|  |
| --- |
| **ひな型** |

|  |
| --- |
| 本ひな型は、**あくまでもひな型の一例**ですので、相談品目の特性や開発状況によって、アレンジが必要であることをご理解の上、ご利用ください。また、ここに記載されている項目に設定している各種試験について未実施の場合は、実施計画案や、検討中・未定であること、あるいは「該当しない」など、状況に応じた内容を記載してください。本ひな型に記載されている内容は、公開されている審査報告書・申請資料概要等を参考にして記載したもので、**あくまでも例示である**ことに十分にご留意ください。また、本例示を基にした臨床及び品質の説明方針が機構に受け入れられるとは限らないことにもご留意ください。 |

RS戦略相談　対面助言相談資料

再生医療等製品等の品質及び安全性に係る相談

（品質に係る相談）

|  |  |
| --- | --- |
| 1. 被験製品の名称又は識別記号
 | ABC-123 |
| 1. 構成細胞及び導入遺伝子の名称
 | ヒト（同種）骨格筋由来細胞シート |
| 1. 担当分野
 | 再生医療製品分野 |
| 1. 対面助言実施予定日
 | 202X年〇月〇日　●時●●分～ |
| 1. 相談者
 | 〇〇大学医学部付属病院臨床研究センター教授　△△　△△ |
| 1. 機構受付番号
 | 再戦確P〇〇 |

資料提出日：202X年　　月　　日

略語等一覧

|  |
| --- |
| 相談資料で用いる略語や特殊な用語等の内容一覧を添付します。 |

|  |  |
| --- | --- |
| 略語等 | 内容 |
| 6MWD | 6分間歩行距離（6-minute Walk Distance） |
| ABC-123 | 本品（ヒト（同種）骨格筋由来細胞シート） |
| B19 | ヒトパルボウイルスB19（Human Parvovirus B19） |
| CD | 分化抗原群（Cluster of Differentiation） |
| CMV | ヒトサイトメガロウイルス（Human Cytomegalovirus） |
| CoA | 分析証明書（Certificate of Analysis） |
| CoO | 原産地証明書（Certificate of Origin） |
| CPC | 細胞加工施設（Cell Processing Center） |
| CRT | 心臓再同期療法（Cardiac Resynchronization Therapy） |
| DMEM | ダルベッコ改変イーグル培地（Dulbecco’s Modified Eagle Medium） |
| EDTA | エチレンジアミン4酢酸（Ethylenediaminetetraacetic Acid） |
| EF | 駆出率（Ejection Fraction） |
| ELISA | 酵素免疫測定法（Enzyme-linked Immunosorbent Assay） |
| FBS | ウシ胎児血清（Fetal Bovine Serum） |
| GCTP | 再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準（Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice） |
| GLP | 再生医療等製品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令（Good Laboratory Practice） |
| HBc | B型肝炎コア抗原（Hepatitis B Core Antigen） |
| HBs | B型肝炎表面抗原（Hepatitis B Surface Antigen） |
| HBV | B型肝炎ウイルス（Hepatitis B Virus） |
| HCV | C型肝炎ウイルス（Hepatitis C Virus） |
| HFmrEF | LVEFが軽度低下した心不全（Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction） |
| HFpEF | LVEFが保たれた心不全（Heart Failure with Preserved Ejection Fraction） |
| HFrEF | LVEFが低下した心不全（Heart Failure with Reduced Ejection Fraction） |
| HGF | 肝細胞増殖因子（Hepatocyte Growth Factor） |
| HIV-1・2 | ヒト免疫不全ウイルス1型・2型（Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Type 2） |
| HTLV-1 | ヒトT細胞白血病ウイルス1型（Human T-cell Leukemia Virus Type 1） |
| ICD | 植込み型除細動器（Implantable Cardioverter Defibrillator） |
| IGF-1 | インスリン様成長因子1（遺伝子組換え）（Recombinant Human Insulin-like Growth Factor-1） |
| JCS | 日本循環器学会（Japanese Circulation Society） |
| JHFS | 日本心不全学会（Japanese Heart Failure Society） |
| JP18 | 第18改正日本薬局方（Japanese Pharmacopoeia 18th Edition） |
| LTL | 寿命より短期の曝露（Less than Lifetime Exposure） |
| LVEF | 左室駆出率（Left Ventricle Ejection Fraction） |
| MABEL | 推定最小薬理作用量（Minimal Anticipated Biological Effect Level） |
| MCB | マスターセルバンク（Master Cell Bank） |
| NAT | 核酸増幅検査（Nucleic Acid Amplification Test） |
| NOAEL | 無毒性量（No Observed Adverse Effect Level） |
| NYHA | ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association） |
| PBS | リン酸緩衝生理食塩液（Phosphate-buffered Saline） |
| Q | 四半期（Quarter） |
| RS | レギュラトリーサイエンス（Regulatory Science） |
| SARS-CoV-2 | 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2（Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2） |
| SAS | 身体活動能力指標（Specific Activity Scale） |
| SDF-1 | 間質細胞由来因子1（Stromal Cell-derived Factor 1） |
| TSE | 伝達性海綿状脳症（Transmissible Spongiform Encephalopathy） |
| TTC | 毒性学的懸念の閾値（Threshold of Toxicological Concern） |
| UW液 | ウィスコンシン大学液（University of Wisconsin Solution） |
| VEGF | 血管内皮細胞増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor） |
| WCB | ワーキングセルバンク（Working Cell Bank） |
| WHO | 世界保健機関（World Health Organization） |

目次

[略語等一覧 i](#_Toc125351450)

[目次 iii](#_Toc125351451)

[1. 相談の概要 1](#_Toc125351452)

[1.1. 本品製造に使用する原材料の生物由来原料基準への適合性について 1](#_Toc125351453)

[1.2. 治験製品のウイルス安全性について 1](#_Toc125351454)

[1.3. 治験製品の品質管理について 2](#_Toc125351455)

[2. 対象疾患に関する情報 3](#_Toc125351456)

[2.1. 対象疾患 3](#_Toc125351457)

[2.2. 治療法 4](#_Toc125351458)

[3. 本品の概要 5](#_Toc125351459)

[3.1. 本品の概要 5](#_Toc125351460)

[3.2. 用法及び用量又は使用方法（案） 6](#_Toc125351461)

[3.3. 貯蔵方法及び有効期間 6](#_Toc125351462)

[4. 開発の経緯及び期待される臨床的位置付け等 7](#_Toc125351463)

[4.1. 開発の経緯 7](#_Toc125351464)

[4.2. 期待される臨床的位置付け 7](#_Toc125351465)

[4.3. 過去に実施された機構相談 8](#_Toc125351466)

[5. 効力又は性能を裏付ける試験 9](#_Toc125351467)

[5.1. 効力又は性能を裏付ける試験の一覧 9](#_Toc125351468)

[5.2. 総括 9](#_Toc125351469)

[6. 生体内分布 10](#_Toc125351470)

[7. 今後の開発ロードマップ等 11](#_Toc125351471)

[7.1. 今後の開発ロードマップ 11](#_Toc125351472)

[7.2. 非臨床安全性試験計画の骨子案 11](#_Toc125351473)

[7.3. 医師主導治験実施計画の骨子案 12](#_Toc125351474)

[8. 製造方法並びに規格及び試験方法等 15](#_Toc125351475)

[8.1. 原材料 15](#_Toc125351476)

[8.1.1. 原材料一覧 15](#_Toc125351477)

[8.1.2. 生物由来原料一覧 16](#_Toc125351478)

[8.1.3. 生物由来原料基準への対応 16](#_Toc125351479)

[8.2. 製造方法 29](#_Toc125351480)

[8.2.1. 骨格筋の採取 29](#_Toc125351481)

[8.2.2. 細胞加工施設 30](#_Toc125351482)

[8.2.3. 骨格筋芽細胞の分離 30](#_Toc125351483)

[8.2.4. セルバンクの作製 30](#_Toc125351484)

[8.2.5. セルバンクの管理試験 31](#_Toc125351485)

[8.2.6. CPCにおけるセルバンク作製工程の概略（骨格筋～WCB） 32](#_Toc125351486)

[8.2.7. 本品製造工程の概略（WCB～本品（包装品）） 33](#_Toc125351487)

[8.3. 工程内管理試験 34](#_Toc125351488)

[8.4. 規格及び試験方法 35](#_Toc125351489)

[8.4.1. 本品（ABC-123）の規格及び試験方法の概略 35](#_Toc125351490)

[8.4.2. 本品（ABC-123）の規格及び試験方法 36](#_Toc125351491)

[8.4.3. 規格として設定しなかった試験項目 39](#_Toc125351492)

[8.4.4. 非細胞成分の安全性評価 39](#_Toc125351493)

[8.4.5. 製造工程由来不純物の安全性評価 40](#_Toc125351494)

[8.4.6. 副成分の規格及び試験方法及び安定性の概略 41](#_Toc125351495)

[8.5. 安定性 42](#_Toc125351496)

[8.5.1. 長期保存試験 42](#_Toc125351497)

[8.5.2. 輸送時安定性試験 42](#_Toc125351498)

[8.6. 特性解析等 43](#_Toc125351499)

[8.6.1. ロット分析 43](#_Toc125351500)

[8.6.2. 製造方法の変更履歴及び当該変更に伴う製品の品質の一貫性に対する評価 43](#_Toc125351501)

[8.6.3. 特性解析試験成績に関する総合的考察 44](#_Toc125351502)

[9. 相談事項の詳細な内容 45](#_Toc125351503)

[9.1. 相談事項（1） 45](#_Toc125351504)

[9.2. 相談事項（2） 46](#_Toc125351505)

[9.3. 相談事項（3） 47](#_Toc125351506)

[10. 参考文献 48](#_Toc125351507)

# 相談の概要

|  |
| --- |
| 本章では、対面助言申込書の「相談内容の概略」の記載等を参考に、相談事項を箇条書きにし、その背景に関する簡潔な説明を記載します。機構から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。なお、相談事項の詳細は、後の第9章に記載します。 |

相談者が開発中の本品は、ヒト（同種）骨格筋芽細胞をシート状に培養して、シート状に調製した製品である。相談者は、標準治療で効果不十分な虚血性心疾患による重症心不全患者を対象に、患者の心筋患部表面へ本品を貼付することにより心機能が維持・改善されることを期待して、2023年第3四半期（7～9月）からFirst-in-human試験として医師主導治験を開始することを目指している。

治験を開始する上で、相談者が考えるABC-123（治験製品）の品質管理に関し、以下3点の適切性について、機構のご意見を伺いたい。

## 本品製造に使用する原材料の生物由来原料基準への適合性について

本品は、いくつかの原料等に生物由来原料を含んでいるが、当該原料等はいずれも、ウイルス試験やウイルスクリアランス試験の結果等も踏まえ、生物由来原料基準に適合していると相談者は考える。当該原料等の生物由来原料基準への適合性について、機構のご意見を伺いたい。

なお、詳細は9.1項に記載する。

## 治験製品の工程内管理試験及び規格試験の適切性について

本品の製造に使用するヒト骨格筋芽細胞のMCBに対して、バンクの作製に使用された材料及び宿主に由来するウイルス汚染リスクを踏まえ、ウイルス試験を実施した結果、MCBのウイルス汚染のリスクが否定できたこと、及び本品の製造に使用する他の生物由来原料（MCB、WCB以外）についても各原料の供給元で適切なウイルス除去／不活化処理が実施されていることを確認したことの2点から、最終製品又は中間製品に対するウイルス試験を実施せずとも、治験製品のウイルス安全性は十分に確保されていると考える。詳細は9.2項に記載する。

また、今回設定した規格及び試験方法（8.4.2項参照）、並びに本品製造工程における工程内管理試験（8.3項参照）によって、治験製品の品質は十分確保されると考えるが、相談者の考えが適切か否か、適切でない場合どのような対応が必要か、機構のご意見を伺いたい。

## 治験製品の安定性について

本品の安定性に関する試験（8.5項参照）によって、治験製品の貯蔵方法、有効期間における安定性は十分確保されると考えるが、相談者の考えが適切か否か、適切でない場合どのような対応が必要か、機構のご意見を伺いたい。（注：細胞製品のような不安定な品目の特性に応じては使用時安定性試験や輸送時安定性試験も相談の対象となる。）

# 対象疾患に関する情報

## 対象疾患

|  |
| --- |
| 開発対象としている適応疾患に関する一般的な情報（例：病因・発病機構、症状、予後、診断基準、重症度（ステージ）分類、国内（国外）患者数）を、成書（診療指針、医学教科書、総説等）や統計資料に基づきながら、1～3ページを目安に記載します。必要に応じて小見出しを設定し、説明に際しては図表等を積極的に活用してください。なお、Wordの相互参照機能を使用して、図表番号（Wordの図表番号挿入機能を使用）と本文中の図表参照箇所の間に内部リンクを設定することが望ましいです（以下、同じ）。 |

日本循環器学会・日本心不全学会合同ガイドライン「急性・慢性心不全診療－2021年JCS/JHFSガイドライン フォーカスアップデート版」（以下、「2021年ガイドライン」）において、「心不全」とは「なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的および／あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義されている。

2017年ガイドライン等で紹介されている「心不全とそのリスクの進展ステージ」は図 1のとおりであり、このうちステージDの難治性心不全患者数は、日本心不全学会の推定（医療技術評価提案書（保険未収載技術用）「末期心不全患者への訪問看護の医療保険適応」）によれば、約2万名とのことである。



図 1：心不全とそのリスクの進展ステージ

## 治療法

|  |
| --- |
| 開発対象としている適応疾患に対する現時点での代表的な治療法やいわゆる「標準治療」に関する一般的な情報（作用機序、有効性、安全性等）を、成書（診療指針、医学教科書、総説等）に基づきながら、1～3ページを目安に記載します。 |

2021年ガイドラインで提唱されている心不全治療アルゴリズムを図 2に示す。

標準的な薬物療法が奏効しない重症心不全患者（ステージCの一部及びステージD）に対する治療法として、ステージCの段階であれば、植込み型除細動器（ICD）、心臓再同期療法（CRT）、経皮的僧帽弁接合不全修復術の適用が、ステージDに至ると補助人工心臓や心臓移植の適用が検討される。

重症心不全に対する新しい治療方法として、2000年頃から細胞を用いた治療の研究が進み、これまでに線維芽細胞、骨格筋芽細胞、骨髄由来細胞、間葉系幹細胞等を用いた治療に関する臨床試験等が行われ、それらの成績が報告されている。このうち国内では虚血性心疾患で重症心不全となった患者の治療を目的に、ヒト（自己）細胞シート製品「〇〇〇」（製造販売業者：○○株式会社、承認日：〇〇年〇月○日、承認番号：〇〇〇〇〇〇）が承認を取得している。



図 2：心不全治療アルゴリズム

# 本品の概要

|  |
| --- |
| 開発中の再生医療等製品の概要として、原料となる細胞、製造工程のポイント、最終製品の形態などを簡潔に記載します。主構成体に含まれる成分で、構成細胞（及び他の有効成分）以外のものは「副成分」と称します。なお、本ひな型で採り上げた事例とは異なりますが、例えば自家製品において最初に採取した患者の組織を細胞加工施設（CPC）に送付する際に用いる輸送液のような、構成細胞と一体不可分ではないパッケージを最終製品の一部として取り扱う場合には、構成細胞を含むパッケージを「主構成体」、それ以外のパッケージを「副構成体」と定義して記載します。 |

## 本品の概要

本品は、虚血性心疾患で重症心不全となった患者の治療に使用することを目的とする。ヒト（同種）骨格筋芽細胞をシート状に培養して調製した製品であり、保存液とともに専用容器に格納され、15～25℃で医療機関に出荷される。医療機関においては、本品を生理食塩液で3回洗浄後、重症心不全患者の心臓表面に移植する。

本品は、1製品中に以下の成分を含有する（表 1参照）。

表 1：本品の成分及び含量（1製品中）

|  |  |
| --- | --- |
| 成分 | 含量 |
| 構成細胞 | ヒト（同種）骨格筋由来細胞シート | 1枚（5×107個以上） |
| 保存液（副成分） | DMEM | ● mL |
| ウシ胎児血清（FBS） | 〇 mL |

ヒト（同種）骨格筋由来細胞シートは、健康成人の大腿部等から採取した骨格筋より分離した骨格筋芽細胞をシート状に培養したものであり、細胞数5×107個以上、直径約10 cmの円形のシートである。保存液（10% FBS－DMEM）とともに専用容器に充填し、使用時まで15～25℃で保存する。本品及び本品を充填した専用容器（1次容器）の写真を図 3に示す。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 本品の写真 |  | 本品を充填した専用容器の写真 |

図 3：本品及び本品を充填した専用容器（1次容器）

左：本品（シート）の写真、右：本品を充填した専用容器（1次容器）の写真

## 用法及び用量又は使用方法（案）

本品を清潔環境下で開封し、滅菌済注射筒等を用いて保存液を静かに除去した後、滅菌済の生理食塩液● mLを徐々に添加し、本品を浸漬及び洗浄する。この洗浄操作を、さらに2回反復する。

洗浄した本品5枚を、滅菌済ピンセット等を用いて心臓表面に順次移植する。なお、移植手術は左側開胸手術を基本とする。

## 貯蔵方法及び有効期間

貯蔵方法：15～25℃

有効期間：出荷時から48時間以内

# 開発の経緯及び期待される臨床的位置付け等

## 開発の経緯

|  |
| --- |
| 発見の契機や基礎研究の過程及び結果など、相談申請の時点までの本品開発の経緯に関する情報等を簡潔に記載してください。また、国内外での承認・使用状況、国内外で実施済又は実施中の本品の臨床試験に関する情報（類似製品を含む）など、本品に関連した情報があれば、併せて記載してください。 |

本品は、ヒト（同種（他家））骨格筋芽細胞由来の細胞シート製品を虚血性心疾患による重症心不全の治療に用いることを目標として、開発を進めているものである。

ドナー（健康成人）から骨格筋を採取し、分離した骨格筋芽細胞をバンク化し、ラボスケールでの製造工程及び品質規格をおおむね確立した上で、効力又は性能を裏付ける試験（詳細は第5章参照）を実施した。

なお、本品の開発は、海外では実施していない。

## 期待される臨床的位置付け

|  |
| --- |
| 「2.2 治療法」に記載された現時点での代表的な治療法・標準治療の問題点や課題、本品の作用機序、想定されるリスク－ベネフィット等を踏まえながら、本品に期待される臨床的位置付けについて、可能な限り根拠を示しつつ明確に説明してください。なお、類似製品の開発が国内外で行われている場合には、その情報も適宜記載してください。 |

CRTは中等度又は重度の心不全患者が適応とされるが、3割程度のnon-responderが存在することが知られている（Curr Poin Cardiol, 2006; 21: 20-26）。また、経皮的僧帽弁接合不全修復術は病態改善につながる有効な手術ではあるが、適応が限られており、外科的侵襲も大きい。末期的な重症心不全患者に対しては補助人工心臓の装着が有効であるが、心臓移植の適応のある患者に対して心臓移植までの橋渡しとしてのみ使用が認められている。さらに、心臓移植は移植心ドナーが限られる上、その適応が従来の治療法では救命の期待がもてない重症患者に限られていることから、本邦においては、適応となる患者は限られている。以上のとおり、標準的な薬物療法が奏効しない重症心不全患者に対する治療には限界があるため、新たな治療法の開発が望まれている。

本邦で既承認のヒト（自己）骨格筋由来細胞シート製品は、患者から採取した骨格筋芽細胞を用いたものであるのに対し、本品は患者ではないヒト（同種）から得られる骨格筋芽細胞を用いていることから、患者から骨格筋芽細胞を採取するための侵襲がなく、また、量産によるコスト削減や製品の品質の恒常性確保が期待されるものである。加えて、製品の凍結／融解を行わず、保管温度を15～25℃と設定したことから、凍結／融解に伴う細胞へのダメージを回避できる。

## 過去に実施された機構相談

本品に関して過去に実施された機構相談の一覧を表 2に示す。

レギュラトリーサイエンス戦略相談［再生医療等製品等の品質及び安全性に係る相談（品質）］については、20XX年XX月XX日に事前面談を実施し、今回の対面助言に臨むものである。また、本品の非臨床安全性に関しては、20XX年XX月XX日に事前面談を実施し、20XX年XX月XX日に対面助言が予定されている。

表 2：過去に実施された機構相談

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 機構受付番号 | 相談区分 |  | 実施年月日 |
| 再戦確P〇〇 | レギュラトリーサイエンス戦略相談［再生医療等製品等の品質及び安全性に係る相談（品質）］ | 事前面談 | 20XX年XX月XX日【実施済】 |
| 対面助言 | 20XX年XX月XX日実施【今回の相談】 |
| 再戦確P〇〇 | レギュラトリーサイエンス戦略相談［再生医療等製品等の品質及び安全性に係る相談（非臨床安全性）］ | 事前面談 | 20XX年XX月XX日【実施済】 |
| 対面助言 | 20XX年XX月XX日実施予定 |

# 効力又は性能を裏付ける試験

|  |
| --- |
| 技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で、動物又は細胞等を用い、適切に設計された試験により、本品の機能発現、作用持続性及び期待される効果について検討（適切な動物由来同等品モデル（動物の細胞・組織から本品と同様に製した製品）又は疾患モデル動物がある場合には、それを用いて治療効果を検討）し、それらの試験方法及び結果について概要を記載してください。なお、その際には、これらの試験成績をヒトに外挿することによって、今後実施する臨床試験の、例えば「用法及び用量又は使用方法」の設定根拠の一つとなり得ることに留意してください。なお、効力又は性能を裏付ける試験で用いられた被験物質が、臨床試験で用いる治験製品と一貫した品質を有していない可能性がある場合には、その理由を記載し、品質の違いが及ぼす影響を説明してください。 |

## 効力又は性能を裏付ける試験の一覧

効力又は性能を裏付ける試験の一覧を表 3に示す。

表 3：効力又は性能を裏付ける試験の一覧表

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 試験項目名 | 方法 | 結果 |
| ABC-123（ヒト（同種）骨格筋由来細胞シート）からのサイトカイン分泌試験【*In vitro*】 | ABC-123（3ロット）を培養液中で維持し、経時的に培養液中のサイトカイン類を測定 | HGF、VEGF及びSDF-1の分泌が認められた。 |
| 動物（ブタ）由来ABC-123同等品のブタ慢性心不全モデルへの移植試験【*In vivo*】 | ブタ慢性心不全モデル（n＝3）の心臓表面に、自家ブタ骨格筋芽細胞からABC-123と同様に製したブタ骨格筋由来細胞シート（動物（ブタ）由来ABC-123同等品）を移植し、3ヵ月間観察 | 心機能改善効果を確認した。一方、不整脈の発生をはじめとして、移植に起因する悪影響は認められなかった。 |

## 総括

前項に示したとおり、*in vitro*での検討において、本品からのHGF、VEGF及びSDF-1の分泌を確認し、病変部位において本品がパラクライン効果を発現することが期待され、実際にブタ慢性心不全モデルにおいて、本品（ブタ由来同等品）による心機能改善効果を確認した。また、同モデルにおいて、不整脈の発生をはじめとして、本品移植に起因する悪影響は認められなかった。

# 生体内分布

|  |
| --- |
| 技術的に可能かつ科学的合理性がある範囲で、動物での吸収及び分布等の体内動態に関する試験等により、患者等に適用された製品中の細胞・組織の生存期間、効果持続期間を推測し、目的とする効果が十分得られることを説明してください。また、本品が特定の部位（組織等）に到達して作用する場合には、その局在性についても説明してください。なお、必ずしも体内動態試験として独立させた動物試験を別途実施する必要はなく、効力又は性能を裏付ける試験（動物試験）や非臨床安全性試験（動物試験）の一部として生体内分布を評価できるケースがあることに留意してください。 |

ABC-123の体内動態試験は実施していない。

なお、ABC-123を免疫不全〇〇（動物種）に移植する一般毒性試験（単回投与毒性試験）（7.2項参照）において、病理組織学的検査を実施し、移植したABC-123に由来するヒト細胞の生体内分布及び生着・分化の有無を検討する計画である。

# 今後の開発ロードマップ等

|  |
| --- |
| 製造販売承認申請までの今後の開発ロードマップについて、特に非臨床安全性試験、臨床試験（臨床研究、医師主導治験、企業主導治験）及び機構相談の実施時期に主眼を置きながら、ガントチャート形式で図示します。臨床試験の骨子は、試験デザイン、対象疾患、選択・除外基準、投与量・回数、投与方法、評価項目、観察期間など、詳細までの記載は不要ですが、必要な情報となります。 |

## 今後の開発ロードマップ

本品の今後の開発ロードマップを図 4に示す。

## 非臨床安全性試験計画の骨子案

ABC-123の非臨床安全性試験は、（既実施の効力又は性能を裏付ける試験を除いて）現時点ではいずれも未実施である。今後実施予定の非臨床安全性試験の一覧を表 4に示す。

表 4：非臨床安全性試験の一覧表

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 試験項目名 | 被験物質等 | 試験系 | 匹数（雌雄） | 投与方法 | 備考 |
| 【参考】効力又は性能を裏付ける試験（*in vivo*） | 動物（ブタ）由来ABC-123同等品 | ブタ慢性心不全モデル | 1群3匹（雌）1群3匹（雄） | 自家ブタ骨格筋芽細胞からABC-123と同様に製したブタ骨格筋由来細胞シート（動物（ブタ）由来ABC-123同等品）を心臓表面に移植 | GLP適用詳細は5.1項参照 |
| 単回投与毒性試験\* | ABC-123 | NOGマウス | 1群10匹（雌）1群10匹（雄） | ABC-123（細胞数1×106個）を心臓表面に移植 | GLP適用 |
| テレメトリー試験 | 動物（イヌ）由来ABC-123同等品 | イヌ（ビーグル） | 1群3頭（雌）1群3頭（雄） | 同種イヌ骨格筋芽細胞からABC-123と同様に製したイヌ骨格筋由来細胞シート（動物（イヌ）由来ABC-123同等品）を心臓表面に移植 | GLP適用 |
| 核型分析試験 | マスターセルバンク（MCB） | *In vitro* | － | 常法 | GLP非適用 |
| ABC-123最終培養後の細胞懸濁液を、さらに2継代培養した細胞懸濁液\*\* |
| 軟寒天コロニー形成試験 | MCB | *In vitro* | － | 常法 | GLP非適用 |
| ABC-123最終培養後の細胞懸濁液を、さらに2継代培養した細胞懸濁液\*\* |

\* 病理組織学的検査は、●、●、…●、及び剖検時の肉眼所見で異常がみられた組織について実施する。

\*\* 既定の培養期間を超えて培養した細胞について、目的外の形質転換を起こしていないことを明らかにする。

## 医師主導治験実施計画の骨子案

虚血性心疾患による重症心不全患者に対して本品を移植し、本品の有効性及び安全性を探索的に検討するための医師主導治験を2023年から開始する計画である。その実施計画骨子案を表 5に示す。

表 5：医師主導治験（探索的治験）実施計画の骨子案

|  |  |
| --- | --- |
| 治験の名称 | 虚血性心疾患による重症心不全患者に対するABC-123の探索的治験 |
| 治験の目的 | 虚血性心疾患による重症心不全患者を対象として、ABC-123を心臓表面に移植した際の有効性及び安全性を探索的に検討する。 |
| 治験のデザイン | 多施設共同、非盲検、非対照試験 |
| 対象患者 | 虚血性心疾患による重症心不全患者主な選択基準：1. NYHA心機能分類でⅢ度又はⅣ度の者
2. 安静時の左室駆出率（LVEF）が35%未満の者
3. 心臓移植以外に治療手段がない者

主な除外基準：1. ウシ胎児血清（FBS）に対してアナフィラキシー等の過敏症の既往歴がある者
2. シクロスポリンに対してアナフィラキシー等の過敏症の既往歴がある等の理由により投与できない者
3. ………
 |
| 目標症例数 | 6例（検討中） |
| 治験製品 | ABC-123（ヒト（同種）骨格筋由来細胞シート） |
| 用法及び用量又は使用方法 | 左側開胸した被験者の心臓表面に本品を1枚ずつ計5枚移植する。なお、再手術による複数回移植は行わない。 |
| 併用薬剤 | 移植前1日から移植後7日までシクロスポリンカプセル10 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。 |
| 併用禁止 | 併用禁止薬剤（移植前7日から有効性評価期間中は併用禁止）：………併用禁止療法（同上）：……… |
| 評価項目 | 主要評価項目（有効性）：移植後●週の移植前からのLVEF変化量主要評価項目（安全性）：有害事象、特に不整脈副次評価項目：LVEF、NYHA心機能分類、身体活動能力指標（SAS）、6分間歩行距離（6MWD） |
| 治験責任医師 | 〇〇大学医学部付属病院 臨床研究センター 教授　△△　△△ |
| 実施医療機関 | 3施設（検討中） |
| 試験実施期間 | 2023年〇月～20〇〇年〇月（予定） |



図 4：今後の開発ロードマップ

# 製造方法並びに規格及び試験方法等

|  |
| --- |
| 治験で用いる製品（治験製品）は、効力又は性能を裏付ける試験や非臨床安全性試験での被験製品と一貫した品質を有していることを説明できる必要があります。開発製品の製造方法及び品質管理方法の説明をしてください。説明にあたっては、フローチャートや一覧表等を活用してください。製品の品質管理のためには、構成細胞固有の特性を管理項目として設定しておく必要があります。その設定根拠として特性解析試験の成績を用いる場合は、当該試験の概要を説明してください。今後実施を予定している特性解析試験についても、可能な範囲で試験の概要を説明してください。非細胞・組織成分、不純物等については、開発製品中の残存量を示した上で、安全性が確保されると判断した根拠を、公表文献や非臨床安全性試験成績等を踏まえ説明してください。また、安全性面で懸念がある不純物等を除去する工程がある場合は、その旨を説明してください。 |

## 原材料

### 原材料一覧

骨格筋の採取以降、本品の製造に用いられる原材料一覧を表 6に示す。

表 6：原材料一覧

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 原材料名 | 供給元（製品名：由来） | 使用用途 | 生物由来原料等 |
| 生理食塩液 | ××製薬（製品名） | 骨格筋洗浄 | 非該当 |
| UW液 | ××製薬（製品名） | 骨格筋輸送 | 非該当 |
| ペニシリン | 〇〇製薬（製品名） | 骨格筋輸送 | 非該当 |
| ストレプトマイシン | 〇〇製薬（製品名） | 骨格筋輸送 | 非該当 |
| アムホテリシンB | 〇〇製薬（製品名） | 骨格筋輸送 | 非該当 |
| コラゲナーゼ | AA社（製品名：細菌（*Clostridium histolyticum*）由来） | 骨格筋芽細胞（シードセル）分離 | 該当\* |
| DMEM | BB社（製品名） | 骨格筋芽細胞（シードセル）分離、マスターセルバンク（MCB）・ワーキングセルバンク（WCB）作製、本品製造、保存液（副成分） | 非該当 |
| ウシ胎児血清（FBS） | CC製薬（製品名：ウシ血液由来） | 骨格筋芽細胞分離、MCB・WCB作製、本品製造、保存液（副成分） | 該当 |
| IGF1 | 〇〇会社（製品名：遺伝子組換え）\*\* | 本品製造、保存液（副成分） | 非該当 |
| ヒト骨格筋芽細胞 | ヒト（同種）骨格筋由来 | 構成細胞 | 該当 |
| トリプシン | EE社（製品名：ウシ膵臓由来） | MCB・WCB作製、本品製造 | 該当 |
| エチレンジアミン4酢酸（EDTA） | FF社（製品名） | MCB・WCB作製、本品製造 | 非該当 |
| リン酸緩衝生理食塩液（PBS） | GG社（製品名） | MCB・WCB作製、本品製造 | 非該当 |
| 注射用水 | HH社（製品名） | MCB・WCB作製、本品製造 | 非該当 |

\* 当該原料の製造工程でペプトン（ブタ心臓由来）を使用

\*\* 医薬品（製造販売業者：○○株式会社、承認日：〇〇年〇月○日、承認番号：〇〇〇〇〇〇）

### 生物由来原料一覧

|  |
| --- |
| 必ず最新の生物由来原料基準を参照してください。ここでいう「生物」は、ヒト又は動物（ほ乳類、鳥類、は虫類、両生類）\*を指しています。培地添加物（血清、サプリメント等）や細胞を調製する際に用いる酵素等も、生物由来原料に該当するか否かの確認が必要です。また、ある原材料を供給元が製造する際に何らかの生物由来原料を使用している場合には、当該生物由来原料についても確認が必要であることに留意してください。通知「生物由来原料基準の運用について」やそのQ&A（事務連絡）等、規制当局が発出した最新の通知や事務連絡を参考にしてください。 |

\* ただし、昆虫に由来するセルバンクを出発基材として細胞培養により製造される原材料は、生物由来原料基準（動物由来原料基準）の対象となります。

骨格筋の採取以降、本品の製造に用いられる原材料のうち生物由来原料を、生物由来原料基準中、各原料が該当する基準とともに表 7に示す。

表 7：生物由来原料一覧

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 生物由来原料名 | 由来 | 該当する生物由来原料基準 |
| コラゲナーゼ\* | 細菌（*Clostridium histolyticum*） | 動物由来原料基準（ペプトン（ブタ心臓由来）が該当） |
| ウシ胎児血清（FBS） | ウシ血液 | 反芻動物由来原料基準、動物由来原料基準 |
| ヒト骨格筋芽細胞 | ヒト（同種）骨格筋 | ヒト細胞組織原料基準 |
| トリプシン | ウシ膵臓 | 反芻動物由来原料基準、動物由来原料基準 |

\* 当該原料の製造工程でペプトン（ブタ心臓由来）を使用

### 生物由来原料基準への対応

|  |
| --- |
| セルバンクを出発原料として製造を行う場合には、原則として、シードセルからMCBを作製する工程以降で用いるすべての生物由来原料について、生物由来原料基準への適合性をそれぞれ確認して記載します。また、MCB以前の生物由来原料についても、可能な限り情報収集はすべきです。反芻動物由来原料の場合には、生物由来原料基準 動物由来原料総則「1. 反芻動物由来原料基準」に加えて、同「2. 動物細胞組織原料基準」又は「3. 動物由来原料基準」への適合性も確認して記載します。対応状況に関する記載の根拠資料（例：ヒト組織のドナーに対する同意説明文書、動物の原産地証明書（CoO：Certificate of Origin）、分析証明書（CoA：Certificate of Analysis）、ウイルスクリアランス試験報告書）は、すべて相談資料の参考文献として機構に提出します。以下はあくまでも例示となりますので、これら説明で十分でないこともありますので、参考程度にお考えください。 |

ヒト（同種）骨格筋より分離した骨格筋芽細胞（シードセル）からMCBを作製する工程以降で用いる生物由来原料は、表 7に示した成分のうち、ヒト骨格筋芽細胞、FBS、コラーゲン及びトリプシンである。各成分の生物由来原料基準への対応を8.1.3.1項、8.1.3.2項、**エラー! 参照元が見つかりません。**項及び8.1.3.3項にそれぞれ記載する。

また、骨格筋芽細胞（シードセル）分離工程で用いるコラゲナーゼの製造工程でペプトンが使用されていることから、ペプトンの生物由来原料基準への対応も8.1.3.4項に参考として記載する。

#### ヒト骨格筋芽細胞（ヒト（同種）由来）

本品の構成細胞であるヒト（同種）骨格筋由来細胞シート、すなわちシート状にしたヒト骨格筋芽細胞は、ヒト（同種）骨格筋から分離する。ドナー（ヒト）からの骨格筋の採取及びその後の取扱いについては、生物由来原料基準 ヒト由来原料総則「1. ヒト細胞組織原料基準」に従う。

ヒト骨格筋芽細胞のヒト細胞組織原料基準への対応状況を表 8に示す。

なお、ドナーからの骨格筋の採取時には、適切なドナースクリーニングを実施する（8.2.1項参照）。

表 8：ヒト細胞組織原料基準への対応状況（ヒト骨格筋芽細胞）

|  |  |
| --- | --- |
| 基準の内容 | 対応状況 |
| 1. 医薬品等（血液製剤を除く。）を構成する原料等として用いるヒトに由来する細胞又は組織（以下「ヒト細胞組織原料等」という。）については、採取にあたって必要な衛生管理を行うために十分な人員及び設備を有する施設で採取されたものでなければならない。
 | 適合する。ヒト骨格筋芽細胞の由来となる骨格筋の採取は、相談者と契約を締結した医療機関（〇〇病院）で実施する。医療機関は骨格筋の採取に必要な衛生管理が可能な手術室と外科医を有している。 |
| 1. ヒト細胞組織原料等を採取するに当たっては、次に掲げる措置が講じられていなければならない。
 | すべて適合する。 |
| ア ヒト細胞組織原料等を採取する過程において病原微生物その他疾病の原因となるものによる汚染を防止するために必要な措置が講じられていること。 | ア 骨格筋の採取は、上記手術室において、適切に滅菌済の器具を用いて実施する。採取された骨格筋は、100 U/mLペニシリン、0.1 mg/mLストレプトマイシン及び0.25 μg/mLアムホテリシンBを含有する組織輸送液に十分浸漬した状態で施栓し、GCTP適合施設である細胞加工施設（CPC）（〇〇株式会社 △△研究所 試作棟）に輸送する。CPCにおいては、骨格筋から骨格筋芽細胞を分離し、得られたシードセルからMCB及びWCBを作製する。CPCでの作業は、すべて無菌的に行われる。 |
| イ 採取されたヒト細胞組織原料等について、必要に応じて感染症に関する最新の知見に照らして適切な検査が行われ、病原微生物その他疾病の原因となるものに汚染されていない旨が確認されていること。 | イ MCBに対し、以下のウイルス試験を実施し、いずれも陰性であった。また、MCB及びWCBに対し、それぞれ無菌試験及びマイコプラズマ否定試験を実施、いずれも陰性であった。迷入ウイルス：*In vitro*アッセイ（MRC-5細胞、Vero細胞、HeLa細胞）迷入ウイルス：*In vivo*アッセイ（成熟マウス、乳飲みマウス、ニワトリ卵、モルモット等）レトロウイルス（様）粒子：透過型電子顕微鏡逆転写酵素：逆転写酵素活性測定レトロウイルス：感染性試験ウシウイルス：*In vitro*アッセイ（ウシ鼻甲介細胞又はVero細胞）ブタウイルス：*In vitro*アッセイ（ST細胞、又はPT細胞）HBV、HCV、HIV-1・2、HTLV-1、CMV、B19、SARS-CoV-2：NAT |
| 1. ドナーは、次のいずれにも該当し、ヒト細胞組織原料等を提供するにつき十分な適格性を有するものでなければならない。ただし、医薬品等の使用の対象者とドナーが同一の者である場合は必ずしもドナースクリーニングを必要としない。
 | すべて適合する。 |
| ア ヒト細胞組織原料等を採取するに当たって、それらの利用の目的に応じ、問診、検診、検査等により、細菌、真菌、ウイルス等の感染が否定されていること。 | ア ドナースクリーニングの際、以下の方法により細菌、真菌、ウイルス等の感染が否定されることを確認する。問診等：梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症、敗血症及びその疑い、悪性腫瘍、重篤な代謝及び内分泌疾患、膠原病及び血液疾患、肝疾患、伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の認知症血液検査：HBs抗原検査・HBs抗体検査・HBc抗体検査（B型肝炎ウイルス（HBV））、HCV抗体検査（C型肝炎ウイルス（HCV））、HIV-1・2抗体検査（ヒト免疫不全ウイルス1型・2型（HIV-1・2））、HTLV-1抗体検査（ヒトT細胞白血病ウイルス1型（HTLV-1））、NAT（ヒトパルボウイルスB19（B19）、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2（SARS-CoV-2）） |
| イ アの検査項目及び検査方法が感染症等に関する最新の知見に照らして適切なものであること。 | イ 問診等により否定する疾患及び血液検査により否定するウイルス感染の種類は、「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」（2008年9月12日 薬食発第0912006号 厚生労働省医薬食品局長通知 別添）及び2014年10月2日 薬食審査発1002第1号・薬食機参発1002第5号 厚生労働省 医薬食品局 審査管理課長／同省 大臣官房 参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）連名通知「生物由来原料基準の運用について」に従って設定した。また、昨今の国内流行状況を鑑みて、SARS-CoV-2に対するNATも実施する。血液検査を実施する外部の臨床検査受託機関（会社名）は、〇〇病院の日常診療でも利用している機関であり、結果の信頼性に特段の問題はないと判断している。 |
| ウ アの検査項目、検査方法等に応じた再検査が適切な時期に行われている等ウインドウピリオドを勘案した検査又は管理がなされていること。 | ウ 骨格筋採取日から3ヵ月後にドナーに再び来院してもらい、ドナースクリーニングの際に実施した問診等及び血液検査を再度実施する。これらの検査結果に異常がないことが確認できるまではWCBの作製には着手しないと規定している。2回目の血液検査でHBV、HCV、HIV又はHTLV-1のいずれかが陽性になった等の問題が発生した場合には、医療機関は速やかに相談者へ報告し、相談者はCPCに連絡して、当該ドナーの骨格筋から分離・作製したシードセルやMCBをすべて廃棄する。 |
| エ アからウまでの事項のほか、必要な疾病等について、問診、検診、検査等を行うとともに、輸血又は移植医療を受けた経験の有無等を勘案して、ドナーとしての適格性があると判断されていなければならない。 | エ ドナースクリーニングの際の問診等において、流行している感染症の否定、輸血・渡航歴、クロイツフェルト・ヤコブ病の否定等を行っている。最終的なドナーとしての適格性は、〇〇病院の内科医及び外科医が共同して判断する。 |
| 1. ヒト細胞組織原料等の採取を行う者は、当該ヒト細胞組織原料等が、次に掲げる要件を満たすことを確認し、医薬品等に用いることが適切であることを確認しなければならない。
 | すべて適合する。 |
| ア 死亡した者からヒト細胞組織原料等を採取する場合にあっては、礼意を失わないように注意し、遺族に対して、ヒト細胞組織原料等の使途その他ヒト細胞組織原料等の採取に関し必要な事項について、できる限り平易な表現を用い、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得ていること。 | ア 該当しない。 |
| イ ヒト細胞組織原料等の提供を受ける際に、ドナーに対し、次に掲げる事項について、できる限り平易な表現を用い、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得ていること。(ア) ヒト細胞組織原料等の使途(イ) ヒト細胞組織原料等の提供により予期される危険及び不利益(ウ) ドナーとなることは任意であること(エ) 同意の撤回に関する事項(オ) ヒト細胞組織原料等の提供をしないこと又はヒト細胞組織原料等の提供に係る同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けないこと(カ) ヒト細胞組織原料等の提供に係る費用に関する事項(キ) ヒト細胞組織原料等の提供による健康被害に対する補償に関する事項(ク) ドナーの個人情報の保護に関する事項(ケ) ヒト細胞組織原料等を用いる医薬品等に係る特許権、著作権その他の財産権又は経済的利益の帰属に関する事項(コ) その他ヒト細胞組織原料等を用いる医薬品等の内容に応じ必要な事項 | イ (ア)～(コ)のいずれも適合する（ドナーに対する同意説明文書を参照）。 |
| ウ ヒト細胞組織原料等の提供を受ける際に、ドナーの代諾者の同意を得る場合にあっては、当該代諾者に対し、次に掲げる事項について、できる限り平易な表現を用い、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得ていること。(ア) ヒト細胞組織原料等の使途(イ) ヒト細胞組織原料等の提供により予期される危険及び不利益(ウ) 代諾者となることは任意であること(エ) 代諾者の同意の撤回に関する事項(オ) 代諾者の同意を行わないこと又は代諾者の同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けないこと(カ) ヒト細胞組織原料等の提供に係る費用に関する事項(キ) ヒト細胞組織原料等の提供による健康被害に対する補償に関する事項(ク) ドナー及び代諾者の個人情報の保護に関する事項(ケ) ヒト細胞組織原料等を用いる医薬品等に係る特許権、著作権その他の財産権又は経済的利益の帰属に関する事項(コ) その他ヒト細胞組織原料等を用いる医薬品等の内容に応じ必要な事項 | ウ 該当しない。 |
| エ ヒト細胞組織原料等の提供を受ける際に、代諾者の同意を得た場合には、代諾者の同意に関する記録及び代諾者とヒト細胞組織原料等を提供する者との関係についての記録が作成されていること。 | エ 該当しない。 |
| オ ドナーがヒト細胞組織原料等を医薬品等に用いることについて同意した場合であって、当該ヒト細胞組織原料等に培養その他の加工が行われるまでの間について、当該者が同意を撤回することができる機会が確保されていること。 | オ 適合する（ドナーに対する同意説明文書を参照）。 |
| カ ヒトの受精胚の提供を受ける場合にあっては、ヒト細胞組織原料等の提供に係る同意があった後、少なくとも30日間はヒトの胚性幹細胞の樹立に供することなく医療機関において当該ヒト細胞組織原料等を保管し、ドナーに対し、当該者が同意を撤回することができる機会が確保されていること。 | カ 該当しない。 |
| キ ヒトの受精胚の提供を受ける場合にあっては、次に掲げる要件を満たしたものであること。(ア) 生殖補助医療に用いる目的で作成された受精胚であって、当面当該目的に用いる予定がないもののうち、当該受精胚を滅失させることについてドナーの意思が確認できたものであること(イ) 凍結保管がされているものであること(ウ) 凍結保管がされている期間を除き、受精後14日以内のものであること(エ) その他人の胚性幹細胞の樹立の適正な実施のために必要な手続を経たものであること | キ 該当しない。 |
| ク ヒト細胞組織原料等の提供が無償で行われたこと。ただし、ヒト細胞組織原料等の提供に際し発生した交通費その他の実費に相当するものについてはこの限りでない。 | ク 適合する（ドナーに対する同意説明文書を参照）。 |
| ケ ヒト細胞組織原料等の採取を行う場合にあっては、ヒト細胞組織原料等の採取を優先し、医学的処置、手術及びその他の治療の方針を変更することにより採取されたヒト細胞組織原料等でないこと。 | ケ 適合する。ドナーは20歳以上60歳以下の健康成人である、 |
| 1. ヒト細胞組織原料等についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。
 | すべて適合する。ア～クの記録（写本又は電子ファイルの場合を含む）は、すべて相談者の施設において保存する。手順は「〇〇標準手順書」において規定している。 |
| ア ヒト細胞組織原料等を採取した施設 | ア 〇〇病院 |
| イ ヒト細胞組織原料等を採取した年月日 | イ 20XX年XX月XX日 |
| ウ ドナースクリーニングのための問診、検診、検査等による診断の結果及び状況 | ウ ドナーからの同意取得日：20XX年XX月XX日問診・血液検査（採血）実施日：20XX年XX月XX日（結果：すべて異常なし）ドナー登録日：20XX年XX月XX日2回目問診・血液検査（採血）実施日：20XX年XX月XX日（結果：すべて異常なし） |
| エ ヒト細胞組織原料等を採取する作業の経過 | エ 骨格筋採取日：20XX年XX月XX日（手術経過：異常なし） |
| オ 倫理委員会等の審議結果 | オ 〇〇倫理委員会承認日：20XX年XX月XX日 |
| カ 同意説明文書及び同意文書 | カ 同意説明文書、及び同意文書のひな型を相談資料に添付してそれぞれ提出する。 |
| キ ドナーに関する識別番号 | キ XXX-XXXX |
| ク アからキまでに掲げるもののほか、医薬品等の品質及び安全性の確保に関し必要な事項 | ク 特になし。 |

#### FBS（ウシ由来）

骨格筋芽細胞分離工程、MCB及びWCB作製工程及び本品製造工程において、並びに保存液（副成分）として用いるFBS（ウシ由来）はオーストラリア又はニュージーランドを原産国としており、表 9及び表 10に示すとおり、生物由来原料基準 動物由来原料総則「1. 反芻動物由来原料基準」及び同「3. 動物由来原料基準」にそれぞれ適合していることを確認している。

表 9：反芻動物由来原料基準への対応状況（FBS）

|  |  |
| --- | --- |
| 基準の内容 | 対応状況 |
| 1. 医薬品等の原料等として用いる反芻動物に由来するもの（高温及びアルカリ処理により製する原料等その他の適切な処理により製するものを除く。以下「反芻動物由来原料等」という。）については、次に掲げる部位を用いてはならない。

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（ウシ由来のものを除く。）ケ 頭骨コ 腸サ 脳シ 脳せき髄液ス 背根神経節セ 脾臓（ウシ由来のものを除く。）ソ 副腎タ 扁桃チ 眼ツ リンパ節 | 適合する。本原料は血液であり、ア～ツの部位は用いていない。また、ア～ツの部位が混入する採取方法にて採取されていない。 |
| 1. 反芻動物由来原料等の原産国は、国際獣疫事務局において、当該国における牛海綿状脳症の病原体の伝播のリスクが無視できることとされた国及び次に掲げる国でなければならない。ただし、羊毛、乳、骨及び皮由来ゼラチン（コラーゲンを含む。）（以下「低リスク原料等」という。）並びにカナダを原産国とする反芻動物由来原料等（以下「カナダ産原料」という。）を使用して細胞培養により製造される注射剤（セルバンクにのみカナダ産原料を使用しているものに限る。）その他これに準ずるもの、カナダ産原料を使用して製造されるワクチン（経口ワクチンに限る。）、カナダ産原料を使用して微生物培養により製造される注射剤（種培養にのみカナダ産原料を使用しているものに限る。）若しくは経口剤その他これに準ずるもの又はカナダ産原料を使用して製造される外用剤については、この限りでない。

ア エルサルバドルイ ケニアウ コスタリカエ スワジランドオ ナイジェリアカ ナミビアキ ニカラグアク ニューカレドニアケ パキスタンコ バヌアツサ ボツワナシ モーリシャス | 適合する。本原料の原産国は、オーストラリア又はニュージーランドである。 |
| 1. 反芻動物由来原料等（低リスク原料等を除く。）についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。
 | すべて適合する。ア～オの記録（写本又は電子ファイルの場合を含む）は、すべて相談者の施設において保存する旨を、「〇〇標準手順書」において規定している。 |
| ア 原産国 | ア ニュージーランド |
| イ 反芻動物由来原料等を作製した年月日 | イ 採血日：20XX年XX月XX日供給元での出荷判定日：20XX年XX月XX日 |
| ウ 反芻動物由来原料等の由来となる反芻動物の飼育又はと畜の状況 | ウ 米国農務省が食用肉の対米輸出適格施設と認定したニュージーランドの施設において適切な管理が行われていたことが記録されている。 |
| エ 反芻動物由来原料等について伝達性海綿状脳症を防止するための処理及び作業の経過 | エ ウシからの採取方法及び採取に用いた器具等の管理状況が記録されている。 |
| オ 反芻動物由来原料等のロットの番号 | オ XXX-XXXX |
| 1. 医薬品、医療部外品、医療機器及び再生医療等製品については、治療上の効果が反芻動物由来原料等を用いることによるリスクを上回る場合その他必要な場合において、(1)又は(2)に適合しない反芻動物由来原料等をやむを得ず使用する場合は、その妥当性について、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載することとする。
 | 該当しない。 |
| 1. 化粧品については、(2)に適合しない反芻動物由来原料等をやむを得ず使用する場合は、厚生労働省医薬・生活衛生局長が定める必要な条件に適合するもののみを使用することができる。
 | 該当しない。 |

表 10：動物由来原料基準への対応状況（FBS）

|  |  |
| --- | --- |
| 基準の内容 | 対応状況 |
| 1. 医薬品等の原料等として用いる動物に由来するもの（動物細胞組織原料等及び細菌、真菌、ウイルス等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るものを除く。以下「動物由来原料等」という。）については、健康な動物に由来する場合を除き、無菌性の担保、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項が行われていることを確認しなければならない。
 | 該当しない。本原料はヒトの食用に適した又は獣医師によると畜前後の検査により異常がないことが確認されている健康なウシに由来する。 |
| 1. 動物に由来する特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産される製品については、適切な段階において、ウイルス試験を行わなければならない。この試験において、外来性ウイルスが検出された場合には、原則として、医薬品等を製造するために用いてはならない。ただし、セルバンクによる原料等であって、本基準の適用の際現に構築され、かつ、品質及び安全性の確保の観点から、原料等として用いることについて当該試験により確認される妥当性と同等以上の妥当性を有することが確認され、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものにあっては、この限りでない。
 | 該当しない。本原料の製造にセルバンクシステムは利用されていない。 |
| 1. 生きた動物全体を出発基材として生産される製品については、(2)及び動物細胞組織原料基準(3)の規定を準用する。
 | 該当しない。 |
| 1. 動物由来原料等について、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処理を行わなければならない。ただし、当該処理を行わない合理的な理由がある場合であって、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りでない。
 | 適合する。本原料の製造工程には、ガンマ線照射（30 kGy以上）によるウイルス等不活化工程が含まれる。当該工程を対象としたウイルスクリアランス試験結果を表 11に示す。欧州薬局方においては、動物用医薬品（ワクチン等）の原材料として用いるウシ血清のウイルス不活化に推奨されているガンマ線照射条件が「30 kGy以上」であることも踏まえ、当該工程は十分なウイルスクリアランス能をもつと判断した。 |
| 1. 動物由来原料等についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。ただし、医薬品等の材料の由来となるものであって、使用実績があり、特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産されるものを除く。
 | すべて適合する。ア～エの記録（写本又は電子ファイルの場合を含む）は、すべて相談者の施設において保存する旨を「〇〇標準手順書」において規定している。 |
| ア 動物由来原料等を作製した機関名 | ア CC製薬 |
| イ 動物由来原料等を作製した年月日 | イ 採血日：20XX年XX月XX日供給元での出荷判定日：20XX年XX月XX日 |
| ウ 動物由来原料等の検査等の結果 | ウ 分析証明書（CoA）、原産地証明書（CoO）、伝達性海綿状脳症（TSE）適合証明書 |
| エ 動物由来原料等のロットの番号 | エ XXX-XXXX |
| 1. 生物由来製品に指定された製品以外の医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器については、(2)から(4)までの規定を適用しないものとする。
 | 該当しない。 |

表 11：FBS（ウシ由来）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（Log10） |
| ウシ下痢症ウイルス | ウシヘルペスウイルス1型 | パラインフルエンザウイルス3 | ウシレオウイルス | ブタパルボウイルス |
| ウイルス不活化／除去工程 | ガンマ線照射工程（30 kGy以上） | ≧6.1 | ≧7.1 | ≧6.7 | ≧6.7 | 1.5 |
| 総クリアランス指数 | ≧6.1 | ≧7.1 | ≧6.7 | ≧6.7 | 1.5 |
| 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 | 同左 |

\* この表の試験結果の基になった試験について別添するか、根拠となる文献を添付して説明（<https://www.pmda.go.jp/files/000237179.pdf>）する方法（その場合はこの表は不要）があります。

#### トリプシン（ウシ膵臓由来）

MCB及びWCB作製工程及び本品製造工程において用いるトリプシン（ウシ膵臓由来）はオーストラリア又はニュージーランドを原産国としており、表 12及び表 13に示すとおり、生物由来原料基準 動物由来原料総則「1. 反芻動物由来原料基準」及び同「3. 動物由来原料基準」にそれぞれ適合することを確認している。

表 12：反芻動物由来原料基準への対応状況（トリプシン）

|  |  |
| --- | --- |
| 基準の内容 | 対応状況 |
| 1. 医薬品等の原料等として用いる反芻動物に由来するもの（高温及びアルカリ処理により製する原料等その他の適切な処理により製するものを除く。以下「反芻動物由来原料等」という。）については、次に掲げる部位を用いてはならない。

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（ウシ由来のものを除く。）ケ 頭骨コ 腸サ 脳シ 脳せき髄液ス 背根神経節セ 脾臓（ウシ由来のものを除く。）ソ 副腎タ 扁桃チ 眼ツ リンパ節 | 適合する。本原料は膵臓由来であり、ア～ツの部位は用いていない。また、ア～ツの部位が混入する採取方法にて採取されていない。 |
| 1. 反芻動物由来原料等の原産国は、国際獣疫事務局において、当該国における牛海綿状脳症の病原体の伝播のリスクが無視できることとされた国及び次に掲げる国でなければならない。ただし、羊毛、乳、骨及び皮由来ゼラチン（コラーゲンを含む。）（以下「低リスク原料等」という。）並びにカナダを原産国とする反芻動物由来原料等（以下「カナダ産原料」という。）を使用して細胞培養により製造される注射剤（セルバンクにのみカナダ産原料を使用しているものに限る。）その他これに準ずるもの、カナダ産原料を使用して製造されるワクチン（経口ワクチンに限る。）、カナダ産原料を使用して微生物培養により製造される注射剤（種培養にのみカナダ産原料を使用しているものに限る。）若しくは経口剤その他これに準ずるもの又はカナダ産原料を使用して製造される外用剤については、この限りでない。

ア エルサルバドルイ ケニアウ コスタリカエ スワジランドオ ナイジェリアカ ナミビアキ ニカラグアク ニューカレドニアケ パキスタンコ バヌアツサ ボツワナシ モーリシャス | 適合する。本原料の原産国は、オーストラリア又はニュージーランドである。 |
| 1. 反芻動物由来原料等（低リスク原料等を除く。）についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。
 | すべて適合する。ア～オの記録（写本又は電子ファイルの場合を含む）は、すべて相談者の施設において保存する旨を、「〇〇標準手順書」において規定している。 |
| ア 原産国 | ア ニュージーランド |
| イ 反芻動物由来原料等を作製した年月日 | イ 供給元での出荷判定日：20XX年XX月XX日 |
| ウ 反芻動物由来原料等の由来となる反芻動物の飼育又はと畜の状況 | ウ 米国農務省が食用肉の対米輸出適格施設と認定したニュージーランドの以下の施設において、適切な管理が行われていたことが記録されている。 |
| エ 反芻動物由来原料等について伝達性海綿状脳症を防止するための処理及び作業の経過 | エ ウシからの採取方法及び採取に用いた器具等の管理状況が記録されている |
| オ 反芻動物由来原料等のロットの番号 | オ XXX-XXXX |
| 1. 医薬品、医療部外品、医療機器及び再生医療等製品については、治療上の効果が反芻動物由来原料等を用いることによるリスクを上回る場合その他必要な場合において、(1)又は(2)に適合しない反芻動物由来原料等をやむを得ず使用する場合は、その妥当性について、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載することとする。
 | 該当しない。 |
| 1. 化粧品については、(2)に適合しない反芻動物由来原料等をやむを得ず使用する場合は、厚生労働省医薬・生活衛生局長が定める必要な条件に適合するもののみを使用することができる。
 | 該当しない。 |

表 13：動物由来原料基準への対応状況（トリプシン）

|  |  |
| --- | --- |
| 基準の内容 | 対応状況 |
| 1. 医薬品等の原料等として用いる動物に由来するもの（動物細胞組織原料等及び細菌、真菌、ウイルス等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るものを除く。以下「動物由来原料等」という。）については、健康な動物に由来する場合を除き、無菌性の担保、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項が行われていることを確認しなければならない。
 | 該当しない。本原料は、ヒトの食用に適した又は獣医師によると畜前後の検査により異常がないことが確認されている健康なウシに由来する。 |
| 1. 動物に由来する特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産される製品については、適切な段階において、ウイルス試験を行わなければならない。この試験において、外来性ウイルスが検出された場合には、原則として、医薬品等を製造するために用いてはならない。ただし、セルバンクによる原料等であって、本基準の適用の際現に構築され、かつ、品質及び安全性の確保の観点から、原料等として用いることについて当該試験により確認される妥当性と同等以上の妥当性を有することが確認され、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものにあっては、この限りでない。
 | 該当しない。本原料の製造にセルバンクシステムは利用されていない。 |
| 1. 生きた動物全体を出発基材として生産される製品については、(2)及び動物細胞組織原料基準(3)の規定を準用する。
 | 該当しない。 |
| 1. 動物由来原料等について、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処理を行わなければならない。ただし、当該処理を行わない合理的な理由がある場合であって、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りでない。
 | 適合する。本原料の製造工程には、ガンマ線照射（30 kGy以上）によるウイルス等不活化工程が含まれる。欧州EMAガイドライン（Guideline on the use of porcine trypsin used in the manufacture of human biological medicinal products）においてブタトリプシンのウイルス不活化に推奨されているガンマ線照射条件が「30 kGy以上」であることを踏まえ、当該工程は十分なウイルスクリアランス能をもつと判断した。なお、当該工程を対象としたウイルスクリアランス試験結果を表 14に示す。 |
| 1. 動物由来原料等についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。ただし、医薬品等の材料の由来となるものであって、使用実績があり、特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産されるものを除く。
 | すべて適合する。ア～エの記録（写本又は電子ファイルの場合を含む）は、すべて相談者の施設において保存する旨を、「〇〇標準手順書」において規定している。 |
| ア 動物由来原料等を作製した機関名 | ア EE社 |
| イ 動物由来原料等を作製した年月日 | イ 供給元での出荷判定日：20XX年XX月XX日 |
| ウ 動物由来原料等の検査等の結果 | ウ 分析証明書（CoA）、原産地証明書（CoO）、伝達性海綿状脳症（TSE）適合証明書 |
| エ 動物由来原料等のロットの番号 | エ XXX-XXXX |
| 1. 生物由来製品に指定された製品以外の医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器については、(2)から(4)までの規定を適用しないものとする。
 | 該当しない。 |

表 14：トリプシン（ウシ由来）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（Log10） |
| 異種指向性マウス白血病ウイルスウイルス | レオウイルス3型 | 仮性狂犬病ウイルスウイルス | ブタパルボウイルス |
| ウイルス不活化／除去工程 | ガンマ線照射工程（30 kGy以上） | ≧7.3 | ≧4.7 | ≧6.5 | ≧6.3 |
| 総クリアランス指数 | ≧7.3 | ≧4.7 | ≧6.5 | ≧6.3 |
| 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 |

\* この表の試験結果の基になった試験について別添するか、根拠となる文献を添付して説明する方法（その場合はこの表は不要）があります。また、ブタ由来の場合、ブタサーコウイルス陰性の示し方が重要です。

#### 【参考】ペプトン（ブタ心臓由来）（コラゲナーゼの製造原材料）

骨格筋芽細胞（シードセル）分離工程において用いるコラゲナーゼ（細菌（*Clostridium histolyticum*）由来）を供給元が製造する際、増菌培地に生物由来原料であるペプトン（ブタ心臓由来）が添加される。

コラゲナーゼは今後更新の予定がないMCB＊の作製工程より前に用いることから、ペプトン（ブタ心臓由来）の生物由来原料基準への適合性の確認は必須ではないと考えられるが、参考までにペプトンの生物由来原料基準 動物由来原料総則「3. 動物由来原料基準」への適合性を確認したところ、表 15に示すとおり基準に適合していた。

* + 定期的に更新する場合は、MCBとは規定できたいため、コラゲナーゼも生物由来原料基準の範囲となる可能性がある。

表 15：動物由来原料基準への対応状況（ペプトン（ブタ心臓由来））

|  |  |
| --- | --- |
| 基準の内容 | 対応状況 |
| 1. 医薬品等の原料等として用いる動物に由来するもの（動物細胞組織原料等及び細菌、真菌、ウイルス等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るものを除く。以下「動物由来原料等」という。）については、健康な動物に由来する場合を除き、無菌性の担保、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項が行われていることを確認しなければならない。
 | 該当しない。本原料（ペプトン）は、と畜検査に合格した健康なブタに由来する。 |
| 1. 動物に由来する特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産される製品については、適切な段階において、ウイルス試験を行わなければならない。この試験において、外来性ウイルスが検出された場合には、原則として、医薬品等を製造するために用いてはならない。ただし、セルバンクによる原料等であって、本基準の適用の際現に構築され、かつ、品質及び安全性の確保の観点から、原料等として用いることについて当該試験により確認される妥当性と同等以上の妥当性を有することが確認され、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものにあっては、この限りでない。
 | 該当しない。本原料の製造にセルバンクシステムは利用されていない。 |
| 1. 生きた動物全体を出発基材として生産される製品については、(2)及び動物細胞組織原料 基準(3)の規定を準用する。
 | 該当しない。 |
| 1. 動物由来原料等について、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処理を行わなければならない。ただし、当該処理を行わない合理的な理由がある場合であって、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りでない。
 | 適合する。本原料の製造工程自体には、ウイルス等の不活化／除去工程は含まれない。しかしながら、本原料を用いてコラゲナーゼ（本品を製造する過程のうち、骨格筋芽細胞分離工程で使用）を製造する際には、本原料を添加した増菌培地を培養槽内で高圧蒸気滅菌処理（121℃、60分）した後に細菌培養を開始する。この高圧蒸気滅菌条件は、厚生労働省通知「生物由来原料基準の運用について」別添1において「ウイルス不活化の検証がなされた加熱条件」として例示されているものより過酷な条件であり、ウイルス安全性は十分確保されていると考える。 |
| 1. 動物由来原料等についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。ただし、医薬品等の材料の由来となるものであって、使用実績があり、特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産されるものを除く。
 | すべて適合する。ア～エの記録（写本又は電子ファイルの場合を含む）は、すべて相談者の施設において「本原料を用いて製造されたコラゲナーゼ」の受入時から最低●年間保存する旨「〇〇標準手順書」において規定している。 |
| ア 動物由来原料等を作製した機関名 | ア AB社 |
| イ 動物由来原料等を作製した年月日 | イ 供給元での出荷判定日：20XX年XX月XX日 |
| ウ 動物由来原料等の検査等の結果 | ウ 分析証明書（CoA）、原産地証明書（CoO） |
| エ 動物由来原料等のロットの番号 | エ 本原料：XXX-XXXX当該ロットを用いて製造されたコラゲナーゼ（骨格筋芽細胞分離用）：YYY-YYYY |
| 1. 生物由来製品に指定された製品以外の医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器については、(2)から(4)までの規定を適用しないものとする。
 | 該当しない。 |

## 製造方法

### 骨格筋の採取

|  |
| --- |
| 同種（他家）の細胞や組織を原材料として用いる場合は、生物由来原料基準 ヒト由来原料総則「1. ヒト細胞組織原料基準」に従って、ドナースクリーニングを実施し、十分な適格性を有することを確認する必要があります。すなわち、問診、検診、検査等により、細菌、真菌、ウイルス等の感染が否定されていることや、提供を受ける際にドナーに対して文書による適切な説明を行い、文書により同意を得ることなどが必要となります。 |

契約を結んだ医療機関において、表 16の条件を満たす健康成人（ドナー）の大腿部等から、局所麻酔又は全身麻酔下で骨格筋（約10 g）を採取する。採取した骨格筋は生理食塩液で洗浄後、組織輸送液（100 U/mLペニシリン、0.1 mg/mLストレプトマイシン及び0.25 μg/mLアムホテリシンB加UW液）に十分浸漬した状態で施栓し、細胞加工施設に輸送する（輸送温度15～25℃）。

表 16：ドナー選択基準

|  |
| --- |
| 1. 20歳以上60歳以下の者
2. 本人による書面での同意が得られる者
3. 問診等により以下の疾患に罹患していないことが確認できる者

梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症、敗血症及びその疑い、悪性腫瘍、重篤な代謝及び内分泌疾患、膠原病及び血液疾患、肝疾患、伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の認知症1. 血液検査により以下のウイルス感染を否定できる者（ウインドウピリオドを踏まえての再検査を含む）

B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、ヒトT細胞白血病ウイルス、ヒトパルボウイルスB19、SARS-CoV-21. 骨格筋の採取時に使用する局所麻酔薬又は全身麻酔薬に対してアナフィラキシー等の過敏症の既往歴がない者
 |

### 細胞加工施設

前項の骨格筋の受入から本品の包装・出荷までは、以下の細胞加工施設（CPC）にて実施する。

〇〇株式会社　△△研究所　試作棟（GCTP適合）

なお、治験製品の製造は、同施設において、製造規模を拡大して実施する計画である。また、治験製品を実際に治験に供する前には、製造規模拡大前に製造された本品と一貫した品質を有していることを確認する。

### 骨格筋芽細胞の分離

医療機関から送付された骨格筋は、受入試験（〇〇試験、〇〇試験、…）を実施した後、骨格筋に付着している脂肪、血管等を除去する。骨格筋を生理食塩液で洗浄後、2 mg/mLコラゲナーゼ溶液（2mg/mL コラゲナーゼ加10% FBS－DMEM）● mLに浸漬して細切する。そのまま37℃、●分間で処理後、低速遠心により上清と沈殿を分離する。………して骨格筋芽細胞（図 5参照）を得る。

|  |
| --- |
| 分離したヒト骨格筋芽細胞の位相差顕微鏡写真 |

図 5：ヒト骨格筋芽細胞（シードセル）の位相差顕微鏡写真

倍率：●倍

### セルバンクの作製

|  |
| --- |
| 商用製品においても治験製品と共通のセルバンクを利用することを計画している場合には、セルバンク（MCB、WCB）の作製工程及びセルバンクの保管はGCTP適合施設で実施することが望ましい。また、セルバンクを更新する場合は、更新頻度と方法についても資料に含めるようにしてください。 |

前項で得られた骨格筋芽細胞を10% FBS－DMEMで拡大培養を繰り返し、最終的に回収した細胞を10% FBS－DMEMに懸濁して分注することによりマスターセルバンク（MCB）を作製する。MCBは液体窒素気相下で保管する。

さらに、MCB（1本）を解凍し、MCB作製時と同一の手順によりワーキングセルバンク（WCB）を作製する。WCBは液体窒素気相下で保管する。

### セルバンクの管理試験

#### MCBの管理試験

MCBの管理試験としてMCB作製時（凍結保管前）に実施する試験項目、試験方法及び判定基準並びに実測値（ロット番号XXX-XXXX）を表 17に示す。

表 17：MCBの管理試験

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 試験項目 | 試験方法 | 判定基準 | 実測値（ロット番号XXX-XXXX） |
| 確認試験（細胞由来） | アイソザイム分析（電気泳動法） | ヒト由来細胞 | ヒト由来細胞 |
| 生細胞率 | 検鏡法 | 〇%以上 | △% |
| ……… | ……… | ……… | ……… |
| 無菌試験 | JP18（直接法） | 陰性 | 陰性 |
| マイコプラズマ否定試験 | JP18参考情報（NAT） | 陰性 | 陰性 |
| エンドトキシン試験 | JP18（カイネティック－比濁法） | 〇 EU/mL未満 | 〇 EU/mL未満 |
| ウイルス試験 |
| 迷入ウイルス | *In vitro*アッセイ（MRC-5細胞、Vero細胞、CHO細胞） | 陰性 | 陰性 |
| 迷入ウイルス | *In vivo*アッセイ（成熟マウス、乳飲みマウス、ニワトリ卵） | 陰性 | 陰性 |
| レトロウイルス（様）粒子 | 透過型電子顕微鏡 | 陰性 | 陰性 |
| 逆転写酵素 | 逆転写酵素活性測定 | 陰性 | 陰性 |
| ウシウイルス | *In vitro*アッセイ（ウシ鼻甲介細胞又はVero細胞） | 陰性 | 陰性 |
| ブタウイルス | *In vitro*アッセイ（Vero細胞） | 陰性 | 陰性 |
| HBV | NAT | 陰性 | 陰性 |
| HCV | NAT | 陰性 | 陰性 |
| HIV-1・2 | NAT | 陰性 | 陰性 |
| HTLV-1 | NAT | 陰性 | 陰性 |
| CMV | NAT | 陰性 | 陰性 |
| B19 | NAT | 陰性 | 陰性 |
| SARS-CoV-2 | NAT | 陰性 | 陰性 |
| ……… | ……… | ……… | ……… |

#### WCBの管理試験

WCBの管理試験としてWCB作製時（凍結保管前）に実施する試験項目、試験方法及び判定基準並びに実測値（ロット番号YYY-YYYY）を表 18に示す。

表 18：WCBの管理試験

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 試験項目 | 試験方法 | 判定基準 | 実測値（ロット番号YYY-YYYY） |
| 確認試験（細胞由来） | アイソザイム分析（電気泳動法） | ヒト由来細胞 | ヒト由来細胞 |
| 生細胞率 | 検鏡法 | 〇%以上 | △% |
| ……… | ……… | ……… | ……… |
| 無菌試験 | JP18（直接法） | 陰性 | 陰性 |
| マイコプラズマ否定試験 | JP18参考情報（NAT） | 陰性 | 陰性 |
| エンドトキシン試験 | JP18（カイネティック－比濁法） | 〇 EU/mL未満 | 〇 EU/mL未満 |
| ウイルス試験 |
| 迷入ウイルス | *In vitro*アッセイ（MRC-5細胞、Vero細胞、CHO細胞） | 陰性 | 陰性 |
| 迷入ウイルス | *In vivo*アッセイ（成熟マウス、乳飲みマウス、ニワトリ卵） | 陰性 | 陰性 |
| ……… | ……… | ……… | ……… |

### CPCにおけるセルバンク作製工程の概略（骨格筋～WCB）

CPCで受け入れた骨格筋からヒト骨格筋芽細胞（シードセル）を経てMCB及びWCBを作製するまでの工程の概略を図 6に示す。





図 6：MCB及びWCB作製工程の概略

組織輸送液：100 U/mL ペニシリン、0.1 mg/mL ストレプトマイシン及び 0.25 μg/mL アムホテリシンB 加 UW液

2 mg/mL コラゲナーゼ溶液：2 mg/mL コラゲナーゼ加 10% FBS－DMEM

培地：10% FBS－DMEM

### 本品製造工程の概略（WCB～本品（包装品））

WCB（1本）からの本品の製造工程の概略を図 7に示す。



図 7：本品製造工程の概略

## 工程内管理試験

前項に示した本品製造工程（WCB～本品（包装品））中で実施する工程内管理試験を表 19に、本品製造時の実測値を表 20に示す。

表 19：本品製造工程で実施する工程内管理試験

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 工程 | 試験項目 | 試験検体 | 試験方法 | 判定基準 |
| WCB（解凍） | 生細胞率 | WCB（解凍後） | 検鏡法 | 〇%以上 |
| 拡大培養① | 細胞増殖能 | 培養中の細胞 | 目視（75%コンフルエントに達するまでの期間） | 〇日以内 |
| トリプシン処理 | － | － | － | － |
| 拡大培養② | 生細胞率 | 培養開始前の細胞懸濁液 | 検鏡法 | 〇%以上 |
| 細胞増殖能 | 培養中の細胞 | 目視（75%コンフルエントに達するまでの期間） | 〇日以内 |
| 無菌試験（微生物迅速試験法） | 初回培地交換直前の培養上清（● mL） | JP18参考情報（微生物迅速試験法） | 試験検体を試験用培地（●●及び■■）にそれぞれ均等に接種後、それぞれ●℃及び■℃で7日間培養し、菌の発育に伴うCO2濃度を測定する。試験の結果、菌の発育を認めない時はこの試験に適合とする。 |
| 細胞シート回収 | シート剥離時間（20℃） | 剥離中のシート | 目視 | 〇分以内 |
| 包装 | － | － | － | － |

表 20：本品製造工程で実施する工程内管理試験（実測値）

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 工程 | 試験項目 | 判定基準 | 実測値（下段：製品ロット番号） |
| XXX-XXXX | YYY-YYYY | ZZZ-ZZZZ |
| WCB（解凍） | 生細胞率 | 〇%以上 | ……… | ……… | ……… |
| 拡大培養① | 細胞増殖能 | 〇日以内 | ……… | ……… | ……… |
| 拡大培養② | 生細胞率 | 〇%以上 | ……… | ……… | ……… |
| 細胞増殖能 | 〇日以内 | ……… | ……… | ……… |
| 無菌試験（微生物迅速試験法） | 試験検体を試験用培地（●●及び■■）にそれぞれ均等に接種後、それぞれ●℃及び■℃で7日間培養し、菌の発育に伴うCO2濃度を測定する。試験の結果、菌の発育を認めない時はこの試験に適合とする。 | ……… | ……… | ……… |
| 細胞シート回収 | シート剥離時間（20℃） | 〇分以内 | ……… | ……… | ……… |

## 規格及び試験方法

|  |
| --- |
| 本品の出荷規格としての無菌性試験の結果が出荷時点では間に合わない場合などは、実施される無菌性保証について説明してください。規格及び試験方法に関する記載をはじめ、単位、用語、試薬・試液の名称・定義等はJP18（参考情報を含む）に従うよう留意してください。また、規格及び試験方法に係る文章の書きぶりもJP18の医薬品各条等の書きぶりを極力参考にしてください。 |

### 本品（ABC-123）の規格及び試験方法の概略

本品（ABC-123）の規格及び試験方法の一覧を表 21に示す。これらの試験は、すべて製造施設で実施する。

表 21：本品（ABC-123）の規格及び試験方法

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 試験項目 | 試験方法 | 試験検体 | 規格値／判定基準 |
| 外観 | 目視 | 本品 | ……… |
| 含量（細胞数） | 検鏡法 | 試験用として、本品から別途調製した細胞懸濁液 | 5×107個/枚以上 |
| 生細胞率 | 検鏡法 | 同上 | ●%以上 |
| 確認試験 | フローサイトメトリー法 | 同上 | ……… |
| 細胞純度 | フローサイトメトリー法 | 同上 | CD〇陽性かつCD△陰性細胞が〇%以上 |
| 〇（液性因子）分泌 | ELISA | 同上 | 〇の産生が確認できる（● ng/mL以上） |
| 無菌試験 | JP18（直接法）。ただし、本品出荷の可否は、WCBからの拡大培養②工程の工程内管理試験として実施する無菌試験（微生物迅速試験法）の結果をもって判断する。 | 培養終了時の培養上清（● mL以上） | 陰性（結果は出荷・患者移植後に判明）＊ |
| マイコプラズマ否定試験 | JP18参考情報（NAT） | 同上（● mL以上） | 陰性（検出限界：10 CFU/mL） |
| エンドトキシン試験 | JP18（カイネティック－比濁法） | 同上（● mL以上） | 〇 EU/枚未満 |
| ……… | ……… | ……… | ……… |

* + 結果が出荷・患者移植後に判明する場合は、製品試験とは別に出荷判定時の試験の設定が必要となります。例えば、製造工程上流の無菌試験の結果を用いるならその旨も記載が必要です。（例：●●工程後の検体を用いた無菌試験にて陰性）また、移植後に陽性が発覚した場合の対応も事前に定めておくことが必要です。

### 本品（ABC-123）の規格及び試験方法

#### 測定に用いた本品（ABC-123）のロット

本品（ABC-123）に関して、規格及び試験方法並びに安定性の評価に使用した各ロットについて、表 22に示す。

表 22：規格及び試験方法並びに安定性の評価に用いたロット

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ロット番号 | 製造年月日 | 製造所 | バッチサイズ | GCTP対応 | 用途 |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

#### 外観

|  |
| --- |
| ………（具体的な試験方法、規格値／判定基準、必要に応じて試験で使用する試薬・試液の定義を枠内に記載します。以下同じ） |

【規格試験として設定した目的】………

【実測値】………（可能であれば3ロット以上の実測値を表形式で示してください）

【規格値／判定基準の設定根拠】………（実測値などに基づき設定根拠を説明してください）

#### 含量（細胞数）

|  |
| --- |
| ……… |

【規格試験として設定した目的】………

【実測値】………

【規格値／判定基準の設定根拠】………

#### 生細胞率

|  |
| --- |
| ……… |

【規格試験として設定した目的】………

【実測値】………

【規格値／判定基準の設定根拠】………

#### 確認試験

|  |
| --- |
| ……… |

【規格試験として設定した目的】………

【実測値】………

【規格値／判定基準の設定根拠】………

#### 細胞純度

|  |
| --- |
| ……… |

【規格試験として設定した目的】………

【実測値】………

【規格値／判定基準の設定根拠】………

#### 〇（液性因子）分泌

|  |
| --- |
| ……… |

【規格試験として設定した目的】………

【実測値】………

【規格値／判定基準の設定根拠】………

#### 無菌試験

|  |
| --- |
| ＜無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験等に関する留意事項＞製品のエンドトキシン試験や感染性物質（細菌、真菌、ウイルス等）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（最終製品、工程由来サンプル、細胞、培養上清等）、試験検体量（液量等）、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）を説明してください。例えば、出荷までに無菌試験の結果を取得できない場合は、その代替法として迅速試験法の使用可能性・適用可能性について説明すること、また出荷までに無菌試験の結果を取得できない場合、出荷における無菌性の担保をどの試験で行うかを明記してください。試験の組み合わせや、操作による汚染の可能性、容器の欠陥の可能性などを、ロット毎の管理と事前の評価とを総合的に勘案した無菌性保証の仕方の適切性について、説明してください。 |

|  |
| --- |
| ……… |

【規格試験として設定した目的】………

【実測値】………

【規格値／判定基準の設定根拠】………

#### マイコプラズマ否定試験

|  |
| --- |
| ……… |

【規格試験として設定した目的】………

【実測値】………

【規格値／判定基準の設定根拠】………

#### エンドトキシン試験

|  |
| --- |
| ……… |

【規格試験として設定した目的】………

【実測値】………

【規格値／判定基準の設定根拠】………

### 規格として設定しなかった試験項目

|  |
| --- |
| 本品（ABC-123）の規格及び試験方法として設定しなかった特性解析試験（本品（ABC-123）に限らず、シードセルや中間製品を対象に実施したものも含みます）について、試験ごとに項立てしながら、試験方法の概略、試験結果やそれに対する考察、並びに規格及び試験方法に設定しなかった理由をそれぞれ記載してください。 |

### 非細胞成分の安全性評価

|  |
| --- |
| 製品に含まれる非細胞成分（副成分、一部の副構成体）の安全性については、可能な限り理化学的手法によって安全性を評価することが適切です。非細胞成分の含有量と臨床の用法・用量を踏まえ、既存情報から評価してください。評価できない場合は、最終製品又は個々の成分で試験実施が必要な場合があります。また、製品構成にスキャフォールド等を有する場合は、医療機器のガイドライン等に準じて評価することが求められる場合があります。 |

本品1製品は、構成細胞であるヒト（同種）骨格筋由来細胞シート1枚の他に、副成分として保存液（10% FBS－DMEM）を約● mL（専用容器に本品を実際に充填した際の実測値に基づき記載）含有する。本品5枚を人体に適用した際の各副成分の安全性について、以下に考察する。

#### DMEM

DMEMは完全合成培地であり、その組成を表 23に示す。

表 23：DMEMの組成

|  |  |
| --- | --- |
| 成分名 | 濃度 |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

本品は使用時に保存液を除去し（残存液量は約● mL；実測値に基づき記載）、その後、生理食塩液● mLで3回洗浄されることから、この操作によるDMEMの希釈倍率は単純計算では約●倍と算出され、それに従って、本品5枚の単回移植に伴い体内へ移入されるDMEMの液量は合計● μLと見積もられる。

表 23に示した組成を踏まえても、この量のDMEMが生体に悪影響を及ぼすことは考え難い。

#### FBS

本品の製造に用いるFBSは生物由来原料基準に適合している。また、前項に記載したとおり、本品使用時の洗浄操作（3回）による希釈倍率が約●倍であることから、本品5枚の単回移植に伴い体内へ移入されるFBSの液量は合計● nLと見積もられる。

FBS中のウシ血清アルブミン濃度は一般的に約2.5～4.5 mg/mLとされていることから、FBS● mLはウシ血清アルブミン量に換算すると約●～● ngに相当し、実際に最終洗浄液（3ロット）に含まれるウシ血清アルブミンをELISA（検出限界：● ng/mL）により定量した結果も●～● ngの範囲であった。

2013年にWHOではワクチンに残留するウシ血清アルブミンの許容残留量として1回接種量あたり50 ng（精製バルクで測定）を推奨したことからも、本品適用時に残留するウシ血清アルブミンもしくはFBSの量は、安全性上、許容範囲内と考える。

ただし、FBSによるアナフィラキシー等の過敏症の発現の可能性を考慮して、今後実施する医師主導治験においては、ウシ成分によるこれらの既往歴がある者を被験者から除外するとともに、同意説明文書においても「FBSを保存液に含有する旨」及び「本品の製造工程においてFBSを使用している旨」の注意喚起を十分に実施する計画である。

#### IGF-1

本品の製造に用いるIGF-1は医薬品（〇〇注射用）であり、最終製品に残存する濃度は〇 ng/mLとなる。これは臨床検査におけるIGF-1の血清濃度（年齢や性別で変動するが）である〇〇～〇〇〇 ng/mLの基準値以下に留まっていることから、安全性上、許容範囲内と考える。

### 製造工程由来不純物の安全性評価

|  |
| --- |
| 不純物は可能な限り除去することが原則です。製造工程で用いる原材料の構成成分については、可能な限り製造元から情報を入手し、非細胞・組織成分、製造工程由来不純物等について、最終製品での残存量（実測値がない場合には推定残存量）及び臨床での用法・用量を踏まえ、ヒトでの推定曝露量を前項及び本項で提示してください（副成分についても同様）。そのうえで開発製品の毒性試験成績（無毒性量（NOAEL）、推定最小薬理作用量（MABEL）等）、既知の臨床使用成績、公開データベース、公表論文等から、安全性を評価してください。また、毒性学的懸念の閾値（TTC：Threshold of Toxicological Concern）や、一生涯よりも短い期間の曝露（LTL：Less than Lifetime Exposure）に関する許容摂取量を判断に利用することも可能です（ICH-M7を参照）。局所投与される製品においては、全身に対する安全性評価に加え、投与局所に対する安全性を説明してください。 |

本品に残留するおそれのある製造工程由来不純物のうち、安全性面から望ましくない物質として、医療機関にて採取した骨格筋を細胞加工施設に輸送する際に使用される組織輸送液中の抗生物質（ペニシリン、ストレプトマイシン及びアムホテリシンB）が特定された。

これらの製造工程由来不純物の推定残留量及び安全性について、以下に示す。

#### 抗生物質（ペニシリン、ストレプトマイシン及びアムホテリシンB）

医療機関にて採取した骨格筋を細胞加工施設に輸送する際に使用する組織輸送液には、ペニシリン（100 U/mL）、ストレプトマイシン（100 μg/mL）及びアムホデテリシンB（0.25 μg/mL）の3種の抗生物質が含まれているが、この工程は本品製造の出発原料であるWCBの作製よりもさらに上流であり、これ以降の工程では抗生物質が一切用いられていないこと、及び本品の臨床使用時にも生理食塩液による3回の洗浄操作が行われることを踏まえると、これら抗生物質が臨床使用時の本品に残留するとは考えられず、これら抗生物質の残留によるリスクは無視して差し支えないと考える。

ただし、これら抗生物質によるアナフィラキシー等の過敏症の発現の可能性を考慮して、今後実施する医師主導治験では、同意説明文書において「本品の製造工程の上流において抗生物質（ペニシリン、ストレプトマイシン及びアムホテリシンB）を使用している旨」の注意喚起を実施する計画である。

### 副成分の規格及び試験方法及び安定性の概略

#### DMEM

保存液を構成するDMEMの規格及び試験方法は、供給元の分析証明書の記載を参考にして、表 24のとおり設定した。

表 24：DMEMの規格及び試験方法

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 試験項目 | 試験方法 | 試験検体 | 規格値／判定基準 |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

#### FBS

保存液を構成するFBSの規格及び試験方法は、供給元の分析証明書の記載を参考にして、表 25のとおり設定した。

表 25：FBSの規格及び試験方法

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 試験項目 | 試験方法 | 試験検体 | 規格値／判定基準 |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

#### 保存液の安定性

………（本品（包装品）に含まれる保存液の安定性について記載してください）

## 安定性

### 長期保存試験

製造直後の本品3ロットを、それぞれ保存液とともに専用容器に格納し、20±5℃の温度条件で72時間保存した結果、表 26、表 27及び表 28のとおり、本品の外観、生細胞率、細胞純度、〇（液性因子）分泌、無菌試験の結果に明確な変化はみられず、いずれも規格範囲内であったことから、本品の貯蔵方法を「15～25℃」、有効期間を「出荷時から48時間以内」と設定した。

表 26：長期保存試験（20±5℃）（ロット番号：XXX-XXXX）

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 測定項目 | 判定基準 | 0時間 | 24時間 | 48時間 | 72時間 |
| 外観 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |
| 生細胞率 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |
| 細胞純度 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |
| 〇（液性因子）分泌 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |
| 無菌試験 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |

表 27：長期保存試験（20±5℃）（ロット番号：YYY-YYYY）

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 測定項目 | 判定基準 | 0時間 | 24時間 | 48時間 | 72時間 |
| 外観 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |
| 生細胞率 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |
| 細胞純度 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |
| 〇（液性因子）分泌 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |
| 無菌試験 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |

表 28：長期保存試験（20±5℃）（ロット番号：ZZZ-ZZZZ）

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 測定項目 | 判定基準 | 0時間 | 24時間 | 48時間 | 72時間 |
| 外観 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |
| 生細胞率 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |
| 細胞純度 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |
| 〇（液性因子）分泌 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |
| 無菌試験 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |

### 輸送時安定性試験

輸送時安定性試験として、製造直後の本品2ロットずつを、それぞれ保存液とともに専用容器に格納し、20℃（±5℃）の温度条件を保ちながら陸路又は空路で約500 km輸送（陸路では約12時間、空路では約6時間所要）した場合にも、表 29及び表 30のとおり、本品の外観、生細胞率、細胞純度、〇（液性因子）分泌、無菌試験に明確な変化はみられず、いずれも規格範囲内であった。

表 29：輸送時安定性試験（陸路500 km輸送）

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 測定項目 | 判定基準 | ロット番号：AAA-AAAA | ロット番号：BBB-BBBB |
| 輸送前 | 輸送後 | 輸送前 | 輸送後 |
| 外観 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |
| 生細胞率 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |
| 細胞純度 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |
| 〇（液性因子）分泌 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |
| 無菌試験 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |

表 30：輸送時安定性試験（空路500 km輸送）

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 測定項目 | 判定基準 | ロット番号：CCC-CCCC | ロット番号：DDD-DDDD |
| 輸送前 | 輸送後 | 輸送前 | 輸送後 |
| 外観 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |
| 生細胞率 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |
| 細胞純度 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |
| 〇（液性因子）分泌 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |
| 無菌試験 | ……… | ……… | ……… | ……… | ……… |

## 特性解析等

### ロット分析

|  |
| --- |
| これまでに製造した製品ロットのうち、特性解析試験、規格及び試験方法、安定性試験、効力又は性能を裏付ける試験、非臨床安全性試験等の非臨床試験に用いられた各ロットの実測値（規格及び試験方法に設定されている試験項目の実測値を主として）を、ロットの説明（8.4.2.1項を参照）をした上で、一覧表形式で示してください。また、治験製品（又はその試作製造品）の製造も完了していれば、それらのロットの実測値も併せて示してください。 |

### 製造方法の変更履歴及び当該変更に伴う製品の品質の一貫性に対する評価

|  |
| --- |
| 非臨床試験に供したロットの製造時から現在ないしは治験製品ロットの製造時までに実施された（又は実施の計画がある）製造方法の具体的な変更内容の履歴を一覧にして示してください（製造所や製造設備の変更も含みます）。種々の非臨床試験で示された製品の有効性や安全性が、その後の製法変更を経た治験製品ロットにおいてもそのまま維持されていると期待できるか否か、という観点から、実際に得られている実測値・データに可能な限り基づきながら、これらの製法変更が治験製品ロットの重要品質特性（規格試験項目、特性解析項目等）、ひいては臨床的な有効性や安全性に影響を与えることはないと考える根拠、すなわち製法が異なるロット間で一貫した品質を有しているとする評価結果を説明してください。 |

### 特性解析試験成績に関する総合的考察

|  |
| --- |
| 特性解析試験の成績については、8.4.2項や8.4.3項でも試験ごとに個別に記載されますが、本項では、これらの特性解析試験や効力又は性能を裏付ける試験、非臨床安全性試験等の非臨床試験の成績を総合的に踏まえながら、開発製品の特性を詳細に解析・評価した結果を記載してください。本ひな型で開発製品の例としている「ヒト（同種）骨格筋由来細胞シート」のケースでは、以下のような着眼点が挙げられるかも知れません。骨格筋から分離した「骨格筋芽細胞」中の目的外細胞（例：サテライト細胞）の含有率が開発製品の臨床的有効性・安全性に及ぼす影響に関する評価結果、細胞シートの構造（特に内部構造）に対する物理学的又は組織学的観点からの評価結果、作用機序や電気生理学的反応についての心筋との異同に対する生物学的観点からの評価結果。 |

# 相談事項の詳細な内容

|  |
| --- |
| 相談項目に関する相談者の見解（必須）及びその根拠などを記載します。わかっていることや実施済の試験結果だけではなく、未実施の試験や今後の検討課題と想定している事項等についても、必要に応じて記載します。 |

## 相談事項（1）

|  |
| --- |
| （1） 本品製造に使用する原材料の生物由来原料基準への適合性について本品は、いくつかの原料等に生物由来原料を含んでいるが、当該原料等はいずれも、ウイルス試験やウイルスクリアランス試験の結果等も踏まえ、生物由来原料基準に適合していると相談者は考える。当該原料等の生物由来原料基準への適合性について、機構のご意見を伺いたい。 |

セルバンク作製以前の工程も含め、本品製造に使用する生物由来原料を表 31に再掲します。

表 31：生物由来原料一覧（表 7の再掲）

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 生物由来原料名 | 由来 | 該当する生物由来原料基準 |
| コラゲナーゼ\* | 細菌（*Clostridium histolyticum*） | 動物由来原料基準（ペプトン（ブタ心臓由来）が該当） |
| ウシ胎児血清（FBS） | ウシ血液 | 反芻動物由来原料基準、動物由来原料基準 |
| ヒト骨格筋芽細胞 | ヒト（同種）骨格筋 | ヒト細胞組織原料基準 |
| トリプシン | ウシ膵臓 | 反芻動物由来原料基準、動物由来原料基準 |

\* 当該原料の製造工程でペプトン（ブタ心臓由来）を使用

これら生物由来原料の該当する生物由来原料基準への対応状況は、8.1.3項（表 8～表 15）に示しました。

## 相談事項（2）

|  |
| --- |
| （2） 治験製品の工程内管理試験及び規格試験の適切性について本品の製造に使用するヒト骨格筋芽細胞のMCBに対して、バンクの作製に使用された材料及び宿主に由来するウイルス汚染リスクを踏まえ、ウイルス試験を実施した結果、MCBのウイルス汚染のリスクが否定できたこと、及び本品の製造に使用する他の生物由来原料（MCB、WCB以外）についても各原料の供給元で適切なウイルス除去／不活化処理が実施されていることを確認したことの2点から、最終製品又は中間製品に対するウイルス試験を実施せずとも、治験製品のウイルス安全性は十分に確保されていると考える。また、今回設定した治験製品の規格及び試験方法（8.4.2項参照）並びに本品製造工程における工程内管理試験（8.3項参照）によって、治験製品の品質は十分確保されると考えるが、相談者の考えが適切か否か、適切でない場合どのような対応が必要か、機構のご意見を伺いたい。 |

MCBの管理試験としてMCB作製時（凍結保管前）に実施する試験項目、試験方法及び判定基準並びに実測値（ロット番号XXX-XXXX）を表 32に再掲します。

また、骨格筋の採取以降、本品の製造に使用する原材料のうち生物由来原料に関して、それらの各製造工程のウイルスクリアランス試験結果は、8.1.3項の表 11（FBS）、及び表 14（トリプシン）にそれぞれ示しました。

表 32：MCBの管理試験（表 17の再掲：ウイルス試験のみ抜粋）

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 試験項目 | 試験方法 | 判定基準 | 実測値（ロット番号XXX-XXXX） |
| ウイルス試験 |
| 迷入ウイルス | *In vitro*アッセイ（MRC-5細胞、Vero細胞、CHO細胞） | 陰性 | 陰性 |
| 迷入ウイルス | *In vivo*アッセイ（成熟マウス、乳飲みマウス、ニワトリ卵、モルモット） | 陰性 | 陰性 |
| レトロウイルス（様）粒子 | 透過型電子顕微鏡 | 陰性 | 陰性 |
| 逆転写酵素 | 逆転写酵素活性測定 | 陰性 | 陰性 |
| ウシウイルス | *In vitro*アッセイ（ウシ鼻甲介細胞又はVero細胞） | 陰性 | 陰性 |
| ブタウイルス | *In vitro*アッセイ（Vero細胞） | 陰性 | 陰性 |
| HBV | NAT | 陰性 | 陰性 |
| HCV | NAT | 陰性 | 陰性 |
| HIV-1・2 | NAT | 陰性 | 陰性 |
| HTLV-1 | NAT | 陰性 | 陰性 |
| CMV | NAT | 陰性 | 陰性 |
| B19 | NAT | 陰性 | 陰性 |
| SARS-CoV-2 | NAT | 陰性 | 陰性 |
| ……… | ……… | ……… | ……… |

##

## 本品（ABC-123）の製造工程の概略は図 7に、規格及び試験方法の一覧は8.4.1項の表 21に、本品製造工程で実施する工程内管理試験の一覧は8.3項の表 19に、それぞれ示しました。

## 相談事項（3）

|  |
| --- |
| （3） 治験製品の安定性について本品（ABC-123）の安定性に関する試験（8.5項参照）によって、治験製品の投与までの安定性は十分確保されると考えるが、相談者の考えが適切か否か、適切でない場合どのような対応が必要か、機構のご意見を伺いたい。 |

本品は出荷後、48時間以内に投与されることを想定し、長期保存試験及び輸送時の安定性試験を実施した。長期保存試験の結果は、8.5.1に、また輸送時の安定性試験の結果は8.5.2にそれぞれ示しました。

# 参考文献

|  |
| --- |
| 相談資料で用いた文献・資料の一覧を掲示し、当該文献・資料を相談資料に添付します（機構へ提出）。本文中での引用箇所には上付き文字で当該文献・資料の番号を示し、以下のリストに内部リンクを設定することが望ましいです。 |

1. Birnie DH, Tang AS. The Problem of non-response to cardiac resynchronization Therapy. Current Opinon in Cardiology. 2006 Jan;21(1):20-6