

細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の 確認申請書記載要領

目次

- 第1 一般的事項
- 第2 起源又は発見の経緯及び外国等における使用状況欄
 - 1 起源又は発見の経緯及び開発の経緯
 - 2 特徴及び有用性
 - 3 外国における使用状況
 - 4 国内における臨床研究の状況
- 第3 製造方法欄
 - 1 原材料及び製造関連物質
 - 2 製造工程
 - 3 加工した細胞の特性解析
 - 4 最終製品の形態、包装
 - 5 製造方法の恒常性及び妥当性
 - 6 製造方法の変更
 - 7 製造施設・設備の概要
 - 8 感染性物質の安全性評価
- 第4 最終製品の品質管理法欄
 - 1 規格及び試験方法
 - 2 試験方法のバリデーション
 - 3 規格及び試験方法の妥当性
 - 4 試験に用いた検体の分析結果
- 第5 細胞・組織加工医薬品等の安定性欄
- 第6 細胞・組織加工医薬品の非臨床安全性試験欄
- 第7 細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験欄
- 第8 細胞・組織加工医薬品等の体内動態欄
- 第9 臨床試験欄

第1 一般的事項

1 ヒト又は動物由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」という。）の確認申請書（以下「申請書」という。）は、品質及び安全性に関するデータ、開発過程における申請者側の考え方や判断根拠等についての的確に要約するものであり、以下の記載要領を参考に作成すること。ただし、本記載要領は、平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知「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」及び平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知「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」（以下「指針」という。）に基づいて、一般的に記載すべき事項をまとめたものであり、本記載要領に示した項目以外にも製品の品質及び安全性を説明するために必要な事項があれば、記載内容の追加、変更等を適宜行い、製品の特性に応じた適切な情報を記載すること。

なお、ヒト由来の他、動物由来の細胞・組織加工医薬品等であっても指針を参考に記載すること。

2 申請書をまとめるに当たって、以下の点に留意すること。

- (1) 用紙の大きさは日本工業規格A4とし、原則として両面印刷とすること。
- (2) 申請書の各欄の内容を「別紙のとおり」として別紙を添付する場合は、別紙に通し頁をつけ、別紙全体の前に目次を記載し、別紙毎にインデックス（タブ）を付けること。
- (3) 申請書に記載した事項の根拠となる試験報告書等は添付資料として、申請書で引用する文献その他の資料は参考資料として、提出すること。各資料には、資料番号をつけること。添付資料及び参考資料の最初に資料の一覧表を掲載し、適宜インデックスを付けること。
- (4) 妥当性及び根拠の説明に際しては、可能な限り具体的なデータ、数値等を示すこと。
- (5) 試験結果や調査結果等を記載した資料に基づく事実関係の説明と、申請者の考察ないし解釈とを明確に区別し、さらに資料に基づく説明は、添付資料又は参考資料の別を明確にし、該当する資料番号を引用すること。その際、必要に応

じて該当する頁数を記載する等により、添付資料又は参考資料の該当箇所を迅速かつ確実に参照できるよう工夫すること。

- (6) 必要な場合を除き、記載の重複は避け、参照すべき事項の記載箇所を明記するなどの方法を講ずること。
- (7) 適宜、図や表を用いて分かりやすく整理すること。図表にはタイトル及び番号をつけ、参考資料の文献等から引用する場合は資料番号及び掲載頁数を記載すること。図表については別紙の記載例を参考にすること。ただし、本記載例は記載方法の一例であり、製品に応じて適宜工夫して整理すること。
- (8) 略号一覧表を目次の次の頁に掲載すること。
- (9) 文献を引用する場合は、申請書の各欄の最後又は各別紙の末尾等に引用文献リストを記載すること。
- (10) 申請書を提出する際、別紙部分についてはそれらを保存した電子媒体も提出すること。

第2 起源又は発見の経緯及び外国等における使用状況欄

1 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

以下に挙げた事項について、適宜、文献等を引用して説明し、当該製品の開発に至った経緯を明らかにすること。

- 製品の概略
- 対象疾患及び予定する使用目的、効能又は効果
- 予想される用法及び用量又は使用方法の概略
- 対象疾患に関する知見（発症機序、病態、予後等）
- 対象疾患に対する現在の治療法の概略

既存の医薬品、医療機器又は治療法の概略、臨床成績、問題点等について説明すること。また、当該製品と類似の医薬品又は医療機器、治療法等があれば、その開発状況について可能な範囲で説明すること。

2 臨床使用における特徴及び有用性

以下に挙げた事項を考慮し、当該製品の臨床使用における特徴及び有用性について説明すること。

- 既存の治療法との比較
- 基礎試験成績等から見た特徴及び有用性の概略
- 対象疾患に対し有効であるとする理論的根拠
- 臨床使用にあたり安全であるとする理論的根拠
- 当該製品に考えられるリスクと期待されるベネフィットの概略

3 外国における使用状況

当該製品の外国における申請状況及び臨床使用状況（承認の有無、開発段階又は臨床研究の実施状況）を明らかにすること。当該製品に係る臨床試験が海外で実施されている場合には、その概要及び結果を説明すること。また、海外で使用されている類似の製品についての同様の情報があれば、当該製品との違い（原材料、製造方法、適用対象、適用方法等）を含めて、情報の入手可能な範囲で参考として示すこと。

4 国内における臨床研究等の状況

国内で類似の製品を用いた臨床研究又は治験が実施されている場合には、当該製品との違い（原材料、製造方法、適用対象、適用方法等）を含めて、その状況について文献等を引用するなど情報の入手可能な範囲で説明すること。

第3 製造方法欄

1 原材料及び製造関連物質

(1) 目的とする細胞・組織

指針第2章の第1の1を参考に必要な項目について説明すること。その際、生物由来原料基準への適合性や、ドナースクリーニング等も含めて説明すること（別紙記載例1参照）。

(2) 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質

指針第2章の第1の2を参考に、使用する原材料及び製造関連物質について一覧表にまとめて明らかにすること（別紙記載例2参照）。続いて、一覧表にあげた成分ごとに、必要に応じてその規格を明らかにすること（別紙記載例3参照）。

その際、以下の事項を考慮し説明すること。

① 指針第2章の第1の2(1)～(3)に該当する場合には、それぞれ該当する項目について明らかにするとともに、使用する原材料の使用目的をそれぞれ説明すること。

② ヒト又は動物に由来する原材料及び製造関連物質については、原材料等ごとの規格に以下のア～エを含めるとともに、オ及びカの内容について簡潔に記載することとし、根拠となるデータを添付すること。

ア ドナースクリーニング

イ 原材料等に対するウイルス否定試験等

ウ ウイルス不活化/除去工程

エ 受入検査(当該原材料の製造元等からの受入時に実施する試験検査)

オ 生物由来原料基準等への適合性(別紙記載例4参照)

カ ウイルス不活化/除去工程に関するウイルスクリアランス試験

(注) ウイルスクリアランス試験については一覧表にまとめた上で(別紙記載例5参照)、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タイターの一覧表及び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、平成12年2月22日付け医薬審発第329号医薬安全局審査管理課長通知「「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」を参考にする。

③ フィーダー細胞等を使用する場合は、細胞の起源、履歴(入手の経緯)、受入検査、セルバンクの製造方法、特性解析、規格及び試験方法並びに管理方法(保存中の安定性確認のために定期的実施する試験及び規格、セルバンクの更新基準)等についても記載すること。

また、3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する場合は、平成16年7月2日付医政研発第0702001号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知「「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針について」への適合性についても必要に応じて説明すること。

2 製造工程

(1) 製造工程の概略

当該製品の製造方法の概略を、原材料の受入検査から最終製品までの流れを把握できるような1ページから2ページのフローチャートで示すこと。フローチャート中には製造工程の管理についても簡潔に記載すること（別紙記載例6参照）。

(2) ロット構成の有無とロットの規定

製品がロットを構成するか否かを明らかにし、ロットを構成する場合には、ロットの内容について規定しておくこと。

(3) 各製造工程の製造方法

指針第2章の第2の2を参考に、製造方法の概略に記載したフローチャートで示した製造方法の各製造工程ごとにその詳細（プロセス・パラメーター、工程内管理試験等）をフローチャートも付けて記載すること（別紙記載例7参照）。

(4) 工程内管理試験の設定根拠

工程内管理試験の試験項目、試験方法、判定基準、試験が実施される工程を一覧表にまとめること（別紙記載例8参照）。その後、各工程ごとに工程内管理試験項目の設定根拠、試験方法の詳細、試験方法の妥当性（バリデーションの概略を含む）、判定基準の設定根拠、工程内管理試験の判定基準に適合しない場合の対応（廃棄、再処理等）を記載すること。

3 加工した細胞の特性解析

指針第2章の第2の3を参考に適切な指標について解析し、その結果を一覧表として示したうえで（別紙記載例9参照）、各指標についての試験結果に基づき、特性を説明すること。なお、加工した細胞の特性の他、最終製品に含まれる不純物について検討していれば、その内容も説明すること（別紙記載例10参照）。

4 最終製品の形態、包装

最終製品の形態、包装を明らかにし、最終製品の品質の確保を確認するために検討した内容を記載すること。必要かつ適切であれば、「第4 最終製品の品質管理欄」の試験結果を適宜引用すること。

5 製造方法の恒常性及び妥当性

指針第2章の第2の5を参考として、製造方法の恒常性を確認するために実施された試験の概略及びその結果について一覧表にまとめ（別紙記載例11参照）、その詳細を記載すること。

目的とする細胞・組織加工医薬品等の製造工程に、例えば、不純物の除去、病原体の不活化／除去を目的とした工程、細胞を分化させる工程、細胞純度を高める工程等があり、その工程の能力（不純物除去能、分化した細胞の割合や細胞純度の一定性等）を評価していれば、その概要についても本項にまとめること。

6 製造方法の変更

開発の過程において製造方法の変更が行われた場合であって、変更前の製造方法により製造された製品によるデータを確認申請に用いる場合は、指針第2章の第2の6を参考として、開発途中における製造方法の具体的な変更点、変更の理由、各製造方法による製品がどの試験に用いられたかを一覧表に記載し、さらに変更前後における製品の同等性／同質性について、具体的な検討項目及びその試験結果を示して説明すること。

7 製造施設・設備の概要

構造設備の面からの取り違え防止対策及びクロスコンタミネーション防止対策について説明すること。

8 感染性物質の安全性評価

ヒト又は動物由来の原材料及び製造関連物質について「1 原材料及び製造関連物質」に記載した内容及び「5 製造方法の恒常性及び妥当性」で示した製造工程の病原体の不活化／除去能力、製造中又は最終製品に対して実施するウイルスやマイコプラズマに対する否定試験の結果等を踏まえて、最終製品の感染性物質に対する安全性について総合的に説明すること。

第4 最終製品の品質管理欄

1 規格及び試験方法

指針第2章の第3の2を参考に適切な品質管理項目を設定して、試験項目、試験方法の概略、規格を一覧表にまとめること（別紙記載例12参照）。また、各試験方法について、その詳細を記載すること。

2 規格及び試験方法の妥当性

各試験項目の設定理由を説明し、必要に応じて「3 試験に用いた検体の分析結果」を引用しながら規格の設定根拠を説明するなどにより、設定した規格及び試験方法によって製品の品質・有効性・安全性が一定の範囲に管理可能であることを示すこと。また、試験法のバリデーション結果等を示すこと。特性解析では実施したが、規格として設定しなかった試験項目がある場合は、その理由を説明すること。

3 試験に用いた検体の分析結果

製造・品質関連試験、非臨床試験等に用いた製品の製造にかかる工程内管理試験及び規格試験の結果をロットごと（ロットを構成しない製品の場合は製造ごと）に一覧表に示すこと。製造年月日、製造方法の種類（開発中に製造方法が変更された場合）、製造所（異なる製造所で製造される場合）、用途（製品を用いて実施した試験の種類）等の情報を表中に記載すること（別紙記載例13参照）。

第5 細胞・組織加工医薬品等の安定性欄

指針第3章を参考に、当該製品及び重要な中間製品についての安定性に関して実施した試験の試験方法及び結果を示し、貯法、有効期限及びその妥当性について記載すること。凍結及び解凍操作が行われる場合は当該操作における安定性について確認した内容を記載すること。最終製品を運搬する場合はその運搬容器及び運搬手順等を明記し、その妥当性について必要に応じてデータを示して記載すること。また、中間製品を運搬する場合も同様に記載すること。

第6 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験欄

指針第4章を参考に、実施した試験名、試験の目的、試験系（使用する細胞、動物等）、適用方法、結果等を一覧表にまとめること（別紙記載例14参照）。さらに、各試験ごとに、試験方法の詳細、試験方法の選択根拠、試験系の妥当性、試験の結果、結果に対する考察を記載すること。また、ヒト由来製品の試験検体として動物由来細胞を用いて作成した製品等（以下「動物由来同等品」という。）を使用した場合は、検体の製造方法及び品質管理等を一覧表にまとめるとともに、ヒト由来製品との特性及び相違点等についてまとめ、動物由来同等品を使用することの妥当性について説明すること（別紙記載例15参照）。非細胞・組織成分又は製造工程に由来する不純物について一覧表にまとめるとともに、さらにそれぞれについて安全性に関する評価を根拠とともに記載すること（別紙記載例16参照）。

第7 細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験欄

指針第5章を参考に、実施した試験名、試験の目的、試験方法の概略、結果等を一覧表（別紙記載例17参照）にまとめること。さらに、各試験方法の詳細、試験方法の選択根拠、試験系の妥当性、試験の結果及び試験結果に対する考察を記載すること。

第8 細胞・組織加工医薬品等の体内動態欄

指針第6章を参考に、実施した試験名、試験の目的、試験方法の概略、結果等を一覧表（別紙記載例18参照）にまとめること。さらに、各試験方法の詳細、試験方法の選択根拠、試験系の妥当性、試験の結果及び試験結果に対する考察を記載すること。

第9 臨床試験欄

指針第7章1～5に掲げられた事項を明らかにするとともに、品質、非臨床試験結果等を踏まえて、臨床試験を行うことの妥当性を明らかにすること。なお、副作用、不具合等の可能性が考えられる場合にはその程度及び対策を説明すること。

記載例 1

第3 1 (1) 目的とする細胞・組織

表 人細胞組織製品原料基準への適合性

基準の内容	対応状況
(1) 人細胞組織製品（ヒトに由来する原料又は材料（血液及び血液から製造される成分を除く。）から構成される医薬品又は医療機器をいう。以下同じ。）の原料又は材料として用いる細胞及び組織については、採取するために必要な衛生管理を行うの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。	(1) 採取は医療機関の手術室において外科医が行う。詳細については〇〇に記載。
・・・	・・・
・・・	・・・

表 ドナースクリーニングの内容

検査対象	検体	検査方法	検査時期	備考
HOV	血清	〇〇法による〇 〇抗原の検出	組織採取を行う〇日前 及び〇日前	詳細な検査方法、感度、検査時期の適格性について等は〇〇に記載
HOV	血清	NAT 法による〇 〇の検出	組織採取を行う〇日前	詳細な検査方法、感度、検査時期の適格性について等は〇〇に記載
・・・	・・・	・・・	・・・	・・・

記載例 2

第3 1 (2) 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質の表

表 ○○細胞培養用培地の組成

成分名		分量	承認番号・規格等*1	供給元
○○基礎培地			製品名○○○ 規格は製造元規格による。 別紙規格○参照	(株) ○○
組成*2	アミノ酸○○	○○ g/L		
		
○○血清		○○%	規格は製造元規格によるほか、自 社で受け入れ試験を実施する。別 紙規格○参照	(株) ○○
○○増殖因子		○○ ng/L	規格は製造元規格による。別紙規 格○参照	(株) ○○
○○ (抗生物質)		○○ g/L	承認番号 xxxxxxxx 製品名○○ 別紙規格○参照	(株) ○○
...	

※1 各成分の品質管理、規格等については必要に応じて別紙規格等を設けて説明すること（記載例3を参照）。

※2 培地組成の記載については指針の第2章の第1の2 (1) ②イを参照すること。

記載例 3

第3 1 (2) 別紙規格 (その1)

別紙規格：〇〇 (動物由来製品)

製品名：〇〇

製造元：〇〇

動物種及び使用部位：〇〇由来〇〇

動物の原産国：〇〇

原料について：平成 15 年 5 月 20 日付け医薬審 医薬安 医薬監麻 医薬血発第 0520001 号医薬局審査管理課長 安全対策課長 監視指導・麻薬対策課長 血液対策課長通知「薬事法施行規則の一部改正等に伴う事務取扱い等について」別添 2 の記載例を参照すること。

表 製造元規格

検査項目	検査方法	判定基準	
外観試験	目視	異常がないこと	
無菌試験	〇〇法	菌の発育が認められないこと	
マイコプラズマ否定試験	〇〇法	否定されること	
ウイルス	〇〇ウイルス	〇〇検査法	否定されること
	〇〇ウイルス	〇〇に従う	否定されること

...	

表 受入規格

検査項目	検査方法	判定基準
〇〇試験	〇〇法	〇〇
...

※ 受入規格とは、確認申請品目の製造者が原材料等の受入時に実施する試験検査 (受入検査) とその判定基準に関する規格である。

生物由来原料基準への適合性：〇〇 (記載例 5 参照)

第3 1.(2) 別紙規格 (その2)

別紙規格：〇〇 (抗生物質)

製品名：〇〇

製造元：〇〇

承認番号：〇〇

動物由来成分を利用して製造されている場合は、動物種及び使用部位、動物の原産国等を記載すること。

表 製造元規格

検査項目	検査規格
pH	〇〇
浸透圧	〇〇
...	...

表 組成

成分	分量	規格	備考
〇〇塩	〇〇 g/L	〇〇薬局方	〇〇菌由来
...

記載例 4

第3 1 (2) 生物由来原料基準等への適合性 (その1)

〇〇血清に係る生物由来原料基準への適合性

表 動物由来原料基準への適合性

基準の内容	対応状況
・・・	・・・
(2) 原料について、動物の原産地、使用部位等を明らかにするとともに、細胞又は組織の入手方法について明らかにしなければならない。	(2) 〇〇産の〇〇に由来する。
・・・	・・・

(反芻動物由来の場合、上記に加えて)

表 反芻由来原料基準への適合性

基準の内容	対応状況
・・・	・・・
(3) 反芻動物に由来する原材料（乳を除く。）を医薬品等に用いる場合には当該反芻動物の原産国は次に掲げる国でなければならない。ただし、羊毛、ラノリン、並びに皮由来ゼラチン及びコラーゲンについては、この限りではない。また、乳を原料として用いる場合には当該反芻動物の原産国は、英国及びポルトガル以外の国でなければならない。 ア アルゼンチン、イ インド、ウ ウルグアイ、エ エルサルバドル、オ オーストラリア、カ ケニア、キ コスタリカ、ク コロンビア、ケ シンガポール、コ スワジランド、サ チリ、シ ナイジェリア、ス ナミビア、セ ニカアグラ、ソ ニューカレドニア、タ ニュージーランド、チ パキスタン、ツ パナマ、テ バヌアツ、ト パラグアイ、ナ ブラジル、ニ ボツワナ、ヌ モーリシャス	(3) 原産国は〇〇である。
・・・	・・・

第3 1 (2) 生物由来原料基準等への適合性 (その2)

動物細胞組織に係る生物由来原料基準への適合性

動物種及び使用部位：〇〇由来〇〇

表 動物細胞組織製品原料基準への適合性

基準の内容	対応状況
(1) 動物細胞組織製品（人以外の動物に由来する原料又は材料から構成される医薬品又は医療機器をいう。以下同じ。）の原材料となる細胞又は組織の採取に当たっては、採取の過程における病原微生物その他疾病の原因となるものの汚染を防ぐために必要な措置を講じなければならない。	(1) 採取に当たっては、〇〇、〇〇、・・・の対応を取る。詳細については〇〇に記載。（例3参照）
(2) ・・・	(2) ・・・
(3) 動物の生きた細胞又は組織を用いる場合にあっては、ウイルス感染リスクの検証を行わなければならない。	(3) 〇〇に対して、〇〇、〇〇、〇〇試験を実施した結果、陰性であった。詳細については〇〇に記載。（例3参照）
・・・	・・・

(3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する場合、上記に加えて)

表 平成16年7月2日付医政研発第0702001号への適合性

基準の内容	対応状況
・・・	・・・
4.1 マスターセルの品質管理 各移植実施施設は、マスターセルについて別添1に掲げる品質管理を実施し、病原体に感染していないことを確認すること。	4.1 下記の対応状況により病原体に感染していないことを確認。
別添1 3 (1) MRC-5(human diploid lung cells)、Vero(African green monkey kidney cells)等のインジケーター細胞に細胞溶解液を接種し、CPEの出現を観察する。さらに chicken、guinea pig、rhesus monkeyの赤血球の凝集試験、吸着試験を行う。	別添1 3 (1) 実施した結果、陰性であった。詳細については〇〇に記載。
・・・	・・・

※品目に応じて基準・指針を適切に選択すること。

記載例 5

第3 1 (2) ウイルスクリアランス試験

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

		モデルウイルス				詳細条件	
		〇〇ウイルス	・・	・・	・・	実製造	クリアランス試験
測定方法		感染性試験 TCID ₅₀ 検定法	* *	* *	* *		
検出感度		1 感染粒子	* *	* *	* *		
ウイルス不活化/除去工程	熱処理	>〇	* *	* *	* *	〇±△℃、 △時間	〇±△℃、 〇時間
	ナノフィルトレーション	>〇	* *	* *	* *	〇 nm、・・	〇 nm、・・
総クリアランス指数		>〇	* *	* *	* *		