

平成25年度 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業
(医薬品等審査迅速化事業補助金)
『再生医療製品の臨床応用に向けた評価方法』に関する指針作成を目指した研究

『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WG報告書

『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WG代表
国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部

佐藤 陽治

平成26(2014)年1月

Table 1 『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGメンバー表

平成25年度 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業
(医薬品等審査迅速化事業補助金)

課題名：『再生医療製品の臨床応用に向けた評価方法』に関する指針作成を目指した研究
(代表研究機関：大阪大学大学院医学系研究科，総括研究代表者：澤 芳樹)

「再生医療等製品原料基準」のあり方に関する検討WG

代表（課題分担研究者）

佐藤 陽治 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 部長

班員（課題協力研究者，五十音順）

阿曾沼 慎司 京都大学 iPS 細胞研究所 顧問
梅澤 明弘 国立成育医療研究センター 再生医療センター生殖・細胞医療研究部 部長
岡田 潔 大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 特任講師
岡田 義昭 埼玉医科大学病院 輸血・細胞移植部部長
小澤 敬也 自治医科大学内科学講座 血液学部門 教授
片倉 健男 国立医薬品食品衛生研究所 スーパー特区対応部門 特任研究員
澤 芳樹 大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科 教授
杉浦 亙 (独)国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター感染・免疫研究部 部長
松山 晃文 (公財)先端医療振興財団 再生医療実現拠点ネットワーク開発支援室 室長
宮田 俊男 京都大学 臨床研究総合センター 非常勤講師
山口 佳之 川崎医科大学 臨床腫瘍学教室 教授
大和 雅之 東京女子医科大学大学院医学研究科 再生医工学分野 教授
脇田 隆字 国立感染症研究所 ウイルス第二部 部長

参考人（課題PO）

早川 堯夫 近畿大学 薬学総合研究所 所長／特任教授

オブザーバー

大友 純 再生医療イノベーションフォーラム サポートイングインダストリーWG リーダー
河村 啓 再生医療イノベーションフォーラム サポートイングインダストリーWG

Table 2 「再生医療等製品原料基準」のあり方に関する検討WG 会合 開催日

第1回 平成25年6月28日(金) 15:00~16:30

会場:(独)医薬品医療機器総合機構 会議室32

第2回 平成25年8月2日(金) 10:00~12:00

会場:『AP東京八重洲通り』12階 ルームJ

第3回 平成25年10月1日(火) 16:00~18:00

会場:『AP東京八重洲通り』12階 ルームC

第4回 平成25年10月29日(火) 10:00~12:00

会場:『AP東京八重洲通り』12階 ルームD-E

第5回 平成25年12月17日(火) 10:00~13:00

会場:『AP東京八重洲通り』12階 ルームC

目次

	頁
Table 1 『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討 WG メンバー表	1
Table 2 「再生医療等製品原料基準」のあり方に関する検討 WG 会合 開催日	2
1. はじめに	4
2. 検討過程	6
2.1 「再生医療等製品原料基準」のあり方に関する検討 WG 第 1 回会合 議事概要	6
2.2 「再生医療等製品原料基準」のあり方に関する検討 WG 第 2 回会合 議事概要	7
2.3 「再生医療等製品原料基準」のあり方に関する検討 WG 第 3 回会合 議事概要	8
2.4 「再生医療等製品原料基準」のあり方に関する検討 WG 第 4 回会合 議事概要	9
2.5 「再生医療等製品原料基準」のあり方に関する検討 WG 第 5 回会合 議事概要	9
3. 再生医療等製品・臨床研究等において使用している培地および試薬に関するアンケート	11
3.1 実施概要	11
3.2 アンケートの結果	12
4. 再生医療等製品原料基準の策定に向けた論点整理および対応策	30
4.1 動物細胞組織原料基準について	30
4.2 反芻動物由来原料基準について	31
4.3 動物由来原料基準について	31
4.4 ヒト細胞組織製品基準について	32
4.5 ヒト由来原料基準について	33
4.6 血液関係規定	34
4.7 その他	34
謝辞	35
参考資料(H21.3.27 審査管理課長事務連絡)	36

1. はじめに

平成 25 年 11 月 20 日の国会で「薬事法」が「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」として改正されたことに伴い、再生医療製品（細胞・組織加工医薬品等）は遺伝子治療製品（遺伝子治療薬）とともに、医薬品からも医療機器からも独立した第 3 のカテゴリー「再生医療等製品」として分類され、治験により有効性の推定と安全性の確認が行われれば条件及び期限付きで製造販売承認を得ることができるようになるなど、特別な規制を受けることとなった。

従来 of 生物薬品と比較した場合、再生医療等製品に特徴的な点として、最終製品に含まれる細胞が、複雑な構造およびダイナミックな特性を持ち、他の生物薬品において実施されるような高度な精製やウイルス等感染因子の不活化・除去の過程を製造工程中に組み込むことが非常に困難、もしくは不可能であるということがある。従って、再生医療等製品の品質・安全性確保の観点から最終製品への感染因子の混入を防止するためには、製造工程の入り口の段階にあたる原料・材料および原材料*（以下「原料等」とする）の選択と適格性評価が非常に重要なポイントとなる。

[*注：「生物由来原料基準」においては、「原材料」とは、医薬品等の製造に使用する原料又は材料の由来となるものをいう。「再生医療等製品原料基準」（案）においても同様に定義する。]

現行薬事法下では、ヒトや動物に由来する成分を含む原料等を使用した生物薬品を製造・販売する場合、原料等の適格性を確保するために、ヒトや動物に由来する成分は「生物由来原料基準」（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号／平成 17 年厚生労働省告示第 177 号）を満たすことが必要とされる。「生物由来原料基準」では、ドナースクリーニング情報、ウイルス安全性試験成績、ドナーのトレーサビリティの確保など、感染因子に関して多くの品質情報が要求されている。しかしながら実情においては、再生医療等製品の製造に不可欠な原料等が、「研究用」としてしか生産されていないケースが多く、また、原料等の製造者が、企業秘密などの理由から原料等の品質に関する情報を再生医療等製品の開発者に提供できない場合も多い。このような場合には、原料等の製造者から品質・安全性やその恒常性のデータを取得することが困難であったり、個体レベルに至る完全なドナーのトレーサビリティや製品の完全な組成に関する情報を取得することが困難であったりする可能性が高くなる。一方で、再生医療等製品は、治療法に乏しい、重篤・致死的ないし QOL を著しく損なう疾患・損傷を対象としている場合が多く、有効なブレイクスルーとして近年急速に期待が高まっている。再生医療等製品は他の医薬品・医療機器と同様、「リスクとベネフィットを科学的、社会的に勘案して医療のために活用するという特徴を持つ社会的資産」と考えられる。社会的資産である再生医療等製品を有効性・安全性・品質を担保しつつ医療現場へいかに速やかに効率よく安定供給し、患者に福音をもたらすかは関係者の目標であり使命でもある。

平成 24 年度より厚生労働省の医薬品等審査迅速化事業費補助金を活用して実施されている革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業の採択課題「『再生医療製品の臨

床応用に向けた評価方法』に関する指針作成を目指した研究」(代表研究機関：大阪大学大学院医学系研究科，総括研究代表者：澤芳樹)では、厚生労働省医薬食品局審査管理課と協議し、上記のような再生医療等製品の原料等に特有な事情を踏まえた場合、再生医療等製品の品質・安全性を確保するため(主に感染因子の混入を防止するため)に必要な原料等の要件について、従来の「生物由来原料基準」とは独立させて、別建ての基準とすることを検討する必要があると考えた。そこで、本研究課題では、薬事法改正案が国会に提出された平成25年夏に「『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WG」(Table 1)を立ち上げ、研究課題中の分担研究として再生医療等製品製造のための生物由来原料等に関する基準、すなわち『再生医療等製品原料基準』のあり方の検討を開始し、平成25年12月末までに一定の結論を得た。本報告書は、同WGでの議論の経過を示すと同時に、現行の「生物由来原料基準」を再生医療等製品に文字通りに適用した場合の運用上の問題点について分析し、その合理的対応策を提言するものである。

本WGが提言する対応策は、再生医療等製品の製造の現実にそぐわない要件を不合理・非効率と認めたとうえで、現実的かつ合理的と考えられる方策で、最終製品のリスクを低減することを目指すものであり、再生医療等製品製造用の原料等だからという理由のみで従来の「生物由来原料基準」を特別に緩和するものではない。再生医療等製品の製造においても、最終製品のリスクに明らかに悪影響を及ぼすと想定される原料等中のリスクファクターについて、現在の学問・技術で可能かつ合理的な範囲において排除し、その科学的妥当性を明らかにすることは、従来の「生物由来原料基準」と共通した原則であることにくれぐれも留意されたい。

2. 検討過程

WGは再生医療の研究者だけではなく、ウイルス等安全性専門家（杉浦、脇田）、血液製剤専門家（岡田（義））、遺伝子治療専門家（小澤）も含めた形で組織された（Table 1）。Table 2に示すように計5回の会合を持ち、検討を進めた。

2.1 「再生医療等製品原料基準」のあり方に関する検討WG 第1回会合 議事概要

【開催概要】

日時：平成25年6月28日（金）15：00～16：30

場所：（独）医薬品医療機器総合機構 会議室32

出席者（敬称略・順不同）：

澤芳樹、佐藤陽治、岡田義昭、梅澤明弘、片倉健男、松山晃文、山口佳之、大和雅之、（参考人：早川堯夫）

【配布資料】

資料1 WGメンバー名簿

資料2-1 薬事法の一部を改正する法律案の概要

資料2-2 再生医療等製品の定義（薬事法改正案より抜粋）

資料2-3 再生医療等の安全性の確保に関する法律案の概要

資料3 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業の概要

資料4 再生医療等製品原料基準の論点

資料5 今後の作業の進め方（案）

資料6 アンケート（案）

参考資料1 生物由来原料基準（厚生労働省告示 2003年5月20日制定）

【会議概要】

1) 開会、出席者自己紹介

2) 背景説明

① 代表より薬事法改正についての概要説明があった

② 代表より厚生労働省「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業（人材交流事業）」についての説明があった

3) 代表より「生物由来原料基準」（厚生労働省告示第210号：平成15年5月20日）の内容についての説明と、再生医療等製品に適用するにあたっての問題点について説明があった。

4) 生物由来原料基準を再生医療等製品に適用するにあたっての論点について自由に意見交換を行った

- 5) 今後の作業の進め方について自由に意見交換を行った
- 6) 代表より、国内の研究機関および業界団体・企業に対してアンケートをとることが提案され、了承された。再生医療等製品原料基準の策定は、アンケートの結果を根拠とし、アンケートにより浮かび上がった論点について、WGで解決策を検討するという順番で、原料基準案を作成するという方針となった。アンケートの案文については、代表が次回までに固めることとなった。

2.2 「再生医療等製品原料基準」のあり方に関する検討WG 第2回会合 議事概要

【開催概要】

日時：平成25年8月2日（金）10：00～12：00

会場：『A P東京八重洲通り』12階 J室

出席者（敬称略・順不同）：

澤芳樹、佐藤陽治、脇田隆字、岡田義昭、梅澤明弘、片倉健男、松山晃文、山口佳之、杉浦 亙、小澤敬也、阿曾沼慎司、（参考人：早川堯夫）

【配布資料】

- | | |
|-----|--|
| 資料1 | WGメンバー名簿 |
| 資料2 | 再生医療等製品の定義（薬事法改正案より抜粋） |
| 資料3 | 再生医療等製品の製造における人・動物由来の原材料、原料、材料 |
| 資料4 | 再生医療等製品原料基準の論点 |
| 資料5 | 生物由来原料基準に規定する原材料の取り扱いについて（H21.3.27 事務連絡） |
| 資料6 | 生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取り扱いについて（H21.3.27 事務連絡） |
| 資料7 | 生物由来原料基準(厚生労働省告示 H17年3月31日改正) |
| 資料8 | 再生医療等製品原料基準（案，8/2版） |
| 資料9 | アンケート（案） |

【会議概要】

- 1) 再生医療等製品の原料等は、①最終製品に成分として含まれるか否か、②高度な精製・滅菌が可能かどうか、の2条件によって、リスクおよびリスクファクターの考え方やその低減の方策が異なることから、再生医療等製品の製造における人・動物由来の原材料、原料、材料について、用語の再定義が必要ではないかとの意見が代表より出されたが、議論の結果、用語に再生医療等製品原料基準に固有の定義を付与することは他の指針との間で解釈に混乱を招く元となる恐れがあることから行わないこととなった。
- 2) 「生物由来原料基準」に再生医療等製品を単純に当てはめた場合にどのような問題

が生じるかということについて、代表から話題提供があり、それらの解決策について自由討論をおこなった。

- 3) 代表よりアンケートの案文が提示され、WG で了承された。代表より 8 月中にアンケート依頼を行う旨の説明があった

2.3 「再生医療等製品原料基準」のあり方に関する検討 WG 第 3 回会合 議事概要

【開催概要】

日時：平成 25 年 10 月 1 日（火）16:00－18:00

会場：『A P 東京八重洲通り』12 階 C ルーム

出席者（敬称略・順不同）：

佐藤陽治、脇田隆字、梅澤明弘、片倉健男、松山晃文、山口佳之、大和雅之、杉浦 亙、小澤敬也、阿曾沼慎司、岡田 潔、宮田俊男、（オブザーバー：河村 啓、大友 純）

【配布資料】

- 資料 1 WG メンバー名簿
- 資料 2 アンケート集計（速報版）
- 資料 3 遺伝子治療学会からの意見
- 資料 4 原料基準比較表
- 資料 5 再生原料基準ウイルス参考情報
- 資料 6 16 日局（参考情報：生物薬品ウイルス安全性）

【会議概要】

- 1) 代表より原料基準に関するアンケートの大まかな結果についての説明があった。次回までにより詳しい集計、アンケート結果を踏まえた論点整理、および論点に対する対策案を代表が提示することになった。
- 2) 再生医療等製品原料基準案に対する遺伝子治療学会理事会からの要望・意見について、小澤班員より説明があった。
- 3) 「再生医療等製品原料基準」（案）の構成の代表案について、代表本人より説明があった。
- 4) 16 日局（参考情報：生物薬品ウイルス安全性）に倣って「再生医療等製品原料基準」に参考情報としてウイルス安全性に関する考え方を解説したものを添付することが代表より提案され、その案文の内容が紹介されたが、これをもとに参考情報を作成して告示内に掲載するか、それとも指針として別途作成するか、といった具体的方向性については結論は出なかった。そもそもアンケート結果を踏まえた告示本体の論点整理が終わっていない段階で、参考情報案や指針案の作成の議論は困難であった。

2.4 「再生医療等製品原料基準」のあり方に関する検討WG 第4回会合 議事概要

【開催概要】

日時:平成25年10月29日(火)10:00-12:00

場所:『AP東京八重洲通り』12階 D-Eルーム

出席者(敬称略・順不同):

佐藤陽治、岡田義昭、松山晃文、大和雅之、杉浦 亙、小澤敬也、阿曾沼慎司、
岡田 潔、宮田俊男、(参考人:早川堯夫)、(オブザーバー:河村 啓、大友 純)

【配布資料】

資料1 WGメンバー名簿

資料2 アンケート集計

資料3 再生医療等製品原料基準の策定に向けた論点整理

【議題】

- 1) アンケート結果の説明が代表よりあった
- 2) アンケート結果を踏まえ、再生医療等製品原料基準の策定に向けた論点の整理が行われ、各論点における対応策が議論された。次回までに最終案を作成することになった。

2.5 「再生医療等製品原料基準」のあり方に関する検討WG 第5回会合 議事概要

【開催概要】

日時:平成25年12月17日(火) 10:00-13:00

場所:『AP東京八重洲通り』12階 Cルーム

出席者(敬称略・順不同):

佐藤陽治、梅澤明弘、片倉健男、松山晃文、杉浦 亙、小澤敬也、阿曾沼慎司、
岡田 潔、宮田俊男、(参考人:早川堯夫)、(オブザーバー:河村 啓)

【配布資料】

資料1 WGメンバー名簿

資料2 再生医療等製品原料基準の策定に向けた論点整理(見え消し版)

資料3 再生医療等製品原料基準の策定に向けた論点整理(反映版)

資料4・5 食肉の安全性確保のための検査

資料6 再生医療等製品原料基準(案)

資料7 (事務連絡)生物由来原料基準に規定する原材料の取扱いについて

資料8 細胞加工用原材料等の製造工程中使用される試薬等について

【議題】

- 1) 代表より「論点整理（&対策）」案が示され、各項目についての説明があり、それぞれについての議論を行った。
- 2) 再生医療等製品原料基準案の前文にプリンシプルとして「最終製品のリスクに明らかに悪影響をを及ぼすと想定される原料等中のリスクファクターについて、現在の学問・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにすること」などの内容を掲げておくべきとの意見があった。
- 3) 今回の議論を踏まえて「論点整理」案に修正を加え、代表が最終版を作成すること、最終版「論点整理」を踏まえて代表が審査管理課と相談しつつ「再生医療等製品原料基準」（案）の最終版作成すること、「再生医療等製品原料基準」（案）を補完する施行通知案は審査管理課に依頼すること、が合意された。
- 4) 「論点整理」の内容およびアンケート結果については、和文の総説として出来る限り早期に公開すること、また英文総説としても平成 26 年中に公開することを目指すことが合意された。

3. 再生医療等製品・臨床研究等において使用している培地および試薬に関するアンケート

WGでは、再生医療等製品原料基準（案）のあり方を検討するにあたって、再生医療等製品（およびヒト幹細胞臨床研究）およびその原料等の開発・製造の現場と、これらに生物由来原料基準を適用した場合の運用上の問題点について現状を理解する目的で、再生医療等製品およびヒト幹細胞臨床研究）の開発者・研究者および関連業界団体等に対し、再生医療等製品・臨床研究等において使用している培地および試薬に関するアンケート調査を実施した。

3.1 実施概要

1) 依頼先（順不同）

<業界団体>

日本製薬工業協会、日本医療機器工業会、
バイオインダストリー協会、再生医療イノベーションフォーラム、

<学会等>

日本再生医療学会、日本遺伝子治療学会、日本輸血・細胞治療学会、
日本医薬品等ウイルス安全性研究会、
JST 再生医療実現拠点ネットワークプログラム再生医療の実現化ハイウェイ課題C
国立医薬品食品衛生研究所 先端医療開発特区（スーパー特区）対応部門

上記依頼先に仲介の協力を仰ぎ、各団体に所属する再生医療等製品（およびヒト幹細胞臨床研究）およびその原料等の開発・製造に携わっている企業・研究機関等に回答を依頼した。回答は個人単位で、回答回数は1名につき1回と依頼した。

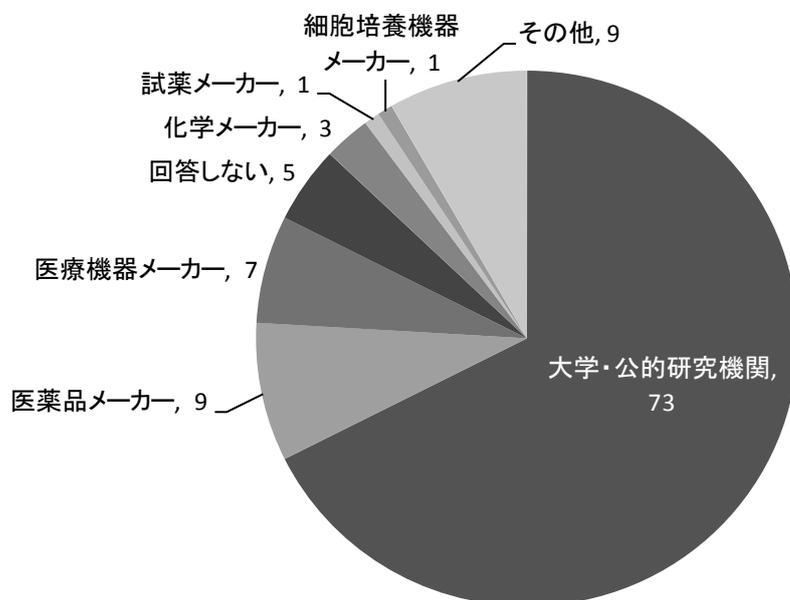
2) 回答募集期間：平成25年8月20日から平成25年9月27日まで

3.2 アンケートの結果

《回答集団について》

1) 回答者総数：118名

2) 回答者の勤務先・活動拠点（アンケート質問8の回答）



回答者の勤務先・活動拠点は上のグラフのような分布であった。具体的には、回答者の勤務先・活動拠点としては、「大学・公的研究機関」が73名で全回答者の68%、「医薬品メーカー」「医療機器メーカー」がそれぞれ8%、6%であった。

《薬事法について》

質問1 再生医療等製品について、ヒトに用いる場合には、生物由来原料基準（以下「基準」という。）を満たす必要があることをご存じかどうかお訊きします。以下の選択肢から該当するものをひとつ選んでください。

回答	回答数	割合
基準の内容及び要求を満たす必要があることを知っている	52	44%
基準の内容は知らないが、要求を満たす必要があることは知っている	55	47%
基準の存在は知っているが、内容及び要求を満たす必要があることは知らなかった	5	4%
基準の存在を知らなかった	6	5%
計	118	

《臨床研究等において、患者に使用する細胞又は組織を加工した製品を作製する過程で使用する細胞加工用原材料等について》

質問2 あなたの施設において、ドナーより得た組織から細胞を分離する過程、細胞を培養する過程、及び細胞を剥離並びに保存等を行う過程で使用する細胞加工用原材料等について、該当するものを全て選んでください。

回答	回答数	割合
基礎培地(DMEM、RPMI1640、F-12、MEM など)	92	11.3%
抗生物質	76	9.3%
ウシ胎児血清	68	8.3%
専用培地	47	5.8%
ヒト血清アルブミン	34	4.2%
その他の培地用サプリメント(GlutaMAX など)	30	3.7%
成分非公表または動物由来成分を含む培地用サプリメント(B27、N2、KSR など)	29	3.6%
ヒト血清	22	2.7%
トランスフェリン	22	2.7%
メルカプトエタノール	21	2.6%
ブタ由来トリプシン	19	2.3%
酵母エキス	19	2.3%
カタラーゼ	19	2.3%
フィコール・パーコール	19	2.3%
ウイルスベクター	19	2.3%
ウシ血清	17	2.1%
ウシ血清アルブミン	15	1.8%
ペプトン・トリプトン	15	1.8%
動物由来ホルモン(プロゲステロンなど)	15	1.8%
磁気ビーズ	15	1.8%
スキャホールド(ヒアルロナンベンジルエステル、ナイロン基剤、ポリグラクチンメッシュ、シリコンコート、アルギン酸-アガロースヒドロゲル、メキシポリエチレングリコール-ポリ(乳酸-co-グリコール酸)など)	15	1.8%
ヒト血漿	12	1.5%
ブタ由来以外のトリプシン	10	1.2%
ウシ(牛乳)由来カゼイン	10	1.2%
SOD	10	1.2%

溶血剤	10	1.2%
エピソードマルベクター	10	1.2%
ヒト由来血液製剤(血清アルブミン以外)	7	0.9%
コラゲナーゼ	6	0.7%
トリプシン・ペプシン・コラゲナーゼ以外のペプチダーゼ	6	0.7%
その他に由来するカゼイン	6	0.7%
増殖因子(インスリン、IGF-I、FGF、HGF、PDGF など)	6	0.7%
セリシン	6	0.7%
低分子化合物(レチノイン酸、デキサメタゾン、アスコルビン酸、酪酸ナトリウム、ROCK 阻害剤、ALK 阻害剤、カゼインキナーゼ阻害剤、GSK-3 阻害剤、Wnt 阻害剤、PI3K 阻害剤など)	6	0.7%
無機バッファー(PBS、HEPES、HBSS など)	6	0.7%
フィーダー細胞(3T3、MEF、SNL など)	6	0.7%
ポリビレン(例:ウイルスの感染効率上昇)	6	0.7%
抗原ペプチド(例:樹状細胞治療)	6	0.7%
トリプシンインヒビター	5	0.6%
ポリリジン	5	0.6%
抗体	5	0.6%
細胞保存液(DMSO、CP-1、クライオザーブ、セルバンカーなど)	5	0.6%
抗原がん細胞(例:樹状細胞治療)	5	0.6%
トリプシン・コラゲナーゼ以外の細胞剥離液(TrypLE、アキュターゼ、ディスパーゼ、CTK など)	4	0.5%
細胞外マトリックス(マトリゲル、ゼラチン、コラーゲン、ラミニン、フィブロネクチン、ビトロネクチン、フィブリンなど)	4	0.5%
ヘパリン	4	0.5%
生理食塩水	4	0.5%
羊膜(口腔粘膜培養に使用例あり)	4	0.5%
その他の動物由来血清	3	0.4%
ウマ血清	2	0.2%
その他のアルブミン	2	0.2%
グルタチオン	2	0.2%
ブタ由来ペプシン	2	0.2%
ブタ由来以外のペプシン	2	0.2%
消泡剤・脱泡剤	1	0.1%
ニワトリ卵アルブミン	0	0.0%
ポリペプトン	0	0.0%
サイトカイン(インターロイキン、TGF、アクチビン、Wnt、BMP、DKK1、Noggin など)	0	0.0%

EDTA・EGTA	0	0.0%
ウイルスベクターのパッケージング用培養細胞	0	0.0%
鉄粉(例:磁石を用いた軟骨治療)	0	0.0%

質問3 質問2で回答された細胞加工用原材料等のうち、ヒト又は動物細胞により作製した組換えタンパク質並びにヒト又は動物組織より調製・抽出した物質が含まれることを把握しているかどうかについて、該当するものをひとつ選んでください。

(質問2の回答者のみ)

回答	回答数	割合
ほぼ全ての製品について把握している	59	59%
一部の製品についてのみ把握している	40	40%
まったく把握していない	1	1%
計	100	

《研究している再生医療等製品の作製過程の中で使用している試薬・培地について》

質問4 あなたの施設において、患者に使用する再生医療等製品を作製する過程で使用する細胞加工用原材料等についてお訊きします。

それらの細胞加工用原材料等を製造・販売しているメーカーから、「細胞加工用原材料等の製造工程中で使用している試薬等にヒト又は動物由来のものが含まれるか否かについての情報」を得ているかどうかについて、該当するものをひとつ選んでください。

(質問2の回答者のみ)

回答	回答数	割合
ほぼ全ての試薬等について情報を得ている	39	40%
一部の試薬等についてのみ情報を得ている	47	48%
まったく情報を得ていない	12	12%
計	98	

質問5 「生物由来原料基準」に照らし合わせた場合、細胞加工用原材料等を製造・販売しているメーカーから、細胞加工用原材料等の製造工程中で使用している試薬等に関してどの程度安全性に係る情報を得ているかどうかについて、該当するものをひとつ選んでください。

(質問4で「ほぼ全ての試薬等について情報を得ている」または「一部の試薬等についてのみ情報を得ている」と回答した方のみ)

回答	回答数	
ほぼ全ての試薬等について情報を得ている	24	27%
一部の試薬等についてのみ情報を得ている	46	52%
まったく情報を得ていない	18	20%
	計	88

質問6 質問2で回答頂いた細胞加工用原材料等のうち、その作製過程で使用されている試薬等について、「生物由来原料基準」に沿った形での安全性情報を把握している場合は、どの細胞加工用原材料等であるか、該当するものを全てを選択してください。(質問5で「ほぼ全ての試薬等について情報を得ている」または「一部の試薬等についてのみ情報を得ている」と回答した方のみ)

回答	回答数	割合
基礎培地(DMEM、RPMI1640、F-12、MEM など)	37	9.7%
ウシ胎児血清	34	8.9%
抗生物質	25	6.5%
増殖因子(インスリン、IGF-I、FGF、HGF、PDGF など)	23	6.0%
無機バッファー(PBS、HEPES、HBSS など)	21	5.5%
トリプシン・コラゲナーゼ以外の細胞剥離液(TrypLE、アキュターゼ、ディスパーゼ、CTK など)	19	5.0%
ヒト血清アルブミン	17	4.4%
生理食塩水	16	4.2%
細胞保存液(DMSO、CP-1、クライオザーブ、セルバンカーなど)	15	3.9%
コラゲナーゼ	14	3.7%
細胞外マトリックス(マトリゲル、ゼラチン、コラーゲン、ラミニン、フィブロネクチン、ビトロネクチン、フィブリンなど)	13	3.4%
専用培地	11	2.9%
EDTA・EGTA	11	2.9%
ブタ由来トリプシン	10	2.6%
低分子化合物(レチノイン酸、デキサメタゾン、アスコルビン酸、酪酸ナトリウム、ROCK 阻害剤、ALK 阻害剤、カゼインキナーゼ阻害剤、GSK-3 阻害剤、Wnt 阻害剤、PI3K 阻害剤など)	10	2.6%
ウシ血清	8	2.1%
サイトカイン(インターロイキン、TGF、アクチビン、Wnt、BMP、DKK1、Noggin など)	8	2.1%
抗体	8	2.1%
フィーダー細胞(3T3、MEF、SNL など)	7	1.8%
ヒト血清	5	1.3%

ヒト血漿	5	1.3%
トランスフェリン	5	1.3%
ヘパリン	5	1.3%
ウイルスベクター	5	1.3%
成分非公表または動物由来成分を含む培地用サプリメント(B27、N2、KSR など)	4	1.0%
スキャホールド(ヒアルロナンベンジルエステル、ナイロン基剤、ポリグラクチンメッシュ、シリコンコート、アルギン酸-アガロースヒドロゲル、メキシポリエチレングリコール-ポリ(乳酸-co-グリコール酸)など)	4	1.0%
その他の培地用サプリメント(GlutaMAX など)	3	0.8%
メルカプトエタノール	3	0.8%
ブタ由来以外のトリプシン	3	0.8%
ウシ(牛乳)由来カゼイン	3	0.8%
フィコール・パーコール	3	0.8%
抗原ペプチド(例:樹状細胞治療)	3	0.8%
ヒト由来血液製剤(血清アルブミン以外)	2	0.5%
ウシ血清アルブミン	2	0.5%
トリプシンインヒビター	2	0.5%
酵母エキス	2	0.5%
動物由来ホルモン(プロゲステロンなど)	2	0.5%
SOD	2	0.5%
磁気ビーズ	2	0.5%
ウイルスベクターのパッケージング用培養細胞	2	0.5%
羊膜(口腔粘膜培養に使用例あり)	2	0.5%
ウマ血清	1	0.3%
グルタチオン	1	0.3%
トリプシン・ペプシン・コラゲナーゼ以外のペプチダーゼ	1	0.3%
ポリリジン	1	0.3%
カタラーゼ	1	0.3%
エピソーマルベクター	1	0.3%
抗原がん細胞(例:樹状細胞治療)	1	0.3%
その他の動物由来血清	0	0.0%
ニワトリ卵アルブミン	0	0.0%
その他のアルブミン	0	0.0%
消泡剤・脱泡剤	0	0.0%
ブタ由来ペプシン	0	0.0%
ブタ由来以外のペプシン	0	0.0%

ポリペプトン	0	0.0%
ペプトン・トリプトン	0	0.0%
その他に由来するカゼイン	0	0.0%
セリシン	0	0.0%
溶血剤	0	0.0%
ポリビレン(例:ウイルスの感染効率上昇)	0	0.0%
鉄粉(例:磁石を用いた軟骨治療)	0	0.0%

質問7 現行の「生物由来原料基準」で不合理・不都合と思われる点、または当WGに対するご要望やご意見があれば、自由に記載してください。

(次頁参照)

質問8 (任意) 現在のご勤務先・ご活動の場はどれに該当するか、以下の選択肢から該当するものをひとつ選んでください。

(「回答集団について」の項を参照)

《現行の「生物由来原料基準」で不合理・不都合と思われる点、WG に対する要望・意見（質問 7 への回答）》

回答者：大学・公的研究機関

学官 1	<p>私共は、FBS を使用しておりますが BSE の発症していない地域からロットでまとめて購入し、さらに国内で 35Gy のガンマ線照射で滅菌処理したものを使用しております。これだけで 600 万円以上の初期投資が必要でした。培養期間は約 3 週間ですが、抗生物質も使用しております。FBS 使用と抗生剤は同意書においても強調して確認しております。</p> <p>しかし、最終製品である軟骨細胞シートの出荷前に 5 回の洗浄工程で検出限界近くまで希釈されます。問題にならない程度までなくなっていることを確認できれば、あまり厳格な基準はどうかと思います。</p>
学官 2	<p>重要中間体や最終産物に対して安全性試験を行うのは合理的で理解できるが、例えば培養中にごく微量しか使用されないサイトカイン等に対し、製造工程に遡って安全性情報を収集するのは無意味ではないか？理想論としてはわかるが、それはコストを押し上げ納税者（公的研究費）、患者（先進医療）や健康保険料納付者（将来薬価収載された場合）の負担を無駄に増すだけではないのか？また、たとえば劇的に培養効率を改善する効果を見出した試薬等があり、それがマイナーなサイトカインである場合など、安全性情報を収集できないだけで排除するのは、小さなデメリットを防ぐために大きなメリットをつぶすことになり、より良い再生医療を患者さんに提供するという理想から逆にずれることになるのではないか？</p>
学官 3	<p>現状では、細胞培養用試薬のうち cGMP 基準をうたっているものであっても、人への投与は認めていないものばかりです。それが何に起因するか明らかにして、対策して欲しいと思います。現場にはほとんど情報がありません。</p>
学官 4	<p>生体由来原料を合成マトリックスに結合させ、精製後、様々な検討を行った場合、できあがった物質は生体由来原料等の括りに入っている。</p> <p>この際、何が問題となり、何をクリアすれば良いか、明確な基準がなく、ただ単に生体由来原料を用いていることを表記させられ、管理下に置かれることが不合理だと思われる。</p>
学官 5	<p>「生物由来原料基準」を「細胞加工用原材料等」に準用することについて特に不合理は感じません。原料の原料についてなど、具体的な適用範囲を示していただけると助かります。</p>
学官 6	<p>生物由来原料基準適合品であるか否かを簡単に見分けられるような表示を希望します。また、適応品を各種組み合わせで使用して限り、臨床応用へのハードルが十分低くなるような運用を希望します。</p>
学官 7	<p>再生医療の安全性確保と今後の再生医療の持続的な発展のためにも、動物由来製品を厳密に排除するように、基準をお定め下さい。</p>

学官 8	<p>GMPに関する条文は薬事法第14条第2項第4号だと思われます。</p> <p>第14条で「医薬品の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。」とあり、第2項で「次の各号のいずれかに該当するときは、前項の承認は、与えない。」となっており、第4号で「申請に係る医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器が政令で定めるものであるときは、その物の製造所における製造管理又は品質管理の方法が、厚生労働省令で定める基準に適合していると認められないとき。」とあります。</p> <p>すなわち、厚生労働省令で定める基準がGMP基準であり、成分不明の培地などはここでアウトになります。</p> <p>例えば細胞製剤の製造原料（培地）に関しては成分未知でもエンドトキシンフリーやウイルスフリーの証明があれば、製造に用いれるという風な改正が望まれます。</p> <p>大きな観点から言えば、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再生医療製品の安全性は最終製品での総合的な評価で実施することを希望します。 ・製造工程で用いる生物由来原料に関しては、その最終製品の有する治療上の効果が当該製品を用いることのリスクを上回ると判断される場合は、生物由来原料基準適合性の判断に関してはより柔軟な対応を取って頂ける審査方針を求めたいと思います。
学官 9	最終産物における濃度基準が重要であって生産過程において使用したかどうかは問題にならないのではないかと？
学官 10	生物由来の原料であっても高品質・高機能な細胞を得るために重要と思われる材料に関しては、現行の基準について有識者の意見を反映して妥当な範囲内で規制緩和の方向で変更していくことが再生医療実用化という点で肝要と考えます。
学官 11	現行の「生物由来原料基準」の反芻動物由来原料基準の（4）のイ、ウ、オで求められている情報をメーカーから得るためには、秘密保守契約を締結する必要がある、大学や公的機関に所属する者にとっては大きな負担となる。ア、エは秘密保守契約を結ばなくてもメーカーから提供される情報であり、品質および安全性の確保のためには、ア、エの情報だけでも良いと思う。
学官 12	最終細胞調製物における残留量が無視出来る程に僅かの物質について、これを問題にするのは不適切かと思われます。
学官 13	<ul style="list-style-type: none"> ・非臨床に使用する生物由来原料と治験での生物由来原料の同一性 ・ウシ胎児血清に産地の問題（BSE） ・医師主導治験においてすべての生物由来原料の安全性情報が得られない場合の対策
学官 14	<ul style="list-style-type: none"> ・KSR やその他培地は「安全性の確保上必要な情報（ドナーの情報など）」が得られず、生原基不適合であるが、現在は他に代替品が無いために使わざるを得ない。この製品の製造工程には十分なウイルスクリアランスも含むことができないため、現法ではそのような製品は医療には使えない。こういった細胞・組織製品の医療応用のためには何が必要なのかを専門家の方々に討論して頂きたい。

	<ul style="list-style-type: none"> ・原材料の原材料について、原料と同じ生原基への適合させる必要が本当にあるのかどうか、討議して頂きたい。
--	---

回答者：医療機器メーカー

産 1	<p>【反芻動物由来原料基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・生物由来原料基準全体に言えることだが、欧米の基準と異なることから、海外の試薬、医薬品を原材料として使用する場合に、情報収集が困難を極め、使用を断念することもある。それにより製品の性能が低下することもある。欧米の基準と整合を図る必要がある。 ・特に乳と乳由来製品については EUでは以下の条件のみ <ul style="list-style-type: none"> -食用と同じ condition で健康な動物から採取されたものであること。 -仔牛のレンネットを除く反芻動物の他の部位が乳由来物の製造工程で使用されていないこと。 <p>海外メーカーの原料を使用する場合、そこに含まれる乳由来成分等のウシの飼育状況までトレースすることは困難。</p> <p>【動物由来原料基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウイルス安全性に関して行政として想定されている許容リスクの内容と程度が明確でないことが問題。 <p>例えば血清 γ 線照射におけるウイルスバリデーションにおいて血清などの場合、モデルウイルスの一つに parvovirus を用いることが多いが、血清としての活性を失わないの照射線量で ICHQ5A に規定されている 1log 以上の低減が困難な場合が多い。そのため、ロットチェックで使用できる血清を見つけるのが非常に困難な状態。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・承認された医薬品を使用する場合は、審査の過程で確認されているはずであるので、申請者に医薬品の製造工程で使用される原料についての情報(例：医薬品の製造工程で使用されるカゼインの原料の牛乳を採ったままでは求める必要はないのでは？
産 2	<ul style="list-style-type: none"> ・生物由来原料等について禁止の措置は迅速だが安全性が確認された後の動きが遅い ・ウシ乳等リスクの低い部位を原材料として使用している場合でも同レベルの要求事項を満たす必要がある ・海外のメーカーに依存しているため日本独自の要求事項が理解されにくい ・有効性及び安全性が確認されている医薬品を原材料として用いても医薬品の製造工程で使用する原材料まで情報を把握する必要がある
産 3	<p>海外品を原材料とする場合があるため、欧米基準との整合をはかって頂きたい。</p> <p>例えば、 第4動物由来製品原料総則1反芻動物由来原料基準 (3)(4)は、EUでのカテゴリーA~C等に比べ厳しいと感じます。</p> <p>また、 3動物由来原料基準については、許容リスクの程度が必要ではないでしょうか。</p>

産 4	<p>原料を購入する際、全ての生物由来成分の内容、ウイルス否定試験や品質管理方法の資料など、メーカーから入手する必要があるが、ノウハウなどを理由に開示してもらえないケースが多い。</p> <p>また、反芻動物由来原料では原産国の関係上取り扱いメーカーも限られる。</p> <p>このような状況において、マスターファイル化の啓蒙やそのメリットなどを原料メーカーに施し、また、マスターファイルの活用による生物由来原料基準の適合を推進するなどの施策が必要である。</p> <p>合わせて、臨床研究などで実際に人に投与されてきた原料についてもリスト化し、その使用実績からの安全性も審査時資料として考慮してもらえるようにすることが望ましい。</p> <p>感染症等の検査方法について、最新の知見に照らして適切なもの、とあるが、具体的に何が最新の知見なのかの明確な判断材料が存在しない。</p> <p>その方法についてまず PMDA に相談、確認を行う必要が生じるなど、労力が必要となる一方で、現実には実績のある従来の測定法(例えば日局法)に従うことを要求される。</p> <p>生物由来原料基準の文言の修正、もしくは最新検査方法の明確化が望まれる。</p> <p>再生医療等に用いられる人由来組織細胞製品においては、製造工程において人由来原材料の細菌、真菌、ウイルス等を不活化または除去できないため、これらの否定試験を実施する必要があるが、例えば日局法に準じた試験法ではサンプル量に限界があり試験できない場合がある。</p> <p>また、代替法を提案しても、現状は日局法に準じていないと採用されないのが現状である。</p> <p>このような状況において、適切な試験方法(ロットの考え方を含む)の整備が必要である。</p>
産 5	<p>・市販の培養成分については、そのほとんどが試薬グレード(海外メーカー)しか選択肢がありません。これら試薬に対し、国内の生物由来原料基準への適合を求めることが非常に困難な状況です。</p>

【検討希望の案件 1】

第 210 号 2. 動物細胞組織製品原料基準の(2)エ/(2)オ/(5)ウに示される、動物の農場管理の規定については削除し、米国、EU の規制と等しい規制内容とすべき。

【現状】

上記の基準により、企業はウシに限らず、全動物種に対し誕生から屠畜までの全農場での飼育履歴管理を求められる。この規制は日本独特のものである。米国を始め大規模な畜産経営を行う国では、動物は農場において繁殖から肥育まで一貫して行うのではなく、生育段階ごとに分業され、最終的な肥育段階において Concentrated Animal Feeding Operation 等の大規模施設に、国内、場合によっては国外も含めた農場から直接又は家畜取引市場から集約される。そのため、我が国の畜産システムとは全く異なるレベルでの、広範囲かつ多数の農場がその生産に関与するため、肥育農家、繁殖農家等を把握するのは、BSE 対策として国家レベルでの一元管理が行われている国でのウシを除けば、事実上不可能になっている。このような状況下で、我が国の規制を遵守のためには、日本向け特別履歴管理システムを、通常の畜産管理システムとは別途構築し維持しなければならない。そのためには、海外企業、slaughterhouse、肥育農家、繁殖農家等、膨大な関係企業と契約等を行う必要があり、長期間の交渉と莫大な費用がかかる。我が国さらに、世界に供給する製品と日本用製品が混在しないために、すべての工程において、ラインを分けることを slaughterhouse や各種製造所に要求し、非常に特殊な国と世界から認識されている。

産 6

弊社では、動物組織(動物の心膜や大動脈弁)を原材料として生体弁等を製造しており、その原材料となる動物組織の入手については、日本向けのみの特殊な管理を上述のように行っている。弊社の生体弁については、直接的には、本アンケート調査の対象となる再生医療等製品の原材料ではないが、再生医療等の原材料として、特に、ブタやウマなどの出生までさかのぼる生産履歴管理が一元的に行われていない動物に由来する物であって、その製品の特性から高温及びアルカリ処理を行えないもの(例えば、血清や成長因子など)については、弊社の生体弁と同じような深刻な問題点が生じる。なお、米国、EU では、生物由来製品に関して、飼育管理の規定以外は本邦と同様な規制が存在しており、米国においては屠畜前動物検査、屠畜後屍体検査等による適切な管理が行われて、医療機器の生産過程において適切な処理(例えば、グルタルアルデヒドによる処理等)が行われていれば、安全性確保の点で十分とされている。上述のような日本のみ要求される、関連するすべての農場の飼育管理は現実的ではなく、諸外国と等しく検査や処理に重点をおく規制内容に変更することは、製品の安全性が懸念されるようなことを生じるとは考えられない。今後、海外とかけ離れた我が国のみにある加重な規制により、製品導入がおくれることは断じて避けるべきであり、世界の規定と等しい内容を希望する。

【検討希望の案件 2】

第 210 号2. 動物細胞組織製品原料基準の中から、カゼイン(乳由来)を対象外とし、米国、EU の規制と等しい規制内容とすべき。

【現状】

ミルクカゼインは、医療機器では、天然ゴム調整に使用することがあり、医療機器の種々の原材料の添加物として使用されてきた実績のあるものである。また、ミルクカゼインは、培地栄養源となるペプトンの原材料として、多くの培地の原材料になっている。

しかしながら、現在の第 210 号においては、反芻動物由来原料基準(3)の国の制限がないが、その他の規定、及び動物由来原料規定が適応されており、ウイルス不活化証明や記録の保管が要求されている。ミルクカゼインにウイルス不活化証明を求めているのは、世界中で日本だけである。再度、この要求が科学的に妥当なものであるのか、検討し、もし要求根拠が希薄であれば、世界と等しい規制内容に改めるべく、カゼイン(乳)を本規制の対象外にすべきである。

なお、全ての ミルクカゼインについて、当該規制の対象から除外することが困難な場合は、ミルクカゼインが医療機器の原材料の添加物として使用されている天然ゴム等が当該規制の対象から除外になるような処置を希望する。天然ゴムは生成過程においてアルカリ処理、酸処理及び熱処理を行われる。このように直接の原材料の生成過程において、一般的なウイルス不活化と同等な処理が行われる場合、それをもって、生物原材料基準の対象から除外するような規定を設けるべきである。

産 6
(続き)

【検討希望の案件 3】

生物由来製品に関する記録及び保存について、承認取得者等は特定医療関係者についてのみ記録及び保存をおこなう管理とすべき。

【現状】現薬事法 68 条 9 における生物由来製品についての記録及び保存については、生物由来製品の販売業者等からの承認取得者等への報告に基づき、すべての譲渡譲受内容を記録し保存することを求められているが、販売業者が、2 次、3 次の代理店を経て特定医療関係者に届けられる場合、特定医療関係者は明らかになっても営業的観点から途中の販売形態について報告が必ずしも適切に行われない場合がある。この要求項目は、見方を変えると植込み医療機器など特定医療機器でトラッキングが求められているもの以上の要求事項である。生物由来製品の安全対策の面から、使用者への情報提供が適切にできることは必要であるが、経路販売業者をすべて把握しておく労力が大きすぎることが实际的でないと考えられる。改正案においても、その文面はそのまま使われており、再生医療等製品においては改正案 68 条の7に、生物由来製品について記載されている改正案 68 条の 22 と同様な内容が盛り込まれているが、必要な情報提供が迅速に行われることが最低限可能な形態にすることで、製造販売業者の負担をへらすべきである。

回答者：医薬品メーカー

産 7	<p>どの段階までさかのぼって原材料を調査すればよいのかわかりにくい。</p> <p>再生医療等製品の製造では、抗体医薬品の製造以上に、ヒト又は動物由来原料や遺伝子組換えにより製造された原料を使用することが多くなると思われるので、調査範囲について明確にしてほしい。</p> <p>現行の生原基では、培地成分として使用する場合も、医薬品として使用する場合と同レベルでの基準への適合が求められているが、用途から考えるとそこまでのレベル不要ではないかと思われるので、検討をお願いしたい。</p> <p>現行の生原基がそのまま適用されることは、日本での再生医療等製品の開発推進のブレーキになりうる可能性があると思われる。</p>
産 8	<p>感染のリスクに対する安全性の基準があいまいであり、リスクに応じたグレードづけが必要。またプリオンについては一定の試験法なりモニター指針をつくるべき。</p>
産 9	<p>現在開発中の医薬品（遺伝子導入を行った細胞医薬品）において、遺伝子導入試薬にウシ胸腺由来物質が含まれている可能性があります。この情報について遺伝子導入試薬会社に再三情報開示を求めています。情報が得られておりません。一方、PMDA よりウシ胸腺由来物質を含む遺伝子導入試薬の仕様は認められない、と言われております。しかし、遺伝子導入試薬の中に含まれるウシ胸腺由来物質は極わずかであり、更にその後の細胞の加工工程において、かなりの希釈が行われます。もともと BSE 問題で策定された基準であり、かなりの量を含む可能性がある原料を規制するものと理解しておりますが、このようなごくごく微量の（実際に最終製品への存在が確認できない程度）原料にまで本基準で規制されることには大いに疑問に感じます。</p> <p>なお、本製剤について米国では既に臨床試験を実施しており、遺伝子導入試薬の変更を求められてはおりません。仮に遺伝子導入試薬を変更した場合、現行と同等の品質・特性をもつ細胞を作成することは困難であり、多大な費用と時間をかけて再出発することになるものと想定しています。</p>
産 10	<p>開発を進めるにあたって FDA のマスターファイルが利用できない。 （FDA のマスターファイルとの整合性が取れていないため）</p> <p>生物由来原料を用いるに当たり、可否判断の基準が不明瞭かつ個々人の認識にばらつきがある。WG で明確で汎用性のあるガイドラインを策定していただきたい。</p>

産 11	<p>・現行制度下では、生物由来原料基準は承認申請時に要求される条件ではあるものの、製造法により品質が規定される再生医療等製品にあっては、開発初期から同基準への適合性を確認した上で製造方法を確立する必要がある。すなわち、再生医療等製品に同様の基準を適用することは、治験の開始前までに原材料供給元(多くの場合は海外企業)からの情報収集、契約交渉などに長い期間を要することとなり、日本における再生医療振興にとって大きな障害となりかねない。</p> <p>・また、欧米の原材料に関する規制に比べてはるかに高いハードルとなっており、再生医療等製品に同様の基準を適用することは国際的な開発競争において不利な条件となることが容易に想定される。特に、承認された医薬品を使用する場合においてもその原材料に関する詳細な情報を入手することを要求している点は諸外国の基準に比べて厳格である。</p> <p>・同一ロットが多数の人に使用される医薬品等にあっては、健康被害拡大阻止の観点から厳格な安全基準が設けられることは合理的といえる。一方、一部の再生医療製品のように1バッチが1人だけに使用される場合は、より緩和された(せめて国際標準レベルの)基準の適用が適切と考える。これと同様に、細胞組織加工製品(同種)の指針も、ドナーと患者が1対1の製品と1対多数の製品とを区別することが適切と考える。</p>
産 12	<p>・人細胞組織製品原料基準の(9)に「ドナーからの細胞又は組織の採取が無対価で行われたものでなければならない。」との記載がある。一方、米国では、現金以外の形ではあるが、対価の支払いが許容されていることから、米国で採取された細胞を用いる場合、当該基準を満たさない可能性がある。海外において有償で採取された細胞も使用できるよう、血漿分画製剤における原料血漿の「献血」、「非献血」の区分のように、細胞においても区分を設けるなど対応していただきたい。</p> <p>・「動物由来製品原料総則」の「反芻動物由来原料基準」、「動物細胞組織原料基準」及び「動物由来原料基準」の関係が分かりにくい。特に、「反芻動物由来原料基準」が適用される場合、「動物由来原料基準」も適用されるのだから、記録に関する要求事項などの重複する内容は整理し、分かりやすくしていただきたい。</p> <p>・「反芻動物由来原料基準」の(2)に使用禁止部位の記載がある。当該使用禁止部位は、生物由来原料基準独自のものとなっており、EP 及び WHO の High-infectivity tissues や OIE の Specified risk materials と乖離が見られる。細胞製品の原材料としては、研究用試薬などがそのまま使用されているケースがあるが、そのような試薬は海外製のことが多く、反芻動物由来成分が使用されている場合、その原料部位の選択に海外で規定されている危険部位が考慮されている可能性はあっても、生物由来原料基準の使用禁止部位が考慮されている可能性は低い。細胞製品の原材料を開発中に変更するのはハードルが高く、また、反芻動物由来成分の原料部位の変更はその原産国の変更に比べて困難である。海外製の試薬の使用のハードルを下げるためにも、「反芻動物由来原料基準」の使用禁止部位について、海外の基準を考慮した見直しを行っていただきたい。</p>

<p>産 12 (続き)</p>	<p>・平成 21 年 3 月 27 日付け事務連絡「生物由来原料基準に規定する原材料の取り扱いについて」では「医薬品等の製造工程に用いられる物質は、医薬品等の出発原材料として基準の「原材料」に該当する。原材料の製造工程に用いられる物質については、医薬品等の出発原材料とまでは言えないこと等から、次の例又はそれに準ずるものは基準に規定されている「原材料」には該当しない。」とされており、原材料の製造工程に用いられる物質(原材料の原材料)は、基準の対象外であるように読める。一方、現在の細胞・組織加工製品においては「細胞調製時に用いる酵素等を製造する際に使用された生物由来成分に関しても、確認が必要である」旨が述べられており(平成 25 年 3 月 8 日版「細胞・組織加工製品の開発初期段階からの品質及び安全性に係る薬事戦略相談を行うために留意すべき事項(チェックポイント)について【品質】」参照)、原材料の原材料も基準の対象であるとしている。実際のところ、各メーカーは原材料の成分すら非開示としているところも多く、その製造工程に用いられる物質の情報まで入手することは困難を極める。また、MF 登録制度の改定により、細胞・組織加工製品の原材料については MF 登録が可能となったが、原材料メーカーはそもそも MF 登録など薬事規制に明るくなく、協力を依頼しても理解が得られない。生物由来原料基準の要件が日本独自のものとなっている現状で、原材料の原材料までを基準の対象とするかについてはご再考いただきたい。</p> <p>・再生医療等製品の原材料については、平成 25 年 3 月 8 日付け事務連絡「細胞・組織加工医薬品等の製造に関連するものに係る原薬等登録原簿登録申請書及びその申請書に添付すべき資料の作成要領について」で当局が求める情報の項目が示されたところである。当該項目については、原材料に医薬品として承認実績のある製品を使用する場合は十分な管理・試験がされていると考えられるが、研究試薬などを使用する場合は十分な管理・試験がされている保証はない。各原材料が再生医療等製品の原材料として認可され得るかを判断し、開発の初期段階から適切な原材料が選択できるようにするため、再生医療等製品の原材料として使用される試薬に求められる原材料管理、製造設定、規格・試験方法設定、安全性試験等の基準を明確にしていきたい。</p>
----------------------	--

回答者：化学メーカー

<p>産 13</p>	<p>【培養容器に対する要望】</p> <p>1. ヒトの治療に使用する細胞を育てる場合でも、市販の研究用細胞培養容器が選定され、医師、研究者の指導のもとに使用されているのが現状です。</p> <p>2. 市販研究用細胞培養容器の規格や基準は決まっておらず、メーカーによる品質保証が主であり、細胞培養容器としての規格・基準の設定が必要と考えております。</p> <p>3. 当社は細胞培養バッグを製品提供しており、プラスチック製医薬品容器試験法を基に製品品質を管理しています。</p> <p>ワーキンググループにて培養容器に関する基準もご検討頂けると幸いです。</p> <p>よろしくお願い致します</p>
-------------	--

回答者：その他

他 1	<p>ヒト細胞・組織の受け入れ塗セルバンクに関し、培養工程、活性化工程において、細胞学的変化を起こす可能性があるため、細胞の持つ遺伝学的分析を熟考して欲しい。</p> <p>細胞加工用原料等の製造工程中に使用される試薬について再生医療製品から完全に取り除く方法を採用してほしい。</p> <p>再生医療製品が発癌性のない様に十分注意してほしい。</p>
他 2	<p>以前から、色々と疑問がありますが、今後の再生医療に関する法整備が成されて、それらが解決に向かうことを切に願い、アンケートに回答させていただきました。</p> <p>例えば、各メーカーから「研究用培地としてのみ使用して下さい」との注意書きのある幹細胞培地が多数売られています。現状では、出荷段階で PBS 洗浄してしまえば、培地に抗生物質が入っていないようがウシ胎児血清が入っていないようが影響はないだろうとのコンセンサスがあるからだと思います。</p> <p>また、個人経営のクリニックや再生医療製品を提供する企業でも、患者毎の血清はロットのバラツキが大きいために、バラツキの少ないウシ胎児血清を使っているようです。</p> <p>私としては、本当にそうなのかしっかり検証したデータ、或いは公的な見解を知りたいところです。</p> <p>或いは無血清培地として販売しているものにもかかわらず、成分としてヒト血清アルブミンが含まれている培地を「無血清培地」として良いのか？とも思います。</p> <p>これらの疑問は、製品としての安全性の線引きではなく、医療としての安全性の線引きが曖昧なために生じて感じています。</p> <p>より良いご検討の提起になれば、幸いです。</p> <p>何卒、宜しくお願い致します。</p>
他 3	<p>薬事法承認原材料以外の原材料の全てにウイルス試験を求めることは困難なのではないかと考えております。</p>
他 4	<p>既に、自社製品に関連して、薬事戦略相談を実施した経験があり、PMDA の洗礼を受けております。</p> <p>その相談の中で、製造工程で使う試薬、原材料に関して、生物由来原材料基準に合致しているかの議論を行った経験があります。</p> <p>その結果、ある原材料に関して、生物由来原材料を使用していない原材料への変更検討をしています。</p> <p>Pmda として、安全基準を示すことができないことは、ある程度理解できますが、安全性を申請者が証明するのを一方的に審査するだけでなく、安全性を確保するための処置を、申請者と共に確立していくような方向性を持っていただければと思います。</p>

他 5	<p>比較的小さな組織の再生医療が先行しているという事情もあり、培地の製造メーカーでは市販品を開発する上で十分な市場規模を描くことが出来ず、医療用にお使いいただけるグレードの培地を開発し、継続的に供給する体制を整える判断には至っておりません。過去にも細胞治療用の培地生産は何度かチャレンジされていますが、現在販売されている製品も含め、日本の規制に合致する製品はできていないのが現状です。</p> <p>培養上清やエクソソームの利用なども始まっており、培地成分の安全性の担保は避けて通れない問題です。ある意味では最終製品と同等の投資が必要かも知れません。幸いにも培養する細胞が異なっても培地には同じような成分が使用されていますので、企業の投資が及ばないところは公的機関が培地の安全性担保についてサポートするか、培地メーカーへの助成金があれば、より安全な原材料の開発が大幅に前進すると考えます。</p> <p>生物由来原料基準については、様々な使い方がされる培地について、画一的に医薬品並みの品質と管理が求められており、運用でも「できるだけ多く」情報を提供するという姿勢が伺われます。結果として無制限に業務が拡大し、コスト高に跳ね返ります。できればグレード分けをして製品開発の上での現実的な一定の目標値を示していただくと、最終製品の製造メーカーも培地メーカーも動きやすいと思います。</p> <p>製造現場の視察などもぜひ行われるべきと思います(血清の工場、組み換えタンパク質製造業者、完全培地の製造業者など)。</p> <p>前職の経験から、限られた知識ではございますが、ご提案させていただきます。本 WG のご成功をお祈り申し上げます。</p>
-----	--

回答者：回答しない（または記載なし）

他 6	<ul style="list-style-type: none"> ・再生医療等製品使用の対象者と生物由来原料のドナーが同一（自家）である場合。（自家の原材料を生物由来原料基準の適用外とするなど） ・医薬品化された生物由来原料を用いる場合。（記録・保存の範囲など）
他 7	異種細胞内存ウィルスの除去が必要です。
他 8	<p>細胞治療に関しては、特に非公開培地成分についての情報は、ユーザ側ではどうにもできないと言ってよい。メーカーにしてみれば企業の秘密情報に該当するため、結論としては使用不可となるが、せめてメーカー側が一定の担保をすることで使用可能にすることはできないか？（国内で臨床使用可能とするにはあまりにハードルが高い）</p> <p>製造上の重要試薬であっても、製造工程由来不純物試験により残存リスクを確認することは可能である。そのようなリスクベースアプローチに基づき、原料基準を考え直してほしい。</p>
他 9	<p>何を今更こういつたことをしているのでしょうか。</p> <p>10 年以上も前から、大丈夫なのかどうか議論されているのに。</p>

4. 再生医療等製品原料基準の策定に向けた論点整理および対応策

アンケートの結果を踏まえ、以下に論点を整理し、それぞれについて対応策（案）を提示した。各論点に対する対応策については、議論を整理するため、人由来の細胞から製造される再生医療等製品を想定したものを前提とし、製造に用いる原料及び材料は、人由来の再生医療等製品で現在想定される範囲内の物に限り、感染リスクに注目して基準を制定することとする。

新たな基準に反映明記する事項と通知に記載する事項が含まれる。

4.1 動物細胞組織原料基準について

- 動物細胞組織由来の材料のうち、株が樹立されたもの（例；フィーダー細胞）について、元の動物の飼育管理等の確認が困難な場合がある。

（参考） 動物細胞組織製品原料基準

(2) ドナー動物は、次のいずれにも該当し、動物細胞組織製品の原料又は材料となる細胞又は組織を提供するに十分な適格性を有するものでなければならない。

ア ドナー動物を選択するに当たっては、動物種ごとの微生物学的特性が考慮されていること。

イ ドナー動物の受入れ時及び受入れ後の試験検査が、当該試験検査の項目及び当該試験検査の結果を評価する基準をあらかじめ設定した上で行われていること。特に、感染症等に関する試験検査については、動物種ごとに検査すべき項目が異なる点に留意すること。

ウ ドナー動物の受入れに際して、感染症等の伝播を防止するための措置が適切に行われていること。

エ ドナー動物の飼育管理に関する実施方法及び手順を記載した標準操作手順書が作成されていること。

オ 感染症等の伝播を防止するため、ドナー動物の飼育管理が封じ込めの設備その他の適切な設備を有する施設で行われていること。

カ ドナー動物が動物福祉の精神に基づいて取り扱われていること。

(5) 動物細胞組織製品の原料又は材料となる動物の細胞又は組織についての、品質及び安全性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。

ア 当該細胞又は組織を採取した施設

イ 当該細胞又は組織を採取した年月日

ウ ドナー動物の受入れ並びに試験検査及び飼育管理の状況

エ 当該細胞又は組織を採取する作業の過程

オ 当該細胞又は組織のロットの番号

カ アからオまでに掲げるもののほか、当該動物細胞組織製品の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

<対応策>

- ・ 動物細胞組織由来の材料（ここでは、動物細胞組織製品の本質となる動物細胞をいうものではなく、人細胞組織製品を製造する際の材料として使用される動物細胞をいう。）のうち、使用実績（国内外での薬事承認、治験又は指針に基づく臨床研究実績があるという趣旨を通知等で明確化）があり、かつ、セルバンクを構築するものについては、セルバンクの解析を目的に照らして十分に行う場合は、元の動物の飼育管理や細胞・組織を採取する作業の過程の情報に関するドナー動物の適格性（基準の（2））と記録と保存（基準の（5））は適用しないこととする。
- ・ 当該動物が健康であることを確認することにより、原材料について検査を行うべきウイルス等の感染因子の種類を絞り込めることを明確にする。この場合、健康であることについては、一般に利用可能な情報（各国の食用の国家検疫や SPF 等）により確認できることとする。

4.2 反芻動物由来原料基準について

- O I Eにおける取り決めとの齟齬（具体的には清浄国に日本と米国を追加）等を解消する方針。生物由来原料基準も含めて、別途年度内に特別研究班を組織し検討予定。
- 培地成分等の製造用のセルバンクの樹立に用いられた培地成分等が基準の対象とならないことを明確化する。

4.3 動物由来原料基準について

- ① 遺伝子組換え技術や細胞培養技術を用いて製造される製品に使用されるセルバンク又は細胞等の培地中の成分を作製するための原材料（例えば、インスリンを製造する際に培地中に添加されるブタ由来トリプシン、コラゲナーゼ等の成分を産生する菌（産生菌）を培養する際に使われる動物由来ペプトン）について健康な動物に由来することや、原産地、使用部位等の確認が困難な場合がある。

（参考）動物由来原料基準

- (1) 動物細胞組織製品の原材料以外の動物に由来する原料又は材料（細菌又はウイルス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。以下動物由来原料基準において同じ。）の原材料は、薬事法に基づく製品の製造販売の承認の際に交付される承認書に別に記載されている場合を除き、健康な動物に由来するものでなければならない。健康な動物に由来することが確認できない場合には、無菌性が担保されていること及びウイルス感染リスクの検証が行われていることを確認しなければならない。
- (2) 原材料について、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。
- (4) 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、(3) 及び 2. 動物細胞組織製品原料基準(2)の規定を準用する。
- (6) 原材料についての、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。
 - ア 原材料を作製した機関名
 - イ 原材料を作製した年月日
 - ウ 原材料の検査等の結果
 - エ 原材料を作製する作業の経過
 - オ 原材料のロットの番号

<対応策>

- ・ 遺伝子組換え技術や細胞培養技術を利用する際のセルバンクを構築する細胞又は培地成分の由来となる元の動物の飼育管理や細胞・組織を採取する作業の過程の情報については、セルバンクの解析を徹底することで、動物の原産地や使用部位等の情報（基準の(2)）、ドナー動物の的確性（基準の(4)）と記録と保存（基準の(6)）は適用しないこととする。
- ・ 培地成分といった原材料の解析が困難な場合に、原材料そのものではなく製品の製造工程中に使用した当該成分を含む培養上清をサンプルとしてウイルスの確認（ICH-Q5A に記載の in vitro 試験及び in vivo 試験）を行うことで、原材料の製造工程でウイルスの混入がないことの確認として差し支えないことを運用上明確にする。

- ② 再生医療等製品の製造に用いるトリプシン等の原材料を作製する作業の経過については、情報の入手が困難である場合がある。動物由来の材料について、「健康な動物」に由来する必要があるが、トリプシン等の由来となる元の動物の飼育管理等の記録の確認が困難な場合がある。

<対応策>

- ・ 記録と保存（基準の（6）エ）については、GMP の中で必要に応じて確認（検疫やSPF証明等を想定）するものとし、原料基準には記載しないこととした上で、記録の内容についても、健康な動物に由来することが確認できない場合であっても、ウイルス安全性を確認するために必要な情報でよいことを運用上明確にする。

4.4 ヒト細胞組織製品基準について

- ① 自己由来製品のドナースクリーニングについては、現行では「必ずしも必要ない」とされているが、その運用が明確でない。

(参考) ヒト細胞組織製品原料基準

(3) ドナーは、次のいずれにも該当し、人細胞組織製品の原材料として用いる細胞又は組織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。なお、人細胞組織製品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。

ア 当該細胞又は組織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。

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。

ウ アの検査項目、検査方法等に応じた再検査がウインドウピリオドを勘案して適切な時期に行われていること。

(4) 上記のほか次に掲げる疾病等について、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。

ア 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

イ 敗血症及びその疑い

ウ 悪性腫瘍

エ 重篤な代謝及び内分泌疾患

オ 膠原病及び血液疾患

カ 肝疾患

キ 伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の痴呆症

<考慮すべき点>

- ・ 自己由来について感染症検査を行う目的は、クロスコンタミネーションだけではなく、①作業者の安全確保、②製造工程中の感染ウイルスの増殖を避けること等にある。
- ・ 自己由来製品の場合、術後感染に関する原因等を遡及できるよう、入院や手術に際して B 型肝炎、C 型肝炎、HIV 等のウイルス検査が行われている場合が多い。

<対応策>

- ・ 自己由来製品については、実施する場合に上記の目的がある趣旨を製造業者、ドナーが明確に理解するような措置を講ずるとともに、必要な情報（例えば、ドナーの同意を得て受入伝票

に、医療の実施に際し、すでに実施されている感染症に関するカルテ上の記載内容を記載する等)を入手できていればよいことを通知等で明確化する。

- ・ なお、人由来の原材料について、自己由来でも、患者が術後に感染症を発症するケースなど、ドナースクリーニングを術前にやっておかないと、何が感染の原因か遡及できなくなる(その患者があらかじめ自らの感染の状態を知らない場合)。このため、ドナーサンプルの一定年限の保管(現在の生物由来製品ではGMPの中で実施している。)を行うとともに、一般に術前には患者の検査をしている場合が多いが、これらの検査、及び事後に検査が可能となるようなサンプルの保管について通知等で推奨することとしてはどうか(イメージとしては、血液製剤の遡及調査ガイドラインのような感じ)。
- ・ その作製の特性上、ドナースクリーニング内容を追うことができないもの(例えば、ES細胞)については、セルバンクでの解析及び適切なウイルス否定試験をもってやむなしとする。

② 採取の場合の倫理等に係る規定については、医政局で行っている新法の再生医療技術提供基準の動向を踏まえて必要な修正を行うことでよいか(ES細胞の取り扱いも含む)。

4.5 ヒト由来原料基準について

- ヒト由来の材料のうち、ヒト由来細胞を用い遺伝子組換え技術を用いて作製した培地成分等(TGF-β等)について、原材料を作製する作業の経過の記録の保存が困難な場合がある。

(参考) ヒト由来原料基準

(4) 原材料についての、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。

ア 原材料を作製した機関名

イ 原材料を作製した年月日

ウ 原材料の検査等の結果

エ 原材料を作製する作業の経過

オ 原材料のロットの番号

カ アからオまでに掲げるもののほか、当該製品の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

<対応案>

- ・ 原材料を作製する作業の経過に関する記録等はGMPの中で必要に応じて確認するものとし、原料基準には記載しないこととし、また、当該記録等もウイルス安全性を確認するために必要な情報でよいことを運用上明記する。

4.6 血液関係規定

- 薬事法改正により、血液製剤以外の目的でも採血が可能となるが、採血方法に関する規定については、主に輸血用血液製剤のために定められたものであるため、再生医療等製品の原料基準としては設定せず、ヒト由来原料基準に含めることとする。

4.7 その他

- 薬事法で承認されている製品を使う場合（例えばヒトアルブミンなど）は、最終製品に含まれる量が承認の用法・用量を大幅に超えない限り、生物原料基準の適用外であることを明記する。
- H21.3.27 審査管理課長事務連絡で示してきた原材料（特に材料）のさかのぼりの範囲について基準上明らかにする。

謝辞

本調査研究の遂行に多大なる御理解と御協力をいただきました、日本再生医療学会、日本遺伝子治療学会、日本輸血・細胞治療学会、日本医薬品等ウイルス安全性研究会、JST 再生医療実現拠点ネットワークプログラム再生医療の実現化ハイウェイ課題C、国立医薬品食品衛生研究所先端医療開発特区（スーパー特区）対応部門、日本製薬工業協会、日本医療機器テクノロジー協会、バイオインダストリー協会、再生医療イノベーションフォーラム（以上、順不同）並びに上記団体メンバーの各企業・研究機関の皆様方に、この場を借りて改めて深く御礼申し上げます。

事務連絡
平成21年3月27日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

生物由来原料基準に規定する原材料の取扱いについて

生物由来原料基準（平成15年厚生労働省告示第210号。以下「基準」という。）に規定する「原材料」については、同基準の第1の3に「原材料」とは、医薬品等の製造に使用する原料又は材料の由来となるものをいう。」と規定されています。

この原材料については、「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」（平成15年5月20日付医薬審発・医薬安発・医薬監麻発・医薬血発第0520001号厚生労働省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）の記の第1の1.（1）に「生物由来原料基準に規定する「原材料」とは、具体的にはヒト又は動物から採取された組織、体液若しくは組織等の抽出物又はそのプールしたものをいい、それらを出発原材料として医薬品・医療用具等の製造に用いる原料又は材料を製するものをいうこと。」と通知されていますが、これに加え、下記のとおり整理しましたので、御了知の上、貴管下関係業者に対して周知願います。なお、本件については、本年3月10日に開催された薬事・食品衛生審議会（生物由来技術部会）に報告したところです。

記

医薬品等の製造工程に用いられる物質は、医薬品等の出発原材料として基準の「原材料」に該当する。原材料の製造工程に用いられる物質については、医薬品等の出発原材料とまでは言えないこと等から、次の例又はそれに準ずるものは基準に規定されている「原材料」には該当しない。

- 例1：細胞培養工程の培地成分として使用されるヒトインスリン（遺伝子組換え）を産生する細胞（大腸菌等）のセルバンクの構築にのみ用いられた原材料
- 例2：細胞培養工程の培地成分として使用されるヒトインスリン（遺伝子組換え）

の製造工程において、部分分解に使用される菌由来成分（ペプチダーゼ）の製造に使用された原材料

例3：抗体医薬品等の精製工程に使用されているプロテインAアフィニティークロマトグラフィー担体を構成するプロテインA（菌由来）を精製するために使用された人免疫グロブリンG