

1 ヒト細胞由来天然型細胞外小胞 (EV) を利用した医薬品の品質確保に関するガイドライン 案

2

3

4 目次

5

6 1. はじめに..... 3

7 2. 適用範囲..... 3

8 3. EV 製剤の開発の経緯に関する説明..... 4

9 4. EV 製剤の品質管理戦略..... 4

10 4.1 管理戦略の概要..... 4

11 4.2 EV 原薬及び製剤の構成成分とそれに応じた管理戦略に関する考え方..... 5

12 5. EV 原薬・製剤の特性解析..... 6

13 5.1 構造・組成・物理的・化学的性質..... 7

14 5.1.1 構造・形態..... 7

15 5.1.2 組成..... 7

16 5.1.3 物理的・化学的性質..... 7

17 5.2 生物学的性質..... 8

18 5.3 免疫化学的性質..... 9

19 5.4 不純物..... 9

20 5.4.1 微粒子不純物..... 9

21 5.4.2 可溶性不純物..... 9

22 6. EV 原薬の品質管理..... 10

23 6.1 原材料の管理..... 10

24 6.1.1 セルバンクの構築と管理..... 10

25 6.1.2 細胞基材以外の原料の管理..... 11

26 6.2 製造工程管理..... 11

27 6.2.1 培養工程..... 12

28 6.2.2 精製工程..... 12

29 6.3 ウイルス等の混入汚染物質に関する安全性..... 12

30 6.4 プロセスバリデーション..... 13

31 6.5 規格及び試験方法..... 14

32 6.6 標準物質..... 15

33 6.7 安定性試験..... 15

34 7. EV 製剤の品質管理..... 15

35 7.1 製造工程管理..... 15

36	7.2 添加物 .....	16
37	7.3 規格及び試験方法 .....	16
38	7.4 標準物質 .....	16
39	7.5 安定性試験 .....	16
40	8. 製法変更時の同等性／同質性評価.....	16
41	参考文献 .....	18
42	関連するガイドライン .....	19
43		
44		
45		
46		
47	<通知の鑑または目次脚注>	
48		
49	本文書は、PMDA 科学委員会エクソソーム専門部会で作成された「エクソソームを含む細胞外	
50	小胞（EV）を利用した治療用製剤に関する報告書（2023年1月17日）」に示された考え方を引	
51	用し、関連する ICH ガイドライン等も参考に、AMED 規制調和・評価研究事業研究班での検討	
52	及び議論を経て、作成されたものである。	
53	<a href="https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/subcommittees/0017.html">https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/subcommittees/0017.html</a>	
54		
55		
56		

57 **1. はじめに**

58 細胞外小胞 (Extracellular Vesicles : EV) は、細胞から分泌される脂質二重膜構造を有する  
59 小胞であり、様々なタンパク質をはじめ microRNA (miRNA) や messenger RNA  
60 (mRNA) 等を内包し、他の細胞に機能性分子を送達することで、細胞間コミュニケーション  
61 ツールとして様々な生命現象及び疾患に関与するとされている。EV は、その産生経路又はサイ  
62 ズによって、エンドソームに由来する約 100nm の小胞エクソソーム (Exosome)、細胞膜に由来  
63 するマイクロサイズの小胞マイクロベシクル類 (Microvesicle または Ectosome) 及び死細胞の膜  
64 に由来するアポトーシス小体/小胞 (Apoptotic body) に分別できるとされ、これらの中でも機能  
65 性分子の送達等を担う EV を利用した治療用製剤の開発が進められてきた。

66

67 EV を利用した医薬品 (以下、EV 製剤という。) は、これまでに開発された医薬品とは異なる  
68 複雑な構造・組成を有し、脂質二重膜表面の分子や内包された分子等、複数の構成成分が薬物動  
69 態の制御や薬理作用に関わる可能性がある。また、細胞を用いて製造されることから、その品質  
70 特性は製造用細胞基材や製造工程の影響を大きく受ける。したがって、EV 製剤の有効性・安全  
71 性確保のためには、その製造工程と製品の特性の理解に基づき、適切な品質評価を行い、管理戦  
72 略を構築する必要がある (参考文献 1, 2)。

73

74 本文書は、EV 製剤の品質管理戦略の構築のために開発時に留意すべき事項を明らかにし、EV  
75 製剤の合理的な開発と品質確保を図ることを目的としており、承認申請時にも参考になる。EV  
76 製剤の品質確保には、本文書以外に、関連する他の通知やガイドラインの適用も受ける。本文書  
77 は作成時点での科学的な水準に基づいて作成しており、EV の分野における科学的進歩や経験の  
78 蓄積は日進月歩であることから、以下に示した評価に代わる新たな戦略や試験方法が開発されれ  
79 ば、それらを利用することも考えられる。

80

81 脚注 :

82 エクソソームの定義として細胞内小器官の一つであるエンドソームに由来することが重要である  
83 が、産生経路に関してはライブイメージング技術による放出の瞬間を捉えない限りは特定するこ  
84 とが困難なこともあり、現在、国際細胞外小胞学会では、エクソソームと限定した表記を推奨し  
85 ていない (参考文献 3)。

86

87 **2. 適用範囲**

88 本文書では、ヒト細胞の培養により製造される EV 製剤の品質確保に関する留意事項を示す。  
89 ヒト細胞として、初代培養細胞、初代培養細胞を不死化した細胞、株化細胞、遺伝子改変細胞を  
90 含み、特に限定しない。ただし、セルバンクを構築しない等、本文書で示す管理戦略を適用する  
91 ことが困難と考えられるヒト自己由来細胞は対象としない。

92 本文書は、EV に対し特定の分子の導入・除去等の意図的な改変を施していない天然型 EV を  
93 有効成分とする EV 製剤を対象とする。遺伝子の導入や遺伝子改変等により EV 製造に用いる細

94 胞を改変した場合であっても、EVに意図的な改変が施されていないEV製剤は、本文書の対象で  
95 ある。EV製剤の剤形や投与経路は、特に限定しない。改変型EV、すなわち、遺伝子組換え細胞  
96 を用いて製造される遺伝子組換え産物を含むEVや、薬理作用を担う成分を人工的に内包するこ  
97 とにより薬物送達を目的として用いられるEV等に関しては本文書の適用対象外であるが、構成  
98 要素となるEVの品質確保については本文書が参考になる。

99

100 医薬品としての開発を目的としない自由診療等で用いるEV製剤は本文書の適用対象外であ  
101 る。また、EV以外の培養上清中の成分を含めて有効成分とする製剤（培養上清抽出物）も本文  
102 書の適用対象外である。

103

### 104 3. EV製剤の開発の経緯に関する説明

105 EVは、エンドサイトーシス、マクロピノサイトーシス又は膜融合を介して、標的細胞に取り  
106 込まれると考えられている（参考文献4,5）。EVの薬理作用の発現には、標的細胞表面からの作  
107 用及び標的細胞内に移行することによる作用が考えられ、これらのいずれか又は両方が関わって  
108 いる可能性もある。これらの作用を発揮するEVは、脂質二重膜構造を有する小胞にタンパク質  
109 や核酸を内包し、小胞の表面にも産生細胞に由来する膜貫通型タンパク質等の様々な生体内成分  
110 を有している。

111 このようなEVの特徴を踏まえ、目的とする治療効果を得るために、承認申請時には、どのよ  
112 うな経緯で申請するEV製剤の開発に至ったのか、EV製剤の設計、製造工程及び品質管理に関  
113 する概要を説明する必要がある。その際、有効成分の本質的な特徴（由来、構造、構成成分、意  
114 図する活性等）、純度、力価、含量の定義（定量法）について明確に説明し、EV製剤の作用機  
115 序の解明の程度と、それに基づいて構築された管理戦略の妥当性の説明が必要である。

116

## 117 4. EV製剤の品質管理戦略

### 118 4.1 管理戦略の概要

119 EV製剤の品質管理戦略を構築する上では、EV製剤の有効性・安全性と、各品質特性が関連  
120 付けられている必要があり、そのためには、作用機序を明らかにして、薬理作用に関わる品質特  
121 性を明らかにしておくべきである（8. 製法変更時の同等性/同質性評価の項参照）。一般には、  
122 主な作用機序を反映したin vitro生物活性評価系を構築し、管理戦略の構築に活用すべきであ  
123 る。体内動態に関わる品質特性についても、可能な限り明らかにすることが望ましい。非臨床試  
124 験結果等から、EVの意図しない作用や安全性について知見が得られている場合には、それらに  
125 関連する品質特性の特定と、リスク低減のための管理戦略の構築が必要である。EV製剤では、  
126 精製工程でのウイルス不活化/除去が困難であることから、原材料のウイルス安全性の確保が重  
127 要となる（6.3 ウイルス等の混入汚染物質に関する安全性の項を参照）。また、製造工程由来不純  
128 物の残存又はEV中の核酸等によるがん原性のリスクに関する知見が不十分であることも考慮  
129 し、妥当と考えられる管理戦略の構築が求められる。

130

131 臨床試験開始に向けた開発初期段階では、安全性の観点から、不純物及びウイルス等混入汚染  
132 物質の管理、不死化細胞・株化細胞に由来する EV のがん原性リスクの評価が重要となる。ま  
133 た、有効性の観点からは、開発初期段階において、有効性に関連すると想定される品質特性につ  
134 いて、広範に品質特性解析を実施し、開発後期には作用機序の解明と、活性成分（EV の薬理作  
135 用発現に関わる分子）の特定ができるよう計画すべきである。開発後期以降においても、製品の  
136 開発全体を通じて安全性の管理は重要である。

137

138 ICH 品質ガイドラインに示される品質リスクマネジメントを活用した管理戦略構築では、意  
139 図する有効性・安全性を得るための製品品質の要約として目標製品品質プロファイル（QTPP：  
140 Quality Target Product Profile）を設定し、QTPP を目的としたリスクアセスメントを行う。意  
141 図した限度・範囲・分布内に収める必要がある重要品質特性（CQA：Critical Quality  
142 Attribute）が特定されれば、CQA への影響を考慮して、原材料及び製造工程の管理、並びに規  
143 格及び試験方法を含む管理戦略を構築することができる（ICH Q8、Q9、Q11 ガイドライン参  
144 照）。

145

146 QTPP のうち意図した効能効果を発揮するために必要な EV の特性として、製剤中の含量、保  
147 存安定性、剤形、投与経路等が想定される。EV 製剤中の有効成分の体内動態や薬理作用、安全  
148 性等を考慮すると、CQA として、生物活性、表面分子、内包分子、粒子径分布、電荷プロファ  
149 イル、不純物等が想定されるが、これらに限定されない。QTPP は管理戦略構築の目標となる点  
150 で重要であり、例えば、リスクアセスメントにより特定される CQA は、投与経路に応じて異な  
151 る場合がある。QTPP の設定や CQA の特性は必須事項ではないが、主として製造実績に基づい  
152 て管理戦略を構築する場合でも、試験項目の設定等において、科学とリスクに基づく考え方は重  
153 要である。

154

155 EV 製剤では、一般には、培養上清から精製された EV を原薬とし、製剤容器に充填されたも  
156 のを製剤とすることが考えられる。構築される管理戦略には、原材料の管理、製造工程の管理、  
157 原薬・製剤の規格及び試験方法が含まれる。EV 製剤は複雑な構造・組成を有し、その品質特性  
158 の全てを製剤の試験で評価することは困難であることから、構築される管理戦略の要素として、  
159 原材料及び製造工程の管理の重要性が高い。

160

#### 161 4.2 EV 原薬及び製剤の構成成分とそれに応じた管理戦略に関する考え方

162 EV は不均一な粒子集団であり、目的とする活性成分を含有する粒子と含有しない粒子が含ま  
163 れ得る。したがって、EV 原薬には、有効成分である EV が含まれる他、有効成分以外の EV、  
164 精製工程で除去されなかった微粒子不純物及び可溶性不純物の残存が考えられる。EV 原薬に含  
165 まれる微粒子のうち、活性成分を含み、意図する生物活性を示すものが真の有効成分と考えられ  
166 るが、EV の種類（EV 産生細胞における生成経路による分類や、表面分子や内包分子組成によ  
167 る分類等）を区別した不純物管理は、現在の技術では困難である。一方で、EV の不均一性を考

168 慮して、EV 粒子数あたりの活性成分の量、安全性及び有効性の観点で重要な品質特性のプロフ  
169 ファイル等を明らかにして管理することは有用である。

170

171 EV 原薬に含まれる有効成分は、意図した生物活性を有する EV である。また、有効成分であ  
172 る EV とは、予め規定した EV としての特性（粒子径、活性成分、指標成分（製造に用いる細胞  
173 の由来を示す分子、EV のマーカーとされる分子等）を有する等）を持つ微粒子である。製品品  
174 質に関する理解が進み、作用機序やそれを担う活性成分が明らかにされていることが望ましく、  
175 活性成分が特定されている場合は、当該活性成分を有することも有効成分の定義に含まれる。

176

177 活性成分として、EV 表面分子又は EV 内包分子が考えられるが、EV 表面分子については、  
178 個々の EV を識別した含有プロファイルの評価が可能である一方で、EV 内包分子については、  
179 現在の技術では個々の EV を識別した含有プロファイルの評価することは困難である。また、実  
180 際には複数の成分が活性成分として薬理作用等に関わっている可能性があり、単一の活性成分を  
181 指標とする品質管理に限界がある可能性もある。したがって、活性成分の特定の有無によらず、  
182 規格及び試験方法における生物活性試験の設定は必須である。活性成分が特定され、製品の理解  
183 が進んでいる場合は、活性成分に関する試験を組み合わせることで、EV の不均一性も考慮した  
184 品質管理が可能となる。活性成分が EV 表面の分子である場合には、有効成分である EV とそれ  
185 以外の EV を識別した管理も可能である。

186

187 また、必要であれば、有効性・安全性に影響を及ぼす可能性がある EV の物理化学的性質のプロ  
188 ファイル（例：粒子径分布、電荷、クロマトグラフィーパターン等）についても製造工程の管  
189 理、試験項目の設定等により、管理することが推奨される。

190

191 EV 製剤には、EV 原薬に含まれる各成分の他、添加された処方成分が含まれる。原薬及び製  
192 剤の製造工程や保存中の分解・変性、環境からの混入等により、EV のプロファイルの変化や新  
193 たな不純物が生じる可能性に注意が必要である。

194

## 195 5. EV 原薬・製剤の特性解析

196 EV 原薬・製剤は細胞を由来として製造されるバイオ医薬品の一種と考えられるため、その品  
197 質特性解析においては、ICH Q6B ガイドラインに記載される留意事項が参考になる。EV は不  
198 均一な粒子集団から構成されるため、粒子全体の平均特性値の評価に加え、粒子ごとの特性値の  
199 分布やばらつきを評価することがより重要と考えられる。単一粒子レベルの解像度で EV の不均  
200 一性を評価する手法は、EV 製剤の品質特性を理解する上で有用と考えられるため、そのような  
201 解析法を試験項目に組み込むことが望ましい。EV の分離・精製法はまだ十分に確立していない  
202 ため、精製後も残存する有効成分以外の物質の混入に十分注意する必要がある。以下に、EV 原  
203 薬の特性解析について述べるが、一般に、EV 製剤についても同様の特性解析が必要である。

204

205 **5.1 構造・組成・物理的・化学的性質**

206 **5.1.1 構造・形態**

207 EV の形態を有することを確認する。透過型電子顕微鏡（造影には負染色法又はクライオ電子  
208 顕微鏡解析を用いる）、原子間力顕微鏡等を用いることができる。

209

210 **5.1.2 組成**

211 分子組成、EV マーカー分子の陽性率、表面分子プロファイル等に関する解析が挙げられる。  
212 EV の表面や内部に存在するタンパク質、脂質、糖鎖、RNA、代謝物等の EV 関連分子の有無や  
213 定量的解析を行う。EV の体内動態や薬理作用に関わると考えられる分子については、当該分子  
214 の定量的な評価を行うことが推奨される。EV の組成解析には、主にウエスタンブロットや質量  
215 分析といった平均特性値を評価する解析手法が汎用される。フローサイトメトリーを用いること  
216 で、単一粒子レベルで様々な分子組成解析が可能になる。

217

218 **5.1.2.1 活性成分**

219 目的とする活性成分（miRNA、mRNA、タンパク質等）が特定されている場合は、活性成分  
220 の定性・定量解析を行う。

221

222 **5.1.2.2 指標成分**

223 EV マーカー分子として、テトラスパニン（CD9、CD63、CD81 等）、後期エンドソーム関連  
224 因子（Tsg101、Alix 等）等が一般的に知られている（参考文献 3, 6）。開発する製品の目的に  
225 応じた指標成分を特定し、評価に用いることが重要である。例えば、EV 産生細胞の由来を示す  
226 マーカーも指標成分として有用な場合がある（例：間葉系幹細胞のマーカーとして CD90 等）。  
227 これらの成分はウエスタンブロット等により検出することが可能であるが、これらの成分を全  
228 EV 粒子が共通して保持しているとは限らないことに注意が必要である。膜表面上のマーカー分  
229 子が指標成分として特定されている場合は、フローサイトメトリー等の手法を用いて当該成分の  
230 単一粒子レベルでの発現率評価を行い、各成分の陽性率を評価することにより、原薬中の EV の  
231 不均一性、ロット間での恒常性等をより詳細に評価することが可能になる。

232

233 **5.1.3 物理的・化学的性質**

234 粒子径、粒子数、表面電荷（ゼータ電位）の解析等が挙げられる。電子顕微鏡、原子間力顕微  
235 鏡等を用いる高解像度イメージングは、直接観察により粒子径を測定できるが、統計学的に十分  
236 な数のデータの取得が実質的に困難である。いずれの解析においても粒子は凝集せず、1つ1つ  
237 が分散された状態にあることが求められる。

238

239 **5.1.3.1 粒子径**

240 粒子径の評価には、動的光散乱法（DLS）、ナノ粒子追跡解析（NTA）、抵抗性パルスセンシ  
241 ング法、蛍光相関分光法（FCS）等が用いられる。DLS はサブミクロン領域の微小粒子の粒径

242 分布の評価に広く用いられる確立された手法であるが、多分散粒子では測定精度が低下する場合  
243 があることに注意する必要がある（参考文献 3, 7）。単一粒子分析法である NTA、抵抗パルス  
244 センシング法、FCS 等は、不均一な微小粒子の粒子径及び粒子数の解析に適しているとされる  
245 （参考文献 7）。粒径分布の測定値は、測定方法（原理）、装置（機種）によって差異が生じやす  
246 いことに留意する必要がある。粒子を直接観察できるクライオ電子顕微鏡解析により、正確な値  
247 を得ることが可能とされている。

248

### 249 5.1.3.2 ゼータ電位

250 ゼータ電位については、光散乱法と電気泳動法を組み合わせた電気泳動光散乱法（ELS）の  
251 他、NTA や抵抗性パルスセンシング法を改良した単一粒子レベルのゼータ電位の解析も可能で  
252 ある（参考文献 8）。

253

### 254 5.1.3.3 液体クロマトグラフィーパターン

255 EV はサイズや電荷の異なる不均一な粒子の集団であることから、粒径分布や電荷プロファ  
256 イルの評価には、液体クロマトグラフィーによる分析が有用である（参考文献 9, 10）。サイズ排  
257 除クロマトグラフィーに紫外可視吸光度検出器や蛍光検出器と多角度光散乱検出器を接続するこ  
258 とで、粒径分布と可溶性タンパク質不純物のプロファイルと同時に評価することができる。同  
259 様に、イオン交換クロマトグラフィーに紫外可視吸光度検出器と多角度光散乱検出器を接続する  
260 ことで、電荷プロファイルと可溶性タンパク質不純物のプロファイルと同時に評価することがで  
261 きる。更に先進的な手法として、これらの液体クロマトグラフィーによる分析系と電気泳動法を  
262 組み合わせることにより、単一粒子レベルでの分析法による粒径、粒子数、ゼータ電位値測定  
263 が可能である。

264

## 265 5.2 生物学的性質

266 EV 製剤の開発において、可能な限り EV の作用機序の検討を行った上で、EV の作用機序を  
267 反映した生物活性評価法を確立し、生物学的特性を明らかにすることが求められる。複数の作用  
268 機序を有する場合や、主たる作用機序が明確でない場合は、複数の評価系を用いて多面的に評価  
269 を行うことが望ましい。生物活性評価は、*in vitro* での生化学試験の他、細胞応答性試験、*in*  
270 *vivo* 試験等により行うことができる。例えば、生化学試験として、酵素活性測定等が挙げられ  
271 る。また、細胞応答性試験では、細胞増殖、遊走、免疫細胞の活性化／抑制、遺伝子発現調節、  
272 シグナル伝達等を対象とした評価が挙げられる。得られた活性値については、目的に応じて粒子  
273 数やタンパク質量で標準化し、比活性として評価することもできる。作用機序を反映した生物活  
274 性評価系は、種々の物理化学的特性について、生物活性との関連を解析する際にも活用できる。

275 標的細胞との結合、標的細胞内への移行、標的細胞への内包物の導入、標的細胞における細胞  
276 応答（細胞増殖・遊走、細胞特性の変化、細胞からの生理活性物質の分泌等）等は、非臨床試験  
277 において、効力を裏付ける試験として実施される場合もあるが、これらの試験から得られる知見  
278 も、適宜、管理戦略の構築に取り入れるべきである。

279

### 280 5.3 免疫化学的性質

281 本文書では、抗体に認識される性質を免疫化学的性質とする。免疫化学的性質は、EV の由来  
282 する細胞や表面抗原発現パターンに依存する。ウェスタンブロットや ELISA 等により評価でき  
283 る。

284

### 285 5.4 不純物

286 EV 原薬に含まれる不純物の一例として、ミトコンドリアやゴルジ体等の細胞内オルガネラ関  
287 連因子、血清タンパク質等の培養液由来成分やその断片等が挙げられる（参考文献 7）。EV 原  
288 薬・製剤に含まれる不純物は、微粒子不純物、可溶性不純物に分類される。可溶性の不純物であ  
289 っても、EV 表面に付着し、微粒子画分に存在する可能性がある。混入が想定される不純物につ  
290 いては、それらの検出法や定量法についても検討することが必要である。

291

#### 292 5.4.1 微粒子不純物

293 EV 原薬に含まれる有効成分以外の微粒子で、有効成分以外の EV、培地や血清等の原材料か  
294 ら混入する微粒子、環境中から混入する微粒子、細胞から分泌される脂質二重膜構造を持たない  
295 微粒子（NVEP：non-vesicular extracellular particle）等が含まれ得る（参考文献 3）。

296 光学的な特性に基づいて微粒子を検出する分析法では、EV と微粒子不純物を識別できない場  
297 合があることに注意が必要である。有効成分である EV とそれ以外の EV を識別できる表面マー  
298 カーがあれば、マーカー分子を標識し、単一粒子レベルでの分析を行うことで、有効成分である  
299 EV とその他の微粒子を識別して検出することは可能である。

300 微粒子不純物の安全性への影響については知見が不十分であるため、製造工程の特性や原薬の  
301 特性解析結果をもとに、EV 原薬に残存する微粒子不純物にどのようなものが含まれるかを考察  
302 し、承認申請時には安全性への影響を説明することが求められる。

303

#### 304 5.4.2 可溶性不純物

305 EV 原薬に含まれる可溶性の物質で、宿主細胞に由来するタンパク質や核酸、製造工程で用い  
306 られた培地成分や試薬、カラム担体等の様々な分子の混入・残存が考えられる。また、培地添加  
307 物等で薬理活性を有する成分には、特に注意が必要である。

308 EV 原薬中の可溶性不純物の測定法として、超遠心等により EV 原薬から微粒子を除いた試料  
309 について、総タンパク質量や総核酸量を測定することが考えられる。また、残存が想定され、管  
310 理が必要と考えられる特定の製造工程由来不純物については、各不純物に対応した分析法（例：  
311 ELISA、定量的 PCR、HPLC、LC/MS）を構築して個別に残存量の測定を行い、精製工程での  
312 除去状況と原薬への残存量を明らかにする。

313 EV 製造用の細胞基材として不死化細胞や株化細胞を用いる場合、可能な限り、細胞基材の不  
314 死化に関連する核酸やタンパク質不純物が有するがん原性等のリスクを考慮した評価を実施する  
315 必要がある。EV のがん原性について汎用される評価法は確立されていないが、EV 原薬中に含

316 まれ、不死化遺伝子に由来する核酸及びタンパク質の量や機能の評価、並びに EV による in  
317 vitro、in vivo での形質転換の評価が有用かもしれない。がん細胞由来の EV では、レトロトラ  
318 ンスポゾンを通じて悪性形質を伝達しうるということが報告されていることから、その評価についても  
319 検討する必要がある（参考文献 11）。

320

## 321 6. EV 原薬の品質管理

### 322 6.1 原材料の管理

#### 323 6.1.1 セルバンクの構築と管理

324 EV 原薬の品質確保のためには、適切な製造用細胞の単離または細胞株の樹立とその管理が必要  
325 であり、製品品質に影響する各種の特性が生産培養の期間を通じて適切な範囲で維持されること  
326 が重要である。EV 製剤の製造には、間葉系幹細胞等のヒト同種由来細胞、株化細胞等の利用  
327 が想定される。また、特定の遺伝子の導入等により作製した遺伝子改変細胞が用いられる場合が  
328 ある。特に hTERT (human telomerase reverse transcriptase) や Myc 等の不死化遺伝子の導  
329 入により、ヒト間葉系幹細胞 (MSC) を不死化した細胞の使用が現在検討されている。ICH  
330 Q5D ガイドライン等を参照し、セルバンクを構築して、その適格性を評価した上で、製造に用  
331 いる必要がある。

332 ヒト同種細胞を用いる場合、均質な細胞集団を得ることが難しく、複数の細胞が含まれる可能  
333 性がある。ドナーごとにセルバンクを構築することから、ウイルス安全性が課題となる。また、  
334 セルバンクを更新する際には、その前後における最終産物としての EV の品質の同等性の確保が  
335 課題となる。

336 株化細胞を用いる場合、大量生産が可能であり、製法開発はバイオ医薬品で確立された手法が  
337 参考になる。クローン化された細胞から製造用細胞株を樹立することができるため、均質な細胞  
338 集団を用いてセルバンクを構築することが期待できる。ただし、細胞株を新たに樹立した際は、  
339 継代を長期に亘って繰り返した際の表現型の安定性に関する情報がないことに注意する。遺伝子  
340 改変細胞の場合は、上記の留意事項に加え、ICHQ5B ガイドライン等を参照して、遺伝子発現  
341 構成体の解析やセルバンクの管理を行う。

342

##### 343 6.1.1.1 セルバンクの構築

344 ヒト同種細胞を用いる場合は、適格性が確認されたドナーから採取された原料から調製された  
345 細胞を用い、ドナーセルバンク (DCB) を構築する。株化細胞の場合は、樹立された細胞から  
346 マスターセルバンク (MCB) を構築し、その一部からワーキングセルバンク (WCB) を構築す  
347 る。通常の製造は WCB を用いて行い、WCB の補充が必要な場合は、MCB から再度細胞を調  
348 製し、WCB を更新する。

349

##### 350 6.1.1.2 セルバンクの試験

351 構築したセルバンクについては、表 1 に示すように、特性解析試験、純度試験、保存安定性試  
352 験を行い、その適格性を評価する。遺伝子改変細胞を用いる場合は、これらに加えて、遺伝子発

353 現構成体の評価が必要である。また、生産培養期間を通じた安定性を評価するため、EV 製造の  
 354 ための in vitro 細胞齢上限 (Limit of in vitro cell age: LIVCA) の段階にある細胞についても、  
 355 同様の試験を行う。

356

357 表1 セルバンクの試験

	特性解析試験	純度試験	保存安定性試験	遺伝子発現構成体*
DCB	○	○	△	—
MCB	○	○	○	○
WCB	—	—	○	—
LIVCA	○	○	—	○

358 \*遺伝子改変細胞の場合

359

360 特に初代培養細胞を使用する際は、細胞老化に注意する必要がある。一般的に老化した細胞が  
 361 分泌する EV は老化していない細胞が分泌する EV とは組成が異なるものであり、予期せぬ生物  
 362 活性を持つ可能性がある。老化細胞では細胞形態の変化（肥大化、扁平化）が生じ、老化細胞由  
 363 来 EV が senescence-associated secretory phenotype (SASP)を誘導する可能性が報告されてい  
 364 る（参考文献 12-14）。したがって、EV 製造に用いる細胞については、意図する生物活性のみな  
 365 らず、細胞老化に伴う EV 特性の変化にも留意して、in vitro 細胞齢の上限を設定することが重  
 366 要である。

367

### 368 6.1.2 細胞基材以外の原料の管理

369 EV 原薬の製造においては、製造に用いる細胞以外の原料として、ヒト又は動物由来原料の使  
 370 用を可能な限り避けることが望ましく、一般に動物由来成分を含まない試薬や組換えタンパク質  
 371 の使用が推奨される。ヒト又は動物由来原料を用いる場合は、ウイルス等の混入の可能性を考慮  
 372 し、生物由来原料基準に適合するものを用いる必要がある。培地添加物としてウシ胎児血清  
 373 FBS を使用した場合、ウシ血清由来 EV が混入し、予期しない生物活性を発現する恐れがある  
 374 ことにも留意が必要である。また、血清等の原材料に含まれる微粒子不純物は除去が困難なた  
 375 め、注意が必要である。

376

377 脚注：

378 血清入り培地を用いて調製された MSC を静脈内投与した事例において、静脈血栓が生じたとの  
 379 報告がある（参考文献 15, 16）。

380

## 381 6.2 製造工程管理

382 製造に用いる細胞の状態やその培養条件によって製造される EV の品質特性が影響をうけるこ  
 383 とから、意図した品質の EV を恒常的に製造するための製造方法の確立、及び実製造における工  
 384 程管理が重要となる。培地等の原材料や環境中から混入する微粒子には、微粒子数の測定におい

385 て EV と識別が困難な場合もあることから、EV 製造工程において、微粒子の混入を避けるため  
386 の対策が必要である。

387

### 388 6.2.1 培養工程

389 細胞は培地成分や培養条件及びこれらによって変化する細胞自身の状態を反映して EV を分泌  
390 する。例えば、EV の一種としてアポトーシス小胞が知られているが、アポトーシス小胞は死細  
391 胞から分泌され、他の EV とは異なる機能・役割を持つとされているため、EV 製剤では不純物  
392 となる（参考文献 7,17）。したがって、培養における細胞生存率等の管理が必要であり、培養工  
393 程中で生じた死細胞から分泌される EV について、予期せぬ作用がないことを確認する等、安全  
394 性への影響を検討しておく必要がある。さらに細胞密度も EV の分泌量及び構成分子に関わるこ  
395 とが知られている。

396 EV の品質特性に影響する培養工程中のパラメータとして、培養液の組成、培養温度、溶存酸  
397 素濃度、溶存二酸化炭素濃度、細胞を播種した後の細胞の状態（細胞密度、形態や死細胞率、生  
398 存率、倍加時間、使用する培養容器への吸着）が挙げられる。製法開発の際には、各工程パラメ  
399 ータが製品品質に及ぼす影響を評価し、管理範囲を設定する。また、工程が意図したとおり稼働  
400 していることを確認するために、工程の途中で工程内試験を設定し、中間体の品質評価を行うこ  
401 とが推奨される。少なくとも、生産培養後の未加工／未精製バルクを対象に、有効成分である  
402 EV の含量や EV の特性に関する工程内試験を設定することが推奨される。

403

### 404 6.2.2 精製工程

405 EV の精製には、限外ろ過による濃縮や、ポリエチレングリコール添加による沈殿、サイズ排  
406 除クロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー、アフィニティクロマトグラフィー、  
407 超遠心等による分画法が用いられるが（参考文献 3, 18）、それ以外の方法も用いることができ  
408 る。精製工程の開発では、有効成分の純度の他、工程由来不純物（培養工程由来や精製工程で  
409 用いるリガンドやカラム担体、試薬等）の除去効率も評価する必要がある。精製工程中の中間体  
410 を保存する場合は、保存条件と保存可能な期間を、安定性を評価した結果に基づいて設定する。  
411 EV が容器に吸着する可能性があるため、中間体や原薬の保存容器として、適切な性質のものを用  
412 いる。

413 製法開発の際には、培養工程の場合と同様に、各工程パラメータが製品品質に及ぼす影響を評  
414 価し、管理範囲を設定する。精製工程においても、適切な段階で工程内試験の設定が推奨され  
415 る。

416

### 417 6.3 ウイルス等の混入汚染物質に関する安全性

418 EV のウイルス安全性に関して、EV とウイルスの大きさが類似していることや、EV が脂質二重  
419 膜構造を有する構造物であることから、製造においてウイルスクリアランス工程を適用することは  
420 困難なことが予想されるが、可能な限りウイルスクリアランス工程の設定について検討する必要が  
421 ある（参考文献 19）。検討の結果、ウイルスクリアランス工程を設定できない場合であっても、ど

422 のような検討を行った上で、ウイルスクリアランス工程を設定しない製造工程としたのか、承認申  
423 請時には、製造工程開発の経緯を含め、詳細に説明する必要がある。また、EVはその特性から精  
424 製等の工程でウイルスと同じ挙動を示す可能性が高いことが知られている。したがって、ウイルス  
425 安全性に関しては、ウイルスに汚染されていない細胞をEVの生産基材として用いることが最も重  
426 要であり、EV製造に用いる細胞のドナーに対してウイルススクリーニングを実施することにより  
427 適格性を確認することが重要である。採取された細胞については、多面的にウイルス等の感染因  
428 子の検査を実施する。ヒト及び動物由来原料は、生物由来原料基準に適合するものを用い、ウイ  
429 ルスについては、ICH Q5A(R2)ガイドラインを参考に、ウイルス安全性確保の方策を講じる。

430

431 バンク化された同種細胞を用いたEVの製造と各ステップでのウイルス等の安全対策の概要を  
432 以下に示す。

#### 433 (1)ドナー適格性評価

434 ドナースクリーニングとして、基本的には血液製剤や再生医療等製品製造時に実施されるド  
435 ナースクリーニングを参考とした問診や検査を行うことが必要である。

#### 436 (2)採取した細胞の検査

437 ドナースクリーニングにおけるウイルス等の検査に加えて採取した細胞・組織に応じたウイルス  
438 等の検査を実施する。また無菌試験、マイコプラズマ否定試験等の実施が求められる。

#### 439 (3)バンク化とその特性評価におけるウイルス等の試験

440 構築したドナーセルバンクについて、ICH Q5A(R2)ガイドラインのセルバンクに対する  
441 試験を参考に広範なウイルス検査を実施する。(例：レトロウイルス試験、in vitroウイル  
442 ス試験)

#### 443 (4)製造工程における感染因子混入に対する安全対策

444 細胞培養に用いる培地等に生物由来原料が含まれる場合には、感染性因子混入の観点からの  
445 評価が必要。また生産時における不適切な取扱いによるウイルス等の感染因子の迷入を防ぐ  
446 対策を講じる。

#### 447 (5)製造工程でのウイルス試験

448 ICH Q5A(R2)ガイドラインに従い、ウイルス試験を高感度に行うことができる工程で外来  
449 性ウイルス試験を実施する。(in vitroウイルス試験、核酸増幅試験等)

#### 450 (6)その他の微生物学的試験

451 マイコプラズマ否定試験は細胞基材及び製造工程中で実施する。

452

### 453 6.4 プロセスバリデーション

454 構築された製造工程については、設定されたパラメータ内で稼働する工程が、設定規格及び品  
455 質特性に適合した中間体・原薬を製造するために効果的かつ再現性よく機能できることを、プロ  
456 セスバリデーションにより検証する。実生産は、医薬品の製造管理及び品質管理の基準(GMP  
457 基準)に適合する環境下で行う。(ICH Q7、ICH Q11 ガイドライン参照)

458

459 **6.5 規格及び試験方法**

460 ICH Q6B ガイドライン等を参考に、管理戦略の要素の一つとして、原薬で試験をする必要が  
461 ある項目について、試験方法と適否の判定基準を設定する。

462

463 ○確認試験

464 意図した EV 原薬であることを確認できる試験を設定する。特異性を確保するため、複数の試  
465 験が必要である。例として、粒子径の他、表面分子、内包分子、生物活性、指標成分等を定性的  
466 に評価する試験が挙げられる。

467

468 ○示性値

469 原薬中に含まれる EV の特性として、例えば、粒子径分布、ゼータ電位、電荷不均一性、特定  
470 の表面分子を発現する粒子の割合等を評価する試験が挙げられる。

471

472 ○純度試験

473 微粒子不純物及び可溶性不純物の管理が必要である。微粒子不純物として、有効成分以外の  
474 EV、生産用細胞に由来する EV 以外の微粒子 NVEP、製造工程で混入した外来性の微粒子等の  
475 うち、原材料や製造工程の管理では不十分なものについて試験を設定する。可溶性不純物とし  
476 て、宿主細胞由来タンパク質及び宿主細胞由来 DNA の管理が必要であるが、工程内管理試験に  
477 より管理する場合や、工程での除去に関する十分な頑健性が示された場合は、試験の設定は必須  
478 ではない。その他に、例えば、薬理作用を有する培地添加物等、製造工程に由来する可溶性成分  
479 で残存を管理すべきものについて、残存リスクに応じ、個別に試験を設定する。

480 総タンパク質量は可溶性タンパク質不純物と EV 由来のタンパク質の総量となり、これらを完  
481 全に分離して測定することは現時点の科学水準では困難である。そのため、含量を総タンパク質  
482 量で規定する場合は、原薬中に残存する可溶性タンパク質の量を管理する観点で、タンパク質量  
483 あたりの粒子数 (particles/ $\mu\text{g}$  protein) に関する試験を設定することを検討する必要がある。

484

485 ○力価

486 通例、作用機序を反映した細胞応答性試験を設定する。有効性に複数の作用機序が関わる場合  
487 は、複数の力価試験を設定することを検討する必要がある。力価は、標準物質に対する相対力価  
488 (%または単位) として求め、その管理範囲を設定する。

489

490 ○比活性

491 純度を管理する観点から、比活性として、粒子数あたり活性 (単位/particle) や活性成分の量  
492 (copy/particle)、あるいは、総タンパク質量あたりの活性 (単位/ $\mu\text{g}$  protein) や活性成分の量  
493 (copy/ $\mu\text{g}$  protein、ng/ $\mu\text{g}$  protein) を管理する必要がある。

494

495 ○定量法 (含量)

496 EV 原薬中の有効成分の含量は、溶液量あたりの粒子数 (particles/mL)、力価 (単位/mL)、  
497 活性成分量 (copy/mL、 $\mu\text{g/mL}$ ) 等により、設定することができる。EV 以外に可溶性タンパク  
498 質不純物を多く含む EV 原薬では、総タンパク質量に占める不純物割合が高くなることから、総  
499 タンパク質量を含量の指標とすることは推奨されない。総タンパク質量で含量を規定する場合  
500 は、総タンパク質量が有効成分含量と相関することを示す必要がある。総タンパク質量を含量と  
501 する場合は、純度試験としてタンパク質あたりの粒子数を設定して、純度を管理することが必要  
502 である。定量法は、臨床試験での投与量を決定する際に必要となるため、臨床試験前の段階で確  
503 立しておく必要がある。

504

505 ○微生物学的試験

506 必要に応じ、エンドトキシン試験、微生物限度試験等を設定する。

507

## 508 6.6 標準物質

509 EV 原薬あるいは製剤の規格及び試験方法において、標準物質の設定が必要である。承認申請  
510 時まで、代表的な製造ロットでかつ臨床試験に用いた検体を代表するロットから調製し、適切  
511 に特性解析した「自家一次標準物質」を確立しておく必要がある (ICH Q6B ガイドライン)。標  
512 準物質については、十分な特性解析を行い、ロット更新の方法と、ロット更新時に適合が求めら  
513 れる規格及び試験方法を定めておく。

514

## 515 6.7 安定性試験

516 安定性試験は、ICH Q5C ガイドラインを参考に実施する。原則として、実生産スケールを反  
517 映する 3 バッチ以上の試料について安定性試験成績を提出する。有効期間の設定は、実保存期  
518 間、実保存温度における長期保存試験の成績に基づいて行われる。同ガイドラインに記載のと  
519 おり、加速試験や苛酷試験の実施により、製品品質の理解や管理戦略の構築に有益な情報が得られ  
520 るため、実施が推奨される。安定性試験における評価は、原薬あるいは製剤の規格及び試験方法  
521 として設定された項目の他、保存中に変動が予想される品質特性についても、必要に応じ評価項  
522 目に加える。

523

## 524 7. EV 製剤の品質管理

525 EV 製剤では、注射剤、吸入剤等の剤形が想定される。EV 原薬の品質管理に加えて評価すべ  
526 き事項を以下に述べる。

527

### 528 7.1 製造工程管理

529 凍結乾燥製剤の場合は、予備冷却、凍結、一次乾燥、二次乾燥等の各工程の工程パラメータに  
530 ついて、容器間での均質性の確保を含め、製剤の品質への影響を考慮して、管理すべき工程パラ  
531 メータとその許容範囲を定め、管理することが重要である。

532

533 **7.2 添加物**

534 EV 原薬を製剤化する際に処方中に添加する添加物は、安定性や安全性を考慮して選択し、各  
535 添加物について、規格を設定して管理する。新規添加物については、開発時に、品質及び安全性  
536 に関する情報を収集しておく必要がある。

537

538 **7.3 規格及び試験方法**

539 液剤の場合は、EV 原薬と EV 製剤で同様の評価を行うが、凍結乾燥製剤の場合は、水分含量  
540 や再溶解時間に関する試験等、凍結乾燥製剤の特性に応じた試験の設定が必要である。定量法に  
541 より評価する含量は、製剤容器あたりの含量となる。臨床投与量の設定方法に応じて、容器あた  
542 りの粒子数 (particles/vial)、力価 (単位/vial)、活性分量 (copy/vial、 $\mu\text{g}/\text{vial}$ ) 等が含量の指  
543 標となる。総タンパク質量を含量の指標とすることは推奨されない。どのような剤形を選択する  
544 場合でも、不溶性微粒子試験、不溶性異物検査、無菌試験等、剤形に応じた製剤試験を設定す  
545 る。

546

547 **7.4 標準物質**

548 EV 原薬と同様に、標準物質を設定する。用途に応じ、EV 原薬の試験に用いる標準物質と共  
549 通のものとするのが可能である。

550

551 **7.5 安定性試験**

552 EV 原薬と同様に評価を行う。必要に応じ、使用時安定性の評価を行う。

553

554 **8. 製法変更時の同等性／同質性評価**

555 開発過程又は承認取得後に、製造スケールの変更や培養方法の変更、精製方法の変更等を行う  
556 場合は、ICH Q5E ガイドラインを参考に、製法変更前後の同等性／同質性が保証されるよう、  
557 評価を行う。同等性／同質性とは、必ずしも変更前後の製品の品質特性が全く同じであるという  
558 ことを意味するものではなく、変更前後の製品の類似性が高いこと及び品質特性に何らかの差異  
559 があったとしても、既存の知識から最終製品の安全性や有効性には影響を及ぼさないであろうこ  
560 とが十分に保証できることを意味する。

561 同等性／同質性は、理化学的、生物学的手法等を用いた徹底的な特性解析による変更前後の製  
562 品品質の比較、そして場合によっては、非臨床試験データ及び臨床試験データを組み合わせるこ  
563 とで判定される。同等性／同質性を立証する試験をどの程度まで実施すべきかは、製法変更の内  
564 容、製法変更が製品の品質に及ぼす影響の程度、試験方法及び結果、並びに品質特性と安全性及  
565 び有効性の関係に依存する。品質特性の比較評価のみに基づいて製造工程変更前後の同等性／同  
566 質性を保証できる場合には、変更後の製品を用いた非臨床試験データや臨床試験データは不要と  
567 なる。しかし、活性成分や作用機序が十分に解明されていない場合等、品質特性と安全性及び有  
568 効性との関係がまだ十分に解明されておらず、かつ製造工程変更前後の製品の品質特性に変化が  
569 認められる場合には、品質に関する試験に加えて非臨床試験や臨床試験を組み合わせると同等性／

570 同質性に関する評価作業を実施することが適切である。

571 なお、EV 製造用の細胞株の不死化やドナーの変更等の細胞基材の変更は、製品の品質、安全  
572 性及び有効性への影響を十分に評価可能か現時点で不明である。そのため、細胞基材は開発早期  
573 に決定することが推奨される。

574

575 参考文献

- 576 1) PMDA 科学委員会エクソソーム専門部会「エクソソームを含む細胞外小胞 (EV) を利用し  
577 た治療用製剤に関する報告書 (2023 年 1 月 17 日)」
- 578 2) Takakura Y. et al. Quality and Safety Considerations for Therapeutic Products Based on  
579 Extracellular Vesicles. *Pharm Res.* 2024;41(8):1573-1594
- 580 3) Welsh JA et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023):  
581 From basic to advanced approaches. *J Extracell Vesicles.* 2024;13(2):e12404
- 582 4) Helena Costa Verdera et al. Cellular uptake of extracellular vesicles is mediated by  
583 clathrin-independent endocytosis and macropinocytosis. *Journal of Controlled Release,*  
584 2017; 266, 100-108
- 585 5) Emeline Bonsergent et al. Quantitative characterization of extracellular vesicle uptake  
586 and content delivery within mammalian cells. *Nature Communications,* 2021; 12, 1864
- 587 6) Graça Raposo et al. Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends. *Journal*  
588 *of Cell Biology,* 2013; 200, 373–383
- 589 7) Théry C et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018  
590 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles  
591 and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles,* 2018; 7, 1535750
- 592 8) Yongmin Kwon et al. Methods to analyze extracellular vesicles at single particle level.  
593 *Micro and Nano Systems Letters,* 2022; 10:14
- 594 9) Hirotaka Nishimura et al. Usefulness of Size-Exclusion Chromatography-Multi-Angle  
595 Light Scattering to Assess Particle Composition and Protein Impurities for Quality  
596 Control of Therapeutic Exosome Preparations. *Pharmaceutics.* 2024;16, 1526
- 597 10) Karl Normak et al. Multiparametric Orthogonal Characterization of Extracellular  
598 Vesicles by Liquid Chromatography Combined with In-Line Light Scattering and  
599 Fluorescence Detection. *Analytical Chemistry.* 2023; 95, 12443–12451
- 600 11) Kawamura Y et al. Extracellular vesicles as trans-genomic agents: Emerging roles in  
601 disease and evolution. *Cancer science.* 2017;108, 824-830.
- 602 12) He L. et al. Senescence of mesenchymal stem cells Implications in extracellular vesicles,  
603 miRNAs and their functional and therapeutic potentials. *Aging Path. Ther.* 2023; 5, 3-17
- 604 13) Lee A.H. et al. Senescence-associated exosomes transfer miRNA-induced fibrosis to  
605 neighboring cells. *Aging* 2023; 55, 1237-1256
- 606 14) Lee S.S. et al. Stress induced senescence in mesenchymal stem cells triggers hallmarks,  
607 and current rejuvenation approaches. *Eur. J. Cell Biol.* 2023; 102, 151311
- 608 15) Wu Z. et al. Thromboembolism Induced by Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell  
609 Infusion: A Report of Two Cases and Literature Review. *Transplantation Proceedings*  
610 2017; 49, 1656-1658
- 611 16) Trujillo-Rodríguez M. et al. Mesenchymal stromal cells in human immunodeficiency

- 612 virus-infected patients with discordant immune response: Early results of a phase I/II  
613 clinical trial Stem Cells Translational Medicine, 2021; 10, 534–541
- 614 17) Yu L, et al. Apoptotic bodies: bioactive treasure left behind by the dying cells with robust  
615 diagnostic and therapeutic application potentials. J Nanobiotechnology. 2023; 21, 218.
- 616 18) Watson DC, et al. cGMP-compatible purification of extracellular vesicles carrying  
617 bioactive human heterodimeric IL-15/lactadherin complexes. J Extracell Vesicles. 2018; 7,  
618 1442088.
- 619 19) Shi MM, et al. Preclinical efficacy and clinical safety of clinical-grade nebulized allogenic  
620 adipose mesenchymal stromal cells-derived extracellular vesicles. J Extracell Vesicles.  
621 2021;10, e12134.

622

### 623 関連するガイドライン

- 624 1) 第十八改正日本薬局方(令和3年6月7日厚生労働省告示第220号)
- 625 2) 生物由来原料基準(平成30年2月28日厚生労働省告示第37号)
- 626 3) ICH Q2 (R1)「分析法バリデーションに関するテキスト(実施項目)」(平成7年7月20日付け薬審第  
627 755号厚生省薬務局審査課長通知 平成9年10月28日付け医薬審第338号一部改正)「分析法バ  
628 リデーションに関するテキスト(実施方法)」(平成9年10月28日付け医薬審第338号厚生省医薬安  
629 全局審査管理課長通知)
- 630 4) ICH Q5A(R2)「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等のウイル  
631 ス安全性評価に関するガイドライン」(令和7年1月9日付け医薬薬審発0109第3号厚生労働省医薬  
632 局医薬品審査管理課長通知)
- 633 5) ICH Q5B「組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分  
634 析」(平成10年1月6日付け医薬審第3号厚生省医薬安全局審査管理課長通知)
- 635 6) ICH Q5C「生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験」(平成10  
636 年1月6日付け医薬審発第6号厚生省医薬安全局審査管理課長通知)
- 637 7) ICH Q5D「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の  
638 由来、調製及び特性解析」(平成12年7月14日付け医薬審第873号厚生省医薬安全局審査管理課  
639 長通知)
- 640 8) ICH Q5E「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更  
641 にもなう同等性/同質性評価」(平成17年4月26日付け薬食審査発第0426001号厚生労働省医  
642 薬食品局審査管理課長)
- 643 9) ICH Q6B「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の規格及び試験方  
644 法の設定」(平成13年5月1日付け医薬審発第571号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
- 645 10) ICH Q7「原薬GMPのガイドライン」(平成13年11月2日付け医薬発第1200号厚生労働省医薬局  
646 長通知)
- 647 11) ICH Q8「製剤開発に関するガイドライン」(平成22年6月28日付け薬食審査発第0628第1号通  
648 知)

- 649 12) ICH Q9 (R1)「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」(令和5年8月31日付け薬生薬審発  
650 0831第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、薬生監麻発0831第2号厚生労働  
651 省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知、一部訂正令和5年10月4日付け事務連絡)
- 652 13) ICH Q10「医薬品品質システムに関するガイドライン」(平成22年2月19日付け薬食審査発0219第  
653 1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長、薬食監麻発0219第1号厚生労働省医薬食品局監視指  
654 導・麻薬対策課長通知)
- 655 14) ICH Q11「原薬の開発と製造(化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬  
656 品)ガイドライン」(平成26年7月10日付け薬食審査発0710第9号厚生労働省医薬食品局審査管理  
657 課長通知)
- 658 15) ICH Q12「医薬品のライフサイクルマネジメントにおける技術上及び規制上の考え方に関するガイド  
659 ライン」(令和3年10月29日付け薬生薬審発1029第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査  
660 管理課長通知、薬生監麻発1029第1号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通  
661 知)
- 662