞成分を支持するようにデザインされた構成材料を、それらの構成と構造特性に関して特定し特性化する必要がある。

複合製品

複合製品の中で、活性物質は細胞成分および非細胞成分の統合によって形成され、単一体を形成する可能性がある。このような場合、細胞成分および非細胞成分の両方の同一性は、複合の工程によって変化を受ける可能性がある。その結果、正当化されなければ、複合成分に対して、同一性を定義する固有の方法を確立する必要がある。

2. 細胞の純度

関心のある細胞集団は、異なる家系および／または分化段階のものである他の細胞を含む可能性がある、またはそれは意図された集団に無関係であるかもしれない。

特定の細胞の種類が適応症に必要である場合、求められていない細胞を定義する必要がある、完成品におけるそれらの量を適切な仕様によって管理する必要がある。すなわち、汚染細胞の量に関する承認基準を設定する必要がある。

製品の望ましい生物活性と効果が細胞の複合混合物を必要とする場合、細胞混合物を特性化し、その組成を適切な工程管理および出荷試験によって管理する必要がある。

細胞の種類にかかわらず、細胞集団は非生存細胞で汚染される可能性がある。細胞の生存は製品の完全性に対して重要なパラメータであり、生物活性に直接関連するので、非生存細胞と生存細胞の比率を特定し仕様を設定する必要がある。

3. 不純物

製品または工程関連のもの

CBMPの製造期間中、不定量の不純物および製品関連、工程関連のものが最終製品に取り込まれる可能性がある。ヒトにおいて有害であることが知られているいかなる試薬も最終製品（または、それが可能ではない場合、個々の成分材料）で分析する必要があり、承認基準を設定する必要がある。毒性試験および／または臨床試験に対して使用されるバッチで検出される値によって、仕様限界を正当化する必要がある。

製造期間中に製品に分解産物を取り込む可能性があるいかなる原料、例えば、生分解性原料を、この点で十分に特性化する必要がある、細胞成分への分解産物の影響について記述する必要がある。

遺伝子修飾細胞を製品に使用する場合、ベクターから発現しているいかなる追加的なタンパク、例えば、抗生物質に対する耐性因子や選択マーカーをも解析する必要がある、製品中のそれ

らの存在に関して正当化を行う必要がある。

外来性病原体

重要な点は、CBMPは外来性の微生物（ウイルス、マイコプラズマ、細菌、真菌）を含まないことを明らかにすることである。汚染は、原料物質または原材料（上記を参照されたい）、または製造工程の期間中に導入される外来性のものから生じる可能性がある。潜在型（組み込み型、静止型）外来性病原体の形態の再活性化の可能性を評価するために、リスク評価を実行する必要がある。細菌、真菌、およびマイコプラズマを含まないことを確認する徹底的な検査は、完成品のレベルで実行されるものとする。これらの検査は、細胞由来製品に対して欧州薬局方で記述されている現在の方法論²⁸で実行される必要がある。CBMPの保管寿命が短く、そのため欧州薬局方の要求事項の下で細菌を含まないことを確認する検査が禁止されている場合、正当化されるならば、代替的な検証された検査法が許容可能であるかもしれない。

4. 力価

適切な力価試験の開発をできるだけ早く開始することを強く推奨する。最初の臨床試験のための原料を製造する場合、できれば適切な力価試験を事前に整備しておく必要がある、正当化されない場合は、重要な臨床試験の前に検証を行っておく必要がある。適切な場合、力価に対するロット・リリースおよび保管寿命仕様を、製品開発の期間中に特定し修正する必要がある。

ICHガイドライン6QB²⁹によると、力価は製品の属性に基づく生物活性の量的測定結果であるが、それは該当する生物学的性質に結び付けられる。生物活性を示す試験は、理想的に臨床反応に関連する必要がある意図された生物学的作用に基づく必要がある。

基本的に、2種類の力価試験が想定される。すなわち、1) 細胞系を使用した*in vitro*試験、2) 動物モデルを使用した*in vivo*試験の2種類である。生存性、自己再生、死亡、および分化といった主

要な細胞の機能は、CBMPの品質、機能、および持続可能性にとって重要であり、代理マーカーと適切な技術（例えば、マイクロアレイ、フローサイトメトリー免疫蛍光分析、細胞クロニング、PCRおよび多くの他のもの）を使用して、製造期間中および発売時点でモニタリングする必要があるかもしれない。特に、実験動物モデルが利用可能な場合、力価に関する *in vitro* 試験も有用であるかもしれない。

純度に対するマーカーと力価に対するマーカーは、同じ試験で混合すべきではない。

「がん治療のための細胞由来免疫療法の医薬品の力価試験」に関するガイドライン³⁰に対して標準が作られる。本ガイドラインは、細胞由来免疫療法の医薬品に焦点を当てているが、標準調整品を含めて、原則はすべてのCBMPに適用される。引用されているガイドラインで記述されているように、開発期間中は、複数の方法の組み合わせが、これらの製品の力価を適切に定義するために必要であるかもしれない。特定の試験が工程の変更を管理するのに必要な場合があるが、出荷試験の方がより適しているものもある。

組織修復および再生

In vivo 試験は、意図された臨床的組織修復／再生を模倣している動物モデルで実行する、または作用機序（例えば、異所性モデル）に基づく可能性がある。*In vitro* 試験は、細胞表面マーカー、活性化マーカー、特異性遺伝子の発現パターンなどのような意図された生物活性に、直接的または間接的（代理マーカー）に関連づけられるように示されているマーカーの発現に基づく可能性がある。また、特異的な細胞種への分化および／または組織特異性タンパク（例えば、細胞外基質成分）の分泌などの定義された状態での生理学的反応が、力価試験で基本原理として使用されうる。しかしながら、製造者は、特性化の方法が、*in vivo* での意図された生物学的効果に対して関連したものであることを確実にする必要がある。

力価試験は、特定の数の細胞を使用することに

よって実行される必要があり、可能な場合、適切な標準調整品に対して定量化が行われる必要がある。力価は、事前に定義された効果（例えば、機能の回復か解剖学的構造の修復）を得るために必要な時間と定義する必要がある、または、力価は定義した期間における測定された効果から算出される。

代謝的または薬理学的活性

CBMPに含まれる細胞は、新しい微小環境で必要とされている限り、生物反応を維持するために増殖因子、細胞表面抗原または他の分子のような、特定の望ましいタンパクを発現するよう化学的に処理される、または *in vitro* で遺伝的に修飾される。したがって、開発されるべき力価試験は、必ずしも完全に無傷の生存細胞のみから構成されるのではなく、他の成分材料からも構成される、活性物質の活性関連の側面を評価することができる必要がある。

CBMPの意図された生物学的機能が主に、例えば、代謝異常を修復する、増殖を促進する、代謝物を放出するといった、特定の分子を分泌する細胞の能力に基づく場合、その力価試験は、製造される活性分子および予測される生物活性の検出に基づくであろう。これは、従来の信頼できる質的で量的な解析法（タンパクの分析、核酸の特定、HPLCクロマトグラフィーなど）により実行される可能性がある。また、細胞由来医薬品からの活性物質が、生体液（血漿、CSF、尿または間質液）に放出されると仮定している動物モデル系における機能に対して、同じ分子が評価される可能性もある。

免疫療法

免疫療法の使用に意図された細胞由来医薬品の力価試験は、原料物質の多抗原製剤および固有の変異性によって複雑になるかもしれない複雑な免疫作用に基づくであろう。細胞由来免疫療法の医薬品のための特別なガイダンスは、「がん治療のための細胞由来免疫療法の医薬品の力価試験」³⁰

に関するガイダンスで提供される。

5. 発がん性

形質転換は製品の細胞成分でも起こりうるし（例えば、染色体の不安定性）、治療を受けた個人だけに起こるわけでもないので、CBMPの発がん性は、古典的な薬剤学とは異なる。細胞の形質転換および発がん性に対する、その後の潜在性に関するリスクについて予測可能な場合、例えば、増殖能、外部刺激への依存、アポトーシス刺激およびゲノム修飾に対する反応の解析によって、それらの潜在的発がん性に関して、細胞成分を評価する必要がある。細胞培養／細胞バンク制度由来細胞の染色体の、完全性および発がん性に関する試験が求められるであろう。ICH Q5D¹⁰、およびヒトへの使用のためのワクチン製造用の細胞基質に関する欧州薬局方モノグラフ³¹に対して標準が作られている。

4.2.4 品質管理

適切な品質管理に関しては、可能な場合はいつでも、活性物質および／または最終製品は、出荷試験を前提とする必要がある。正当化されるならば、もう片方で徹底的な管理が実行された場合、ある1つの値で低強度の試験を受けることは許容可能であろう。遅くとも申請書の提出の時点で、検証された方法で、すべての出荷試験を実行する必要がある。

1. 出荷基準

特性試験期間中に定義されるパラメータに基づいて、活性物質と完成品の販売仕様を選択する必要がある。試験の選択は製品特有であり、製造者が定義する必要がある。

出荷試験のための仕様には、別の方法で正当化されない場合、同一性、純度、力価、不純物、無菌性、細胞の生存、および総細胞数が含まれる必要がある。構造が製品の必要不可欠な特性である場合、活性物質または完成品の構造特性を、定義

し正当化するものとする。CBMPの主要な機能が特異的タンパクの排出である場合、これらの排出されたタンパクに関する仕様を設定する必要がある。

ある出荷試験が活性物質または完成品に関して実行できず、単に主要な中間物でのみ実行される、および／または中間試験として実行される場合、これは正当化される必要がある。これらの場合、適切な品質管理は、臨床試験の結果によって支持される製造工程から始める必要がある。これらの例外として、以下のものがあげられるかもしれない。

- 出荷試験の中には、技術的な理由のため、活性物質／完成品の複合成分材料で実行可能ではないものも含まれるかもしれない。
- 時間的制約があるため、製品がレシピエントに投与される前に、完全な出荷試験が完了とならない可能性もある（例えば、自家細胞製品の場合では、それらは製造および最初の試験の完了直後に投与される）。しかしながら、臨床用途前の限られた時間で実行可能な、重要な一連の必要不可欠な試験を定義し正当化する必要がある。実行可能な場合はいつでも、今後の解析のために保持サンプルを保存する必要がある。
- 利用可能な製品の量は、臨床的に必要な投与量に制限される（例えば、採取時点で細胞数が非常に限られているか、低増殖速度のため）。細胞操作工程と工程管理の検証により、製品の販売を正当化する必要がある。

2. 安定性試験

特定された保管条件下での細胞の保管期限は、以下の原料に対して決定されるものとする。すなわち、i) 該当する場合、保存されることになっているすべての中間物、ii) 複合CBMPの成分材料、iii) 活性物質、iv) 完成品である。さらに、（輸送容器開封後の）有効な使用中の保管期限を、CBMPに割当てて必要がある。また、温度範囲

を含むすべての保管条件を定義する必要がある。輸送および保管条件は、定義された有効期間中の細胞完全性と製品の安定性の維持について、実験データによって支持される必要がある。該当する場合は、凍結融解のための適切な方法を記録する必要がある。

CBMPの活性物質の性質が複雑であるため、安定性のための要求事項を個別に定義する必要がある。可能な場合はいつでも、最終的に梱包された完成品として組み合わせが行われる前に、細胞成分と非細胞成分の両方に対して安定性を評価する必要がある。

3. 遺伝子修飾細胞を含む、細胞由来医薬品のための特別な品質要求事項

細胞を遺伝的に修飾する場合、遺伝子導入医薬品に関して利用可能なガイダンス²³に従って品質管理を実行しなければならない。この情報は、他の場所に提示されたガイダンスに従っている細胞の管理に付け加えられたものである。

4. 複合製品のための特別な品質要求事項

製品の構成材料のための仕様を定義するものとする。構成材料（マトリクス、足場材料、デバイス）由来の不純物と分解産物を記述するものとし、該当している不純物に対する仕様を準備する必要がある。期待された使用状態と分解の潜在性に関する構造的／力学的特性と生物活性の試験は、出荷試験の一部として実行することが難しいことがある。したがって、これらのパラメータは、原材料の適切な試験および最終製品の特性試験を通して探索されうるものと期待されている。非常に限定された条件では（例えば、細胞数が少ない自家細胞製品に対しては）、複合製品の構造的／機能的な特性の分析には、利用可能性が立証されている場合でも、等しい特性の細胞成分と併用される同じ非細胞成分から成るモデル製品の開発が必要とされるかもしれない。

4.2.5 製造工程の検証

細胞の採取、細胞操作工程、細胞継代の最大数、製品の他の成分材料との併用、中詰め、包装、輸送、保存などを含めたすべての製造工程を検証する必要がある。複合製品の製造工程の検証は、一貫した製造を確実にするために、別々の成分材料から最終的な組み合わせまでのすべての段階を含む必要がある。

活性物質、支持成分材料および最終製品の製造工程の各段階が、上手く制御されていることを示す必要がある。操作パラメータと工程管理の選択と承認基準を、正当化する必要がある。原料物質と生物学的工程に関連した推定可変性に関しては、検証を考慮に入れておく必要がある。その上、製造工程の臨界点、特に無菌処理を定義し検証する必要がある。

製造工程中のいかなる保存段階、活性物質、最終製品、支持構造または中間生成物の保有期間および／または輸送をも検証する必要がある。

限られた標本サイズ（例えば、単回投与のための自家細胞調整）の場合、同程度の特性ではあるが検証目的に対して十分な量で利用可能である細胞調整で、より広範囲に及ぶ検証を実行することを推奨する。外来性病原体、同一性、力価、生存性、純度／不純物、および他の製品に特異的なパラメータに対しては、製品の特性に依存しながら、そのような製造工程の検証の実行を推奨する。

4.2.6 開発薬剤学

生命工学・生物学製品の開発薬剤学に関するガイダンスのための注釈³²で設定される一般原則は、ヒトを対象としたCBMPに適用されうる。組成の潜在的な複雑さと生存細胞を含む製品の動的な性質により、個々の細胞成分から最終製品に至るまでの各々の開発プログラムに対する、非常に特化された医薬品および生物医薬品の要求事項が発生するであろう。

1. 細胞成分

開発プログラムには、製造で使用される原料と工程の選択が記述される必要がある。これは、細胞集団の生物学的／治療的機能や維持と保護の観点から記述する必要がある。

細胞成分の完全性はCBMPにとって最重要であり、生存し意図された機能に必要な遺伝子型または表現型を維持する能力によって評価する必要がある。しかしながら、意図された機能に影響を及ぼすかもしれない細胞の性質に起こりうる変化の検出は、細胞表面抗原の解析、プロテオミクスおよび機能的ゲノミクス解析（例えば、遺伝子発現プロファイルのためのマイクロアッセイ、フローサイトメトリー法など）で実行可能である場合がある。細胞の生存は、広く適用されている試験を用いることによって培養で容易に評価される。複合製品にとっては、構成材料が活性物質の不可欠な部分である場合、そのような試験の適用はより困難かもしれない。必要な場合、他の適切な試験（例えば、pHやO₂/CO₂の検出）の組み合わせなどのように、代替的アプローチが求められる可能性がある。

安定性プログラムの一部として、細胞が製品を製造または発現し続ける能力を評価する必要がある。定義された有効期間と同じくらい長期間、このような安定性の試験を実行する必要がある。

2. 非細胞成分

CBMPは、生体材料、生体活性分子、タンパク質または化学物質などのように非細胞成分を含む場合がある。これらは構造的な支持、増殖のための適切な環境、生物学的信号または他の機能を提供する可能性がある。また、それらは*ex vivo*での操作過程期間中に使用されるかもしれない。

活性物質の不可欠の部分ではないマトリクス、足場材料、デバイス、生体材料または生体分子は、完成製品の賦形剤であると考えられている。細胞および／または組織と組み合わせて初めて使用される賦形剤に対しては、指令2001/83/ECの付録I¹の第一部で定められているような、新規の賦

形剤のための要求事項が適用される。また、従来の賦形剤は細胞との組み合わせに関して特性化される必要がある。

開発薬剤学の一部として関係書類において、賦形剤の選択、それらの性状、特性、最終的な足場材料／マトリクスのデザイン、および試験に関する情報を提供する必要がある。

万が一完成品に、送達方法を変更または投与後に細胞の局所保持を確実にするために作用する成分材料が含まれる場合、適切な開発データによって科学的論拠を提供し支持する必要がある。この評価の側面は、概して、製品を評価するためにデザインされている試験に組み込まれるかもしれないが、個々の非細胞成分の評価が求められる。非細胞成分の安全性が以前に他の申請で確立されている場合、例えば、医療機器または医薬品申請に対して特定の原料の承認を支持している場合で、正当化される場合、細胞由来医薬品で使用される際、その評価の要素はその安全性と適合性の評価に適切であるかもしれない。

複合製品における、非細胞成分の構造的および機能的特性の関連性について議論する必要がある。細胞成分および追加的な非細胞成分とデバイスとの相互作用も評価する必要がある。全体として、複合製品の開発と特性を提示する必要がある。

組織分化と機能性は局所の環境にかなり依存し、その結果、生体材料と細胞信号生体分子（例えば、増殖因子）の選択にかなり依存する。したがって、例えば、生物学的適合性と力学的強度のような、CBMPで使用される生体材料と他の非細胞成分の特性と性能という重要な側面を確認するために、試験を実行する必要がある。

特に、接触のある生体材料の特性により、組織／細胞の増殖と適切な機能が可能となり、製品の全面的な性能の支持につながることを確認するために、以下と関連して保証を提供する必要がある。

- 細胞増殖および／または意図された性能に有毒であるかもしれない成分材料または浸出物がないこと

- 構造的な支持体，生存性と細胞増殖最適化または他の機能的特性に重要な特徴（例えば，トポグラフィ，界面化学，強度）の特性化
- 製造期間中および使用まで，システムが必要な細胞分化，機能性，および遺伝子型の維持を行っていることを確認するための，構造材料と細胞または組織との生物学的適合性
- 意図された効果の達成に適切であることを検証するための，いかなる生体活性分子の遊離動態および／または分解速度

生物学的適合性を証明するためには，生体材料は宿主組織または細胞由来成分から導くことが求められているという生物反応の性質を特定すること，および望ましい組織反応が該当モデルで達成されるという証拠を提供することが必要である。

非細胞成分が，細胞挙動と生存に影響を与えることによって製品の品質に影響を及ぼす可能性のある分解，または物理化学的な変性（例えば，凝集，酸化）を受けるか否か特定するために，細胞成分が存在する場合と欠如している場合で，非細胞成分の安定性を評価する必要がある。製品の予測された寿命を通して非細胞成分の効果も考慮しながら，細胞成分または分解（分解速度および，あてはまる場合，分解産物）に関する周辺組織の影響または構成材料の安定性を評価する必要がある。医療機器の生物学的評価に適用される一般原則はまた，CBMPでの使用に対して意図される生体材料の評価にも適用することができる。このような評価には，有害な生体反応が生体材料への曝露の結果として起こる潜在性を評価するための特性化のプログラム，検査および既存のデータの見直しが含まれる。これらの原則は，国際的な標準規格ISO 10993 Part 1³³において設定されたものである。標準規格のISO 10993シリーズの他の箇所では，細胞由来医薬品で使用される原料の特性，生体材料の生物学的安全性および分解の評価に該当しているかもしれない方法を特定している。追加的な研究（例えば，細胞接着研究，増殖

研究）が，細胞に基づく応用に対して特異的な生物学的適合性の側面を示すのに必要である場合がある。

3. 完成品

いったん「剤形」，すなわち複合製品の送達システムが確立されると，製品の組成の正当化の範囲内で，構成物質の役割と組成の適切性を特定するためのパラメータを提示する必要がある。

開発データと最終的な品質要求事項と関連して，完成品の性能試験のために主要なパラメータを正当化する必要がある。開発中の剤形／送達システム／複合製品の *in vitro* および *in vivo* 試験を含むことが適切であるかもしれない。

4.2.7 追跡可能性

製品とその原料物質と同様に，患者の完全な追跡可能性を可能にするシステムは，細胞由来医薬品の安全性と効果をモニタリングするために不可欠である。指令2004/23/EC⁴および指令2006/17/EC⁵および2006/86/EC⁶，および規則（EC）No 1394/2007²の第15条に規定されている追跡可能性と監視要求事項との一貫性と適合性を確実なものとする方法で，そのシステムの確立と維持を図る必要がある。

規則（EC）No 1394/2007²の第15条は，細胞提供および調達（Dir 2004/23/EC）から製造者やユーザ（病院または診療所）までに要求されている追跡可能性に関連した，2段階方式を定義したものである。これは，匿名性が保証されうということの意味する。組織の事業所では，ドナーと提供との間に関連性がなければならない。製造側では，提供と製品の間に関連性がなければならないし，病院／診療所では，製品とレシピエントとの間に関連性がなければならない。システムは，匿名の符号化システムを通して，ドナーからレシピエントまでの最大限の追跡可能性を可能にする必要がある。製造者は，組織の事業所の符号化システムから構築し，製品や患者への提供の追跡を

容易にするようにそれをデザインしながら、合理的な方法で符号化システムを規定する必要がある。バーコード化およびはぎとり標識方式は、患者管理の目的に対して適切なツールでありうる。

4.2.8 比較可能性

細胞由来医薬品の開発は、最終製品に影響を与えるかもしれない製造工程における変更を含む可能性がある。CBMPの複雑で動的な性質を考えると、開発のすべての段階を完全に評価し関係書類の中で追跡することが特に重要である。臨床試験がいったん始まると、このことは特に重要である。最終製品の評価に該当した基礎的な情報を提供しうするため、開発上のプロトタイプの性質と特性に関するデータを保持する必要がある。重要な臨床試験期間中、製造工程と最終製品に変更を生じさせるべきではない。

製造における一貫性の証明が可能となるように、臨床試験で使用される原料を十分特性化する必要がある。開発を通して求められる比較可能性研究に必要な解析ツールを確立するために、製造者は、製品の特性化から引き出される重要なパラメータを考慮する必要がある。使用された臨床試験バッチに関連して、これらの変更から生じている製品に関する比較可能性研究を実行する必要がある。生物学／生物製剤のICH Q5E比較可能性³⁴および関連するガイダンス文書で、適切なガイダンスを見つけることができる。

解析レベルおよび／または非臨床レベルにおける比較可能性が確立されていない場合はいつでも、臨床データによってそれを示す必要がある。

4.3 非臨床開発

非臨床試験期間中に適用される精査には、細胞由来医薬品（CBMP）の性質を考慮に入れる必要がある。それは臨床用途に関連したものであると予測されるリスクに比例したものである必要がある。

細胞由来医薬品の可変性は、非臨床試験に反映される必要がある。医薬品の薬理試験および毒性試験に対して、モジュール4で詳しく記述されているような従来の要求事項が必ずしも適切であるというわけではない。これらの要求事項からのいかなる逸脱も正当化するものとする。CBMP中の細胞が遺伝的に修飾されている場合、非臨床開発は、遺伝子導入医薬品において利用可能なガイダンス²³を遵守し実行したものでなければならない。

非臨床試験の目的は、臨床試験の開始前だけではなく、臨床開発を通して、原理の証明を示すことであり、ヒトの反応を予測できる薬理作用および毒性作用を定義することである。これらの試験の目標は、以下を含む。すなわち、臨床試験に対して安全な投与量を選択するための情報を提供すること、投与経路と適用スケジュールを支持するための情報を提供すること、曝露の期間および有害反応を検出する追跡期間を支持するために情報を提供すること、これらの治療を受ける患者で毒性とパラメータのモニタリングを行う標的臓器を特定することである。

非臨床試験は、該当している動物モデルで実行する必要がある。該当している動物モデルを開発することができない場合、*in vitro*試験が動物試験に取って代わるかもしれない。特定の動物モデルを選択するのに使用された非臨床開発と評価基準を実証する論拠を、正当化しておかなければならない。生物学的に活性な分子の発現水準、試験された投与経路と投与量は、ヒトを対象とする意図された臨床用途を反映したものである必要がある。

ICH S6ガイドライン³⁵の勧告を考慮する必要がある。考えられる有害作用を検出するために、動物の数、性別、モニタリングの頻度および期間が、適切である必要がある。

物理的、力学的、化学的および生物学的特性を考慮に入れた上で、意図された機能に対するすべての構成材料の安全性と適合性を示す必要がある。（4.2.6の項の開発薬剤学を参照されたい）。

4.3.1 薬理学

主要薬力学

非臨床試験は、CBMPの原理の証明を示すために適切である必要がある。In vitroまたはin vivoの適切なモデルの非臨床試験で、主要な効果を設定する必要がある。

宿主中のCBMPの薬力学的作用を適切に特定するために、生物活性の合理的に正当化されたマーカーを使用する必要がある。

例えば、CBMPの意図された使用が、欠損した細胞／組織の機能を回復すること（組織再生）である場合、その機能が回復したことを示すために機能テストを実施する必要がある。例えば、CBMPの意図された使用ががん患者の養子免疫療法である場合、CBMPの免疫学的作用について説明しているデータで生物学的作用を支持する必要がある。

選択された動物モデルには免疫不全、ノックアウトまたはトランスジェニック動物が含まれる場合がある。異種モデルにおいて適用される細胞または組織のin vivoでの挙動は、種特異的不適合により変化する可能性があるため、同種のモデルは有利であるかもしれない。幹細胞分化の研究に対して、同種のモデルを考慮する必要がある。In vitro試験では、細胞と組織形態学、増殖、表現型、異種性および分化のレベルに対処することが、薬力学的解析の一部となるかもしれない。

可能であれば、望ましい効果を達成するのに必要であるCBMPの最小量または最適な有効量を決定するために、試験を行う必要がある。

副次的薬理学

適切な動物モデルで、生体活性製品を含むヒトのCBMPの潜在的に好ましくない生理作用を調査する必要がある。細胞は意図された場所から移動するかもしれない、全身投与後は、意図された場所の傍の他の臓器に存在するかもしれない。また、体細胞は関心のあるタンパク以外に、追加的

な生物学的に活動性のある分子群を分泌するかもしれない。また、関心のあるタンパクは、目的とするものの傍らに追加的な目標を持つ可能性がある。

安全性薬理学

CBMPの特性に依存しながら、個別を基本として安全性薬理学を考える必要がある。細胞はCNS、心臓、呼吸器、腎臓または胃腸の機能不全につながる薬理学的活性物質を分泌するかもしれない。あるいは細胞自体が、例えば、心臓の梗塞領域に移植された幹細胞または筋肉細胞のような結果を引き起こすことが予測される。

あてはまる場合、さらなるガイダンスに関しては、ICH S7Aガイドライン³⁶を参照された。

動態、移動、および持続

従来ADME試験は、通常、ヒトのCBMPに該当するものではない。しかしながら、新しい環境における要素が原因となる組織分布、生存性、輸送、増殖、表現型、および表現型のいかなる変異をも示すために、試験を実行する必要がある。

細胞は宿主内で移動するかもしれない、その結果、置換したおそらくは分化している細胞から生じる有害反応に関する臨床的な懸念を提示する。これは、細胞の特異的な特定のための適切な方法を使用することで、動物において評価されるべきである。

生体内分布に関しては、小動物を用いれば、細心の注意を払って細胞を検出することができるが、より大型の動物になると、実際にはより困難になるであろう。

全身活性生体分子を産出しているヒトのCBMPに関しては、これらの分子の発現期間と発現量、標的部位における細胞の生存期間や機能的安定性を試験すべきである。

相互作用

周辺組織およびCBMPの統合と同様に、適用される細胞または周辺組織と非細胞の構成材料お

よび他の生体活性分子との相互作用をモニタリングする必要がある。

4.3.2 毒性学

毒性試験の必要性は製品に依存する。しかしながら、従来の試験デザインは適切でないかもしれないので、使用するモデルに対する科学的正当化、または試験の省略が条件とされるものとする。

毒性は、例えば、変化した排出パターンや、細胞の分化による *in vivo* での挙動のような製造工程の期間中に発現している、未知の細胞の変異が起源になっている可能性がある。毒性を引き起こすかもしれない他の潜在的な要因は、製品の同種使用、製造工程で使用される、または構成材料の一部である成分材料の存在、または、求められていない量または求められていない位置で適用される細胞の増殖を含む。

にもかかわらず、例えば、CBMPが他の医薬品またはそれぞれ術後補助療法／サイトカインまたは放射線療法のような治療と併用される複雑な治療法に対して、従来の毒性試験が要求されるかもしれない。医薬品の相互作用試験の必要性は、細胞由来製品の意図された使用と種類に依存しており、議論の必要がある。

細胞自体に反発する免疫反応および／または細胞由来の薬理学的活性物質に対する免疫反応の誘導は、CBMPの効果を調節するかもしれない。したがって、CBMPの免疫原性を持つ可能性を考慮すべきである。排出された物質の免疫原性におけるガイダンスに関しては、ICH S6のガイドライン³⁵を参照されたい。

例えば、細胞をがん免疫療法薬のような免疫療法目的に対して使用する場合、自己免疫を考慮すべきである。

単回投与および反復投与毒性試験

毒性試験は該当した動物モデルで実行すべきである。ヒトの細胞がすぐに拒絶されない場合、試験は安全性薬理試験、局所刺激試験、概念と効果

の証明試験と併用されるかもしれない。すぐに拒絶されない場合、同種のCBMPに対して十分に特性化された類似の動物由来の細胞を使用するかもしれない。

細胞は長期間機能する、または長期的な影響を引き起こすはずなので、このような試験における観察期間は、標準の単回投与試験よりはるかに長くなる可能性があり、これらの試験デザインにそのことを反映すべきである。投与経路と投与計画は、意図された臨床用途を反映すべきである。臨床用途に反復投与が含まれる場合、反復投与毒性試験が当然該当する。

局所刺激試験

局所刺激試験が、適切な種で要求されるかもしれない。単回投与または反復投与毒性試験では、大抵、排出された物質に対する局所刺激性、組織適合性、および耐性を評価する可能性が高い。

他の毒性試験

宿主細胞とCBMP由来細胞の悪性形質転換により、腫瘍形成を引き起こすというリスクを適宜個別に考慮すべきである。従来のがん原性試験は実行可能ではないかもしれない。できれば、通常の細胞培養の限界である細胞で、またはその限界を超えてまで、腫瘍形成試験を実行すべきである。生体内分布試験期間中に、適用される細胞または発現する物質を含むことが判明した組織はまた、腫瘍形成試験中は特に重点をおいて分析されるべきである。

いかなる発現物の性質も、DNAまたは他の染色体原料と直接的に相互作用を示さない場合、ヒトのCBMPに対して遺伝毒性試験が必要であるとは考慮されない。

生殖試験の必要性はCBMPに依存しており、個別に考慮すべきである。

4.4 臨床開発

4.4.1 一般的側面

一般的に、細胞由来医薬品 (CBMP) が臨床開発段階に入ると、他の医薬品に対してと同じ要求事項が適用される。臨床開発計画には指令 2001/20/EC³⁷、および、評価される状態に対しては既存の一般的なガイダンスと特定のガイダンスに従って、薬力学試験、薬物動態試験、作用機序試験、用量設定試験、およびランダム化臨床試験が含まれるべきである。

正当化されるならば、CBMPの特定の生物学的特性により、第I相臨床試験から第III相臨床試験への代替的アプローチが、臨床開発において必要であり受け入れ可能であるかもしれない。「原理の証明」の実証、および安全性と効果の評価のための臨床的に意義のあるエンドポイントの選択のために、該当する非臨床試験、以前の臨床経験の治療後病理、および最初の臨床試験が適用される。最も初期の段階におけるCBMPの開発の論拠において不明確さがある場合には、欧州医薬品審査庁の科学的な助言を受けることを強く推奨する。

意図された治療効果を得るために、CBMPは、特定の外科手術、投与の方法または併用治療の存在による投与が必要かもしれない。CBMPの生物学的作用は*in vivo*の環境にかなり依存しており、患者または細胞由来製品のいずれかからの復元過程または免疫反応によって影響を受けるかもしれない。これらの製品の最終的な使用に対して、臨床開発からもたらされるこれらの要求事項を考慮に入れるべきである。標準化と最適化は、臨床開発研究の不可欠の部分であるべきである。概して、免疫抑制療法のような投与方法や必要な併用薬を含む治療法の調査を行い、それを製品情報、とりわけ製品特性概要 (SPC) で記述する必要がある。

4.4.2 薬力学

作用機序が詳細に理解されていない場合でも、CBMPの主な効果を既知のものとするべきである。CBMPの目的が、欠損したまたは破壊された細胞/組織の機能を修正することである場合、機能テストを実行すべきである。CBMPの意図された使用が予測された生涯にわたる機能性ととともに細胞/組織を回復/復元することである場合、構造的/組織学的試験が潜在的な薬力学的マーカーとなるかもしれない。顕微鏡的、組織学的、イメージング方法または酵素活性によって定義されるような、適切な薬力学的マーカーが使用されうる。

CBMPが非細胞成分を含んでいる場合、適合性、分解速度、および機能性に関して、その組み合わせを臨床的に評価すべきである。

4.4.3 薬物動態学

従来のADME試験は、通常、ヒトのCBMPに該当したものではない。試験要求事項、可能な方法論およびそれらの実現可能性については議論されるものとする。生存性、増殖/分化、製品の意図された生存期間中の体内分布/移動および機能性のモニタリングに、注意が向けられるものとする。

CBMPの複数回の(反復)投与を考慮する場合、スケジュールについてCBMPの予測された生体内での寿命という観点から議論の必要がある。

4.4.4 用量設定試験

投与量の選択は、品質において獲得された所見および製品の非臨床開発に基づくべきであり、製品の力価に関連付けるべきである。細胞由来製品に対する投与量は、意図された患者の個々の特性(すなわち、体重当たりの細胞容積/欠損組織の体積/欠損面積)によって決定されるかもしれないが、検証的試験で検証されるべき投与量は、第I/II相試験によって提供される証拠によって支

持されるべきである。

意図された効果を得るための最も低い投与量と定義される最小有効量 (Minimal Effective Dose), または効果と忍容性に対する臨床結果に基づく, 意図された効果の情報を得るために必要な最大用量範囲と定義される最適有効量範囲 (Optimal Effective Dose Range) を特定するように, 第 I / II 相試験をデザインすべきである。可能であれば, 許容できる有害作用なしの臨床安全性試験に基づいて投与される最大量と定義される安全最大用量 (Safe Maximal Dose) もまた調査すべきである。

4.4.5 臨床効果

臨床効果試験は, 臨床的に意義のあるエンドポイントを使用することによって, 最適の治療効果をもたらす適切な投与計画を示すべく, 投与された製品の治療効果の期間を評価し, 標的集団のために既存の治療の代替手段を考慮に入れながら, リスク-ベネフィット評価を可能にすべく, 標的的患者集団における効果を示す上で適切であるべきである。検証的試験は, 以前に記述されている通り, 評価される状態に関しては, 既存の一般的なガイドラインおよび特定のガイドラインに従うべきである。

これらからの逸脱には正当とする理由が必要となるであろう。例えば, CBMP の性質と作用機序は完全に新規のものであるかもしれないという事実は, 必ずしも, 現在の疾患特異的ガイドラインで推奨されるものとは異なったエンドポイント (例えば, パーキンソン病に対しての医薬品対細胞移植) によって, 治療効果を測定すべきであるということの意味しない。

制限されたガイダンスが存在する CBMP の新たな治療適用に関しては, 検証的試験を含めて, 臨床開発計画における規制当局との協議を強く推奨する。

臨床的に意義のあるエンドポイントと効果の相関が確立されうると仮定する場合には, 以前に検

証された, または一般的に受け入れられている代理エンドポイントの使用が可能となる。時として, 関節症の予防などのように切望されている臨床エンドポイントは, 長い追跡調査後のみ認められる。このような場合, 販売承認は代理マーカーに基づく可能性がある。効果が製品の長期持続に依存している場合, 患者の長期の追跡計画を提供すべきである。このようにして, 正当な理由が存在する場合は, 新規の意義のあるエンドポイントの使用は, 臨床であれその他であれ許容される。

4.4.6 臨床安全性

安全性データベースは, 共通の有害事象の検出が可能であるべきである。また, データベースの大きさは, 類似品での前の臨床経験の見地から特定されるかもしれない。

概して, 治療法のリスク, 例えば, CBMP を投与するために必要な外科手術, または免疫抑制療法は, 臨床試験および標的患者集団の選択を正当化するために評価され使用されるものとする。

前臨床開発から生じているすべての安全性問題, 特に, 治療された疾患の動物モデルがない, または生理学的な違いが存在する場合, 類似の動物モデル予測値を限定して対処すべきである。

細胞由来医薬品の開発と市販後の段階での免疫反応, 感染, 悪性形質転換, および併用療法を含めて, それらの生物学的プロセスに特別な注意を向けるべきである。

長期生存性が予測される製品に関しては, 製品に関連した長期の効果と安全性問題を確認するのに患者の追跡調査が必要である。

反復投与に関する臨床安全性試験は, 必要に応じてリスク解析によって実行すべきである。また, 最大安全用量の定義には, 反復投与の可能性も考慮に入れるべきである。

4.4.7 医薬品安全性監視および危機管理計画

ヒトを対象とする医薬品の危機管理システムに

関するガイドライン⁷の記述に見られる通り、製品の通常の医薬品安全性監視と追跡可能性については、EUの危機管理計画（Risk Management Plan - RMP）で記述すべきである。CBMPは、効果の損失を含む特定の安全性問題をモニタリングするために、特別な長期間の試験を必要とするかもしれない。

関連のある医療機器／生体材料による成分材料の生体内での耐久性と同様に、感染、免疫原性／免疫抑制および悪性形質転換のような長期間の安全性問題を、RMPに記述すべきである。特定の薬理学試験が必要となる場合もある。特定の要求事項は、細胞由来製品の生物学的特性と関連付けられたものである。ドナー-製品-レシピエント軸での、または自家細胞製品に対する製品レシピエントの追跡可能性は、指令2004/23/EC⁴および高度医療医薬品に関する規則（EC）No.2007/1394/EC²で記述されるすべての状況において必須である。

参考文献（科学および／または法律関係）

- 1 Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
- 2 Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004.
- 3 Ph. Eur. General Chapter 2.7.29: *Nucleated cell count and viability*. (01/2008:20729)
- 4 Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
- 5 Commission Directive 2006/17/EC of 8

February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells.

- 6 Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
- 7 EMEA/CHMP Guideline on risk management systems for medicinal products for human use (EMEA/CHMP/96268/2005)
- 8 Directive 2003/94/EC laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use.
- 9 Annex 2 of Directive 2003/94/EC: Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use.
- 10 ICH Q5D, Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products (CPMP/ICH/294/95)
- 11 ICH Q5A Guideline on Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Product Derived From Cell Lines in of human or animal origin (CPMP/ICH/295/95)
- 12 EMEA/CPMP Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies validating the Inactivation and Removal of Viruses (CPMP/BWP/268/95)
- 13 Eudralex Vol. 2 B, Notice To Applicant, part II-V : virological documentation
- 14 Ph. Eur. General Text 5.1.7: Viral safety

- (01/2008:50107)
- 15 EMEA/CPMP/CVMP Note for guidance on minimizing the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products (EMEA/410/01 rev.2)
 - 16 Guideline on Production and Quality Control of Medicinal Products Derived by Recombinant DNA Technology. (3AB1A)
 - 17 EMEA/CHMP Note for Guidance on Production and quality control of Monoclonal Antibodies (CHMP/BWP/157653/07)
 - 18 EMEA/CPMP Note for guidance on plasma-derived medicinal products (CPWP/BWP/269/95, rev.3)
 - 19 EMEA/CHMP Points to consider on Xenogeneic Cell Therapy Medicinal Products (CPMP/1199/02)
 - 20 EMEA/CHMP Note for Guidance on Use of Bovine Serum in the Manufacture of Human Biological Medicinal Product (CPMP/BWP/1793/02)
 - 21 Eudralex Vol. 7Blm10a Table of extraneous agents to be tested for in relation to the general and species specific guidelines on production and control of mammalian veterinary vaccines
 - 22 EMEA/CPMP Note for Guidance on Production and Quality Control of Animal Immunoglobulins and Immunosera for Human use (CPMP/BWP/3354/99)
 - 23 EMEA/CHMP Note for Guidance on the quality, preclinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products (CPMP/BWP/3088/99)
 - 24 Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning Medical Devices
 - 25 Council Directive 90/385/EEC of 20 June 1990 on the approximation of the laws of Member States relating to Active Implantable Medical Devices
 - 26 EN/ISO 10993-18:2005 Biological evaluation of medical devices- Part 18: Chemical characterization of materials
 - 27 EN/ISO 10993-19:2006 Biological evaluation of medical devices- Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials
 - 28 Ph.Eur. Text 5.1.6: Alternative methods for control of microbiological quality (01/2008:50106) and General Method 2.6.27: Microbiological control of cellular products.
 - 29 ICH Q6B Note For Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products. (CPMP/ICH/365/96)
 - 30 EMEA/CHMP guideline on potency testing of cell-based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer (CHMP/BWP/271475/06).
 - 31 Ph. Eur. General Text 5.2.3: Cell substrates for the production of vaccines for human use (01/2008:50203)
 - 32 EMEA/CPWP Note for Guidance on Development Pharmaceuticals for Biotechnological and Biological Products (CPMP/BWP/328/99)
 - 33 EN/ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing
 - 34 ICH Q5E, Comparability of Biotechnological/Biological Products (CPMP/ICH/5721/03)
 - 35 ICH S6; Preclinical safety evaluation of biotechnology derived products (CPMP/ICH/302/95)
 - 36 ICH S7A, Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals (CPMP/ICH/529/00)
 - 37 Directive 2001/20/EC of the European Parliament and Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.