



平成27年1月29日

幹細胞評価基盤技術研究組合 第2回間葉系分科会・勉強会

# 再生医療等製品の特性をふまえた 生物由来原料基準の改正について

国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部

佐藤 陽治

本発表で述べられている見解は発表者の私見であって、国立医薬品食品衛生研究所  
および厚生労働省の現在の公式な見解では必ずしもありません

# 再生医療／先端医療に関連する各種法律



## 1. 再生医療推進法 (H25.5)

- 再生医療の実用化に向けて、研究開発や普及を促進する際の国の責務を明記した議員立法

## 2. 医薬品医療機器等法(改正薬事法、薬機法) (H25.11)

- 新カテゴリー「再生医療等製品」の創設
- 再生医療等製品の条件及び期限付製造販売承認制度導入

## 3. 再生医療等安全性確保法 (H25.11)

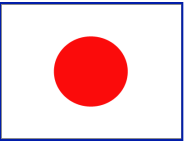
- 医師・歯科医師、細胞加工を「特定細胞加工物製造業者」に委託可能に
- 再生医療等提供計画を厚生労働大臣等に提出＝国による監視

## 4. 健康・医療戦略推進法 (H26.5)

- 「国は、医療分野の研究開発の成果の実用化に際し、その品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断することに関する科学の振興に必要な体制の整備、人材の確保、養成及び資質の向上その他の施策を講ずるものとする」

## 5. 日本医療研究開発機構法 (H26.5)

- 医療分野の研究開発・環境整備の助成等の業務の一本化



# 薬事法の改正

# 薬事法の改正（平成26年11月施行）

## 1. 新しい法律名

「薬事法」

⇒「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」（“医薬品医療機器等法”，“薬機法”）

## 2. 新しい製品カテゴリー

「医薬品」「医療機器」

⇒「医薬品」「医療機器」「再生医療等製品」

## 3. 新しい審査制度（再生医療等製品の一部）

⇒条件・期限付製造販売承認（安全性確認 & 有効性推定）

# 医薬品医療機器等法(改正薬事法)における 「再生医療等製品」の定義

## 第二条の9

この法律で「再生医療等製品」とは、次に掲げるもの(医薬部外品及び化粧品を除く。)であって、政令で定めるものをいう。

「細胞・組織加工製品」「再生医療製品」

一 次に掲げる医療又は獣医療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に培養その他の加工を施したもの

イ 人又は動物の身体の構造又は機能の再建、修復又は形成

「組織工学製品」

ロ 人又は動物の疾病の治療又は予防

「細胞治療薬」

二 人又は動物の疾病の治療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に導入され、これらの体内で発現する遺伝子を含有させたもの

「遺伝子治療製品」「遺伝子治療薬」

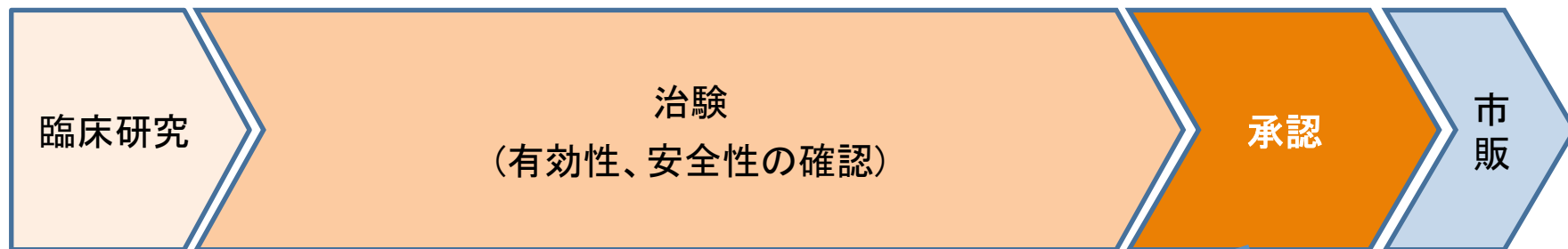
# 薬事トラックにおける再生医療等製品の新しい製造販売承認制度

従来の大きな問題点：

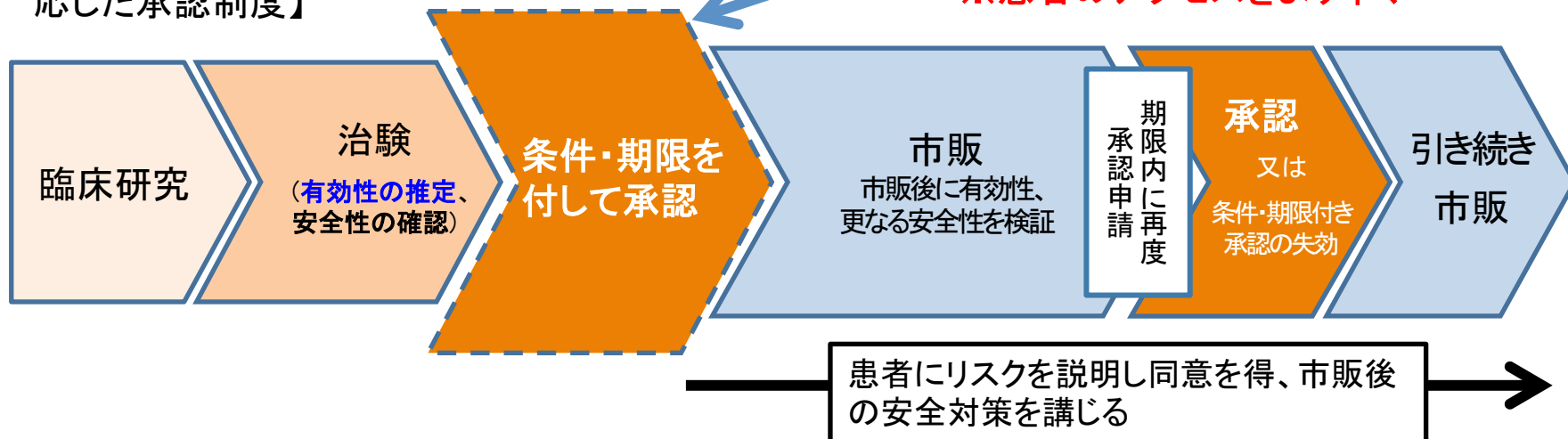
- ヒトの細胞を用いることから品質に化合物のような均質性を求められない
- 投与する医師の技術は経験／慣れとともに上昇することが多い

⇒ ⇒ ⇒ 有効性を確認するためのデータ収集・評価に長時間を要する

【従来までの道筋】



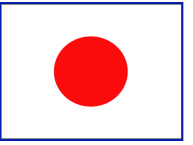
【再生医療等製品の早期実用化に対応した承認制度】



※患者のアクセスをより早く

\* 有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定

\*\* 安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価することが可能



# 薬機法(改正薬事法)における「基準」

# 薬機法(改正薬事法)における「基準」

## 1. 「基準」(Standard)

保健衛生上特別の注意を要する医薬品につき、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準(第42条)

「放射線医薬品基準」、「生物学的製剤基準」、「生物由来原料基準」、「血液型判定用抗体基準」、「薬事法第42条第1項の規定により厚生労働大臣が定める体外診断用医薬品の基準」、「日本薬局方外医薬品規格」、「日本薬局方外生薬規格」、「医薬品添加物規格」、「体外診断用医薬品原料規格」など

## 2. 「基準」(Good Practice)

薬事法上の医薬品等の製造販売承認の要件としてその製造販売業者が遵守しなければならない基準

「GMP省令」「QMS省令」「GLP省令」「GCP省令」「治験薬GMP」など



# 細胞加工製品の品質・安全性に関する主な基準・指針

## Good Tissue Practice (GTP)

細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び  
使用に関する基本的考え方  
医薬発第1314号(平成12年12月26日)別添1

生物由来原料基準  
厚労省告示第210号(平成15年5月20日)  
改正:厚労省告示第375号(平成26年9月26日)

生物由来原料基準の運用について  
薬食審査発1002第1号/薬食機参発1002第5号  
(平成26年10月2日)

## Good gene, Cell and Tissue Practice (GCTP)

再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令  
厚労省令第93号(平成26年8月6日)

## 基本的技術要件

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  
薬食発第0208003号(平成20年2月8日)

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  
薬食発第0912006号(平成20年9月12日)

ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の  
品質及び安全性の確保について  
薬食発0907第2号(平成24年9月7日)  
ヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等の  
品質及び安全性の確保について  
薬食発0907第4号(平成24年9月7日)

ヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品等の  
品質及び安全性の確保について  
薬食発0907第3号(平成24年9月7日)  
ヒト(同種)iPS(様)細胞加工医薬品等の  
品質及び安全性の確保について  
薬食発0907第5号(平成24年9月7日)  
ヒトES細胞加工医薬品等の  
品質及び安全性の確保について  
薬食発0907第6号(平成24年9月7日)

# 『再生医療等製品原料基準』検討WG

# 再生医療等製品(特に細胞・組織加工製品)の実用化 における主な科学的課題

1. ウイルス安全性(同種由来 vs. 自己由来)
2. 原材料として供される細胞の特性解析と適格性
3. 細胞基材以外のヒト又は動物起源由来製造関連物質の適格性
4. 細胞基材としてのセル・バンクの樹立と管理のありかた
5. 最終製品の品質の再現性を達成するための包括的な製造戦略、製造工程評価
6. 最終製品を構成する細胞の有効成分としての特性解析
7. 最終製品の必須品質特性の同定と規格設定(最終製品の品質管理)
8. 非臨床安全性試験・非臨床POC試験のデザインと解釈
9. 造腫瘍性試験のデザインと解釈(特にES/iPS細胞由来製品)
10. 製法/セル・バンクの変更による新旧製品の同等性の検証
11. 臨床試験のデザインと解釈
12. 有効性・安全性のフォローアップのあり方

# 「再生医療等製品」と「生物由来原料基準」

## 1. 再生医療等製品

・・・高度な精製やウイルス等感染因子の不活化・除去が困難もしくは不可能

⇒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・材料および原材料の選択と適格性評価が重要

## 2. 生物由来原料基準

・・・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る。

⇨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い

⇨企業秘密などの理由から、原料等の製造者が再生医療等製品の開発者に原料等の品質に関する情報を提供できない場合が多い



治療法に乏しい、重篤・致命的ないしQOLを著しく損なう疾患・損傷を対象としている場合が多い

### 課題

・・・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するか

# 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 「再生医療製品の臨床応用に向けた評価方法の開発・検証」

## [総括研究代表者]

澤 芳樹 (大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学 教授)

## 『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WG

### [研究分担者・WG代表]

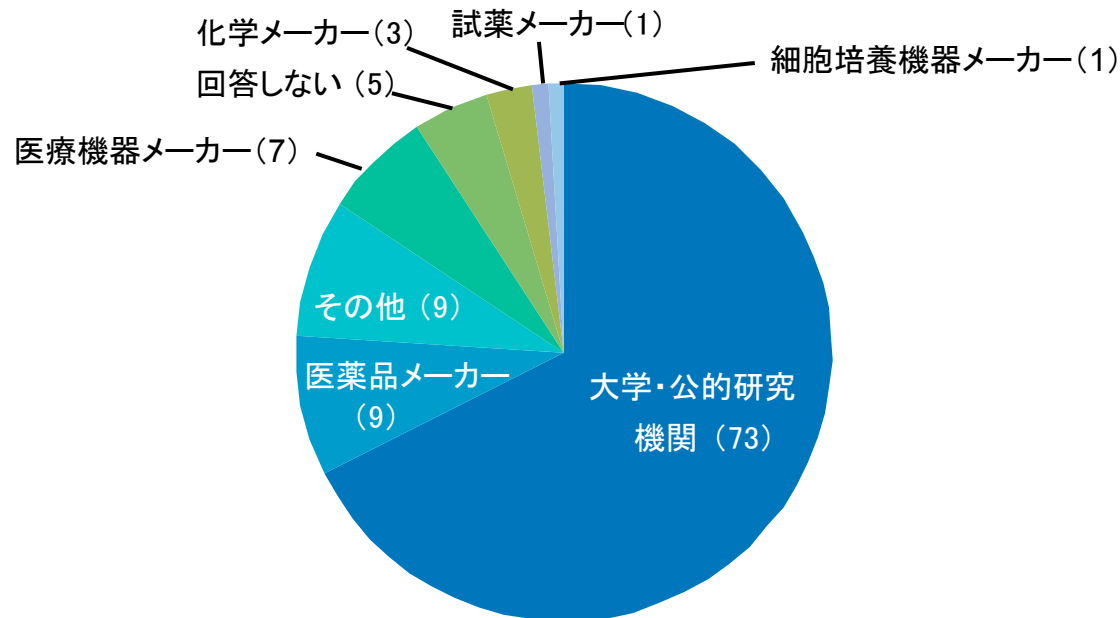
佐藤 陽治 (国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 部長)

### [WGメンバー]

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 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学 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)

# 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

- 依頼先：関連学会・業界団体を通じ、大学・研究機関・企業等に依頼
- 調査項目：「生物由来原料基準」の認知度、生物由来原料の使用状況、  
生物由来原料の安全情報の把握状況、要望・意見、など
- 募集期間：2013年8月20日～9月27日
- 総回答数： 108



# 『再生医療等製品原料基準』検討WGの目標

## アンケート結果

⇒再生医療等製品の原料等に特有な事情・問題

⇒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WGから提言

## 目指したところ

・・・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

## 注意点

「再生医療等製品製造用の原料等だから」「国が開発を振興しているから」という理由で「生物由来原料基準」を特別に緩和してはならない。



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を、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

# 『再生医療等製品原料基準』の策定の上での問題点(1)

1. 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。
2. BSEに関し、2013年5月のOIE(国際獣疫事務局)の「日本と米国を清浄国に追加」という取り決めと齟齬がある。
3. 動物由来の材料等のうち、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もの(例: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、コラゲナーゼ産生菌の培養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。
4. 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、トリプシンなど元の動物の飼育管理等の確認が困難な場合がある。



## 『再生医療等製品原料基準』の策定の上での問題点(2)

5. 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。
6. 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- $\beta$ 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。
7. 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。
8. 薬事法で承認された製品を使う場合(例えばヒトアルブミンなど)は、当該製品の使用量が承認の用法用量の範囲内と想定されれば、生物由来原料基準に適合しているものと見なしてよい？
9. H21.3.27審査管理課長事務連絡で示してきた原料・材料の遡りの範囲の明確化

- 平成25年度末に報告書を、厚労省審査管理課に提出  
(報告書: <http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispsc/html/index.html>)

⇒ 告示「生物由来原料基準の一部を改正する件」(H26.9.26)  
通知「生物由来原料基準の運用について」(H26.10.2)

# WGの提言

# 『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

## ＜旧生物由来原料基準の問題点1＞

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。

### 動物細胞組織製品原料基準（抜粋）

(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

# 『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

## ＜旧生物由来原料基準の問題点1＞

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。

## ＜提言＞

- 動物細胞組織由来の材料(動物細胞組織製品の本質となる動物細胞ではなく、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、生物由来原料基準にあるような、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の要件、および記録と保存の要件は適用しない

⇒ 新版「動物細胞組織原料基準」(3)(5)に反映

- 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。

⇒ 「運用について」7(2)で解説

# 『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

## ＜旧生物由来原料基準の問題点2＞

BSEに関し、2013年5月のOIE（国際獣疫事務局）の「日本と米国を清浄国に追加」という取り決めと齟齬がある。

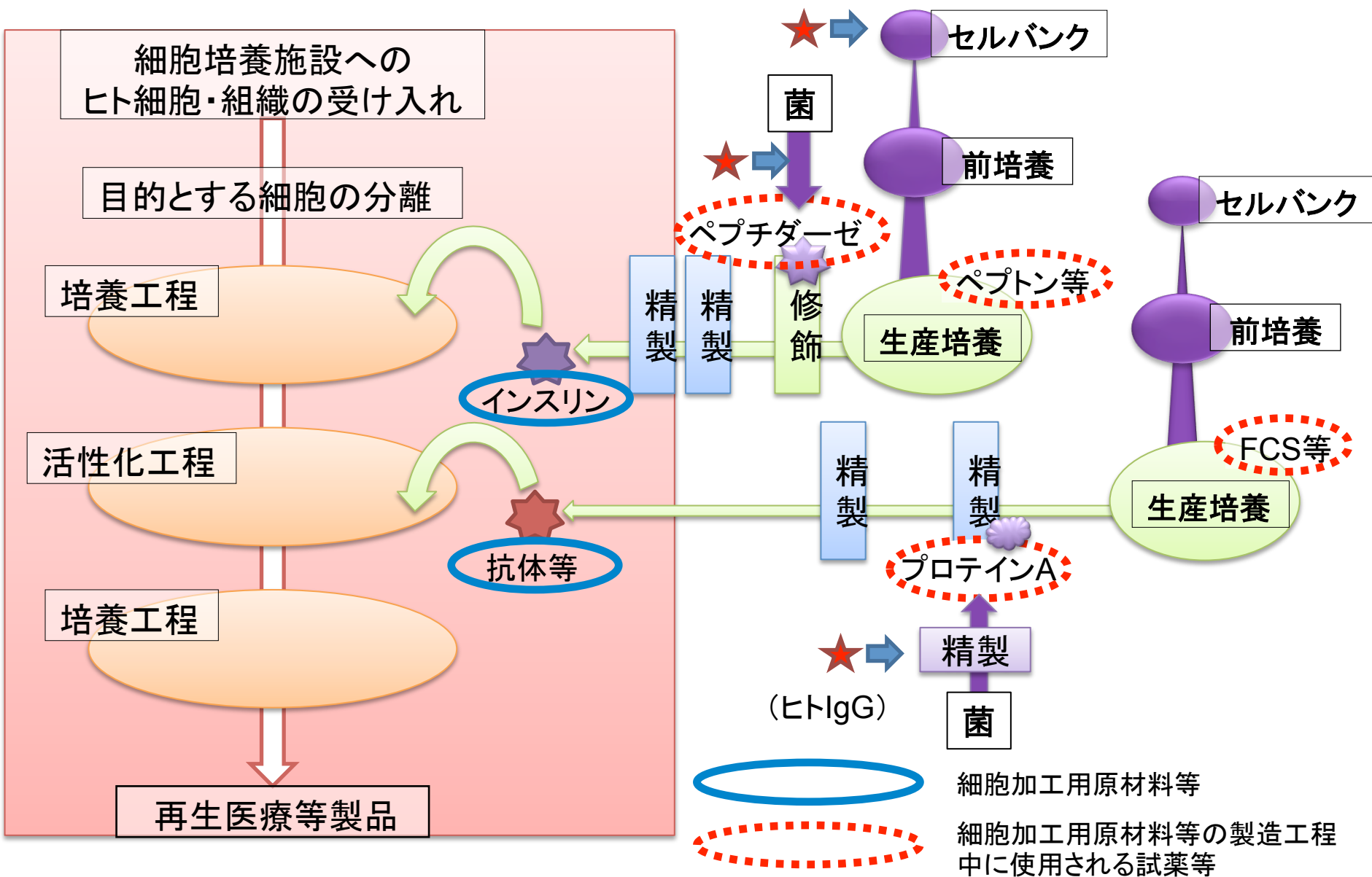
## ＜提言＞

- OIE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。  
⇒ 新版「反芻動物由来原料基準」(2)に反映  
「運用について」5で解説
- 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しないことを明確化する。

⇒ H21.3.27 審査管理課長事務連絡で示してきた原料等の遡りの範囲を明確化

⇒ 「運用について」1で解説

# 原料等の廻りの範囲 (H21.3.27 審査管理課長事務連絡)

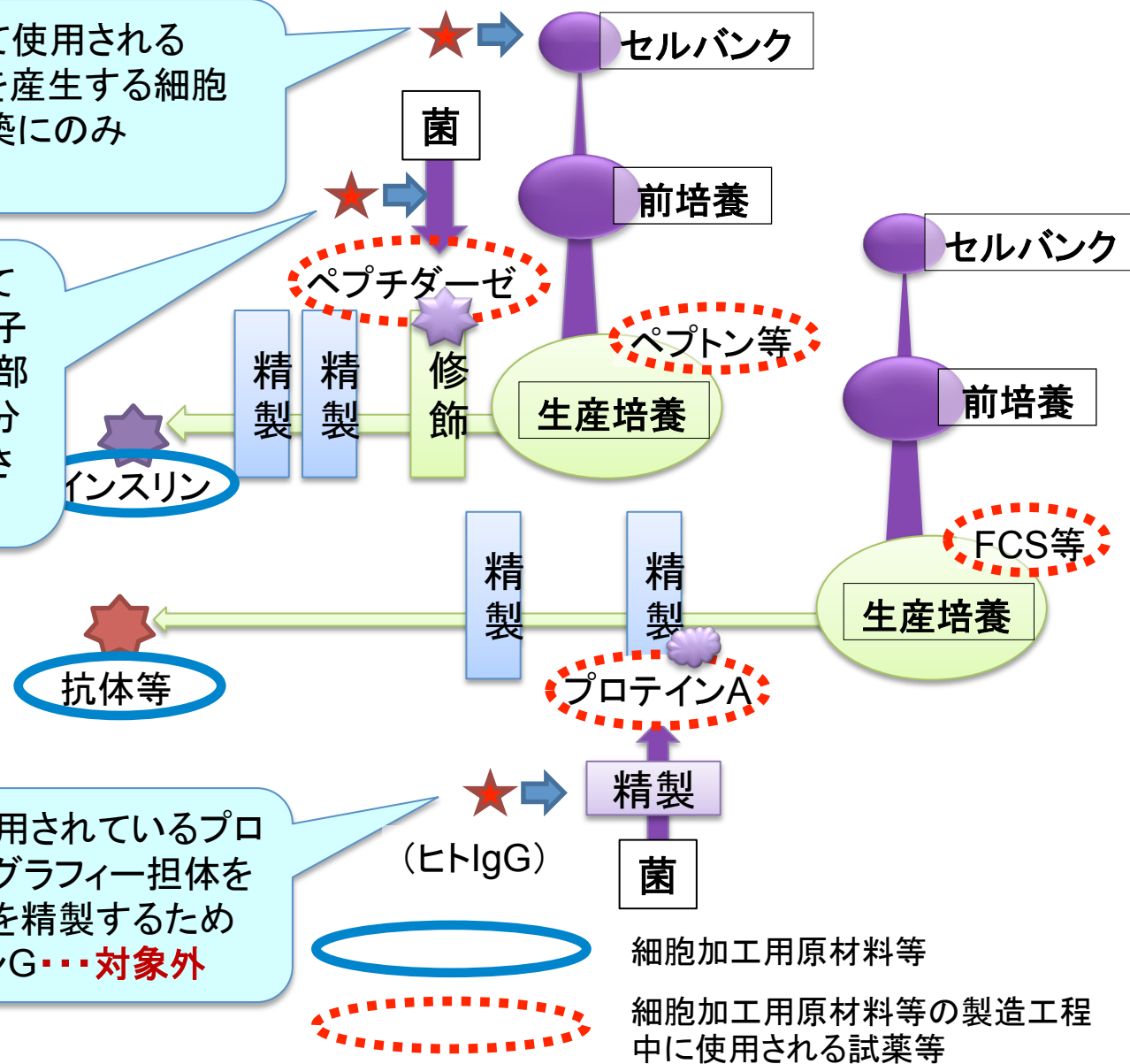


# 原料等の遡りの範囲 (H21.3.27 審査管理課長事務連絡)

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...対象外

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...対象外

抗体医薬品等の調製工程に使用されているプロテインAアブイ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ヒト免疫グロブリンG...対象外



# 『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

## ＜旧生物由来原料基準の問題点3＞

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。



# 『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

## ＜旧生物由来原料基準の問題点3＞

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。

## 動物由来原料基準(抜粋)

- (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あっては、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

# 『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

## ＜旧生物由来原料基準の問題点3＞

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。

## ＜提言＞

- 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。  
⇒ 新版「動物由来原料基準」に反映
- 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\*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。

\* ICH-Q5Aに記載のin vitro試験及びin vivo試験

⇒ 「運用について」4, 7で解説

# 『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

## ＜旧生物由来原料基準の問題点4＞

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。

# 『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

## ＜旧生物由来原料基準の問題点4＞

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。

## 動物由来原料基準(抜粋)

- (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あっては、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

# 『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

## ＜旧生物由来原料基準の問題点4＞

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。

## ＜提言＞

- 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。

⇒ 新版「動物由来原料基準」では、「原材料を作成する作業の経過」を要件から削除

# 『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

## ＜旧生物由来原料基準の問題点5＞

**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**。

### ヒト細胞組織製品原料基準(抜粋)

(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

# 『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

## ＜旧生物由来原料基準の問題点5＞

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。

## ＜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、
  - ①クロスコンタミネーションだけでなく、
  - ②作業者の安全確保、
  - ③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、多くの場合、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。



# 『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

## ＜旧生物由来原料基準の問題点5＞

**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**。

### ＜提言＞

- 自己由来製品については、実施する場合に考慮すべき点を製造業者、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。  
⇒ 「運用について」3で解説
- 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。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（例：血液製剤の遡及調査ガイドライン）  
⇒ 「運用について」3で解説
- 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  
⇒ 「運用について」4で解説



# 『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

## ＜旧生物由来原料基準の問題点6＞

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- $\beta$  等)**では、**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。

### ヒト由来原料基準(抜粋)

(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

# 『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

## ＜旧生物由来原料基準の問題点6＞

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- $\beta$  等)では、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。

## ＜提言＞

- 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。

⇒ 新版「ヒト由来原料基準」では、「原材料を作成する作業の経過」を要件から削除

# 『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

## ＜旧生物由来原料基準の問題点7＞

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**

## ＜提言＞

- **血液関連規定は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**

⇒ 「運用について」2に明記

# 『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

## ＜旧生物由来原料基準の問題点8＞

薬事法で承認された製品を使う場合（例えばヒトアルブミンなど）は、当該製品の使用量が承認の用法用量の範囲内と想定されれば、**生物由来原料基準に適合しているものと見なしてよい？**




## ＜提言＞

- 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。

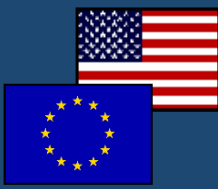
⇒ 新版「通則」に明記  
「運用について」1で解説

# 海外の原料基準

# 細胞・組織加工製品の薬事規制

	日本 	米国 	EU 
細胞・組織加工製品を含む製品群の名称	再生医療等製品	351HCT/P	ATMP
規制当局	PMDA & MHLW	FDA	EMA (臨床試験, 製造承認, 保険収載は各国規制当局が担当)
製品群のカテゴリー	再生医療等製品	生物製剤または医療機器	医薬品
臨床試験時のGCP遵守	商業目的(薬事開発)の場合のみ必須	商業目的・非商業目的に拘わらず必須	商業目的・非商業目的に拘わらず必須
安全性のみでの条件付き販売承認	条件・期限付き承認	HDE(人道的機器特例)	Hospital Exemption (各国規制当局の定める品質基準に基づく承認, 効力は当該国内に限定)
臨床試験を建前・前提とした未承認製品の使用	再生医療等安全性確保法(治験薬を特定細胞加工物として治験参加者以外に適用)	Treatment Use, Emergency Use IND, Single Patient IND, etc.	Compassionate Use (各国規制当局による承認, 効力は当該国内に限定)
未承認製品(臨床試験を建前としない)の使用	再生医療等安全性確保法(特定細胞加工物)	なし	Special Exemption (各国規制当局による承認, 効力は当該国内に限定)

# 米国・EUにおける細胞・組織の取扱い基準(GTP)



## 米国:

- Good Tissue Practices 21CFR 1271.210
- Current Good Tissue Practice (CGTP) and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) [December 2011, CBER/FDA]

## EU:

- Tissues & Cells Directives 2004/23/EC, 2006/17/EC, 2006/86/EC

⇒ ヒト細胞・組織の提供、採取、試験、加工、保管、運搬に関する基準 (Good Practices)

⇒ 基準 (Standards) はどこに? ... USP (米) と EDQM (EU)

# USP Standards for Cell Therapies



## Chapters- Official

## Proposed Chapters Pharmacopeial Forum (PF)

## Monographs

**Cell & Gene Therapy  
Products <1046>**

**<1047> Gene  
Therapy Products**

**<1046> Cell  
Therapy Products**

**<1027> Flow  
Cytometry**

**<92> Cytokines  
& Growth Factors**

**Ancillary Materials  
<1043>**

**<90> FBS  
Specifications**

**<1024>  
Bovine Serum**

**<xxxx>  
Process reagents**

**<xxxx>  
Cryopreservation**

**Monographs and  
Associated  
Reference Standards**  
- Cell Therapy  
- Gene Therapy  
- Tissue products

**Chapters and RS:**  
- Ancillary Materials



# Ancillary Materials (AM, 製造関連物質)



1. 生物学的・生化学的物質で、細胞、遺伝子、組織を加工して製造される製品ないし細胞培養に由来する治療薬(例: ワクチン、タンパク質)。これらの物質は、最終製品に含まれることを意図されているものではない。
2. エンドユーザーには最高品質のAMが必要, 規制側もAMには最高の品質を要求すべき
3. USP-NFに含まれる、または含むべきAM :
  - ◆ Protein A\*
  - ◆ Fetal Bovine Serum\*
  - ◆ Trypsin, Collagenase, DNA Nuclease
  - ◆ Transferrin
  - ◆ Interleukin-4\*
  - ◆ FGF, GM-CSF and other Cytokines and Growth Factors

\*USP-NFに公的基準のあるもの

# Risk-based Classification of Ancillary Materials



- USP chapter <1043> には、**リスクに応じた4段階のカテゴリー**が例示とともに示されている。
- 例示の表はあくまで参考である。
- リスクアセスメントにおいては、これらの他、製造の中でのどれだけの量をどの段階で使用するのかということについて加味して考える必要がある。

# Risk-based Classification of Ancillary Materials



- Tier 1** **低リスク**: 治療用医薬品、生物製剤、医療機器または埋植物としての用途を持ち高度な評価がなされたもの
- Tier 2** **低リスク**: 製造関連物質としての用途を持ち、GMPに従って製造され、十分に特性解析されたもの
- Tier 3** **中リスク**: 製造関連物質としての用途を持たないもの(往々にして体外診断用や試薬として製造される)
- Tier 4** **高リスク**: cGMPに従って製造されたものではないもの、及び細胞調製の用途を持たないもの

# Ancillary Materials Risk Classification: Tier 1



**Table 1. AM Risk Tier 1  
Low-Risk, Highly Qualified Materials with Intended Use as Therapeutic Drug or Biologic,  
Medical Device, or Implantable Material**

Example	Typical Use in Cell, Gene, or Tissue-Engineered Product Manufacturing	Qualification or Risk Reduction Activities
Recombinant insulin for injection	Cell culture medium additive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DMF cross reference (when possible or practical)</li> <li>• Certificate of analysis</li> <li>• Assess lot-to-lot effect on process performance<sup>1</sup></li> <li>• Assess removal from final product</li> <li>• Stability assessment on AM as stored for use in manufacturing<sup>2</sup></li> </ul>
Organ preservation fluid	Process biological fluid employed in tissue transport or processing	
Human serum albumin for injection	Cell culture medium	
Sterile fluids for injection	Process biological fluid employed in tissue transport, cell processing, purification	
Implantable biomaterials (formed collagen, silicone, polyurethane constructs intended for surgical implantation)	Scaffolds, matrices for immobilized cellular cultivation	
Recombinant deoxyribonuclease for inhalation or injection	Process enzyme employed in viral vector manufacturing, stem cell processing	
Antibiotics for injection <sup>3</sup>	Cell culture medium and biopsy transport fluid additive to reduce risk of bacterial contamination	
Injectable monoclonal antibodies	Immunologically targeting specific cell populations for selection or removal	
Injectable cytokines	Cell culture medium	
Vitamins for injection; defined nutrients, chemicals, or excipients intended for injection	Cell culture medium additive employed in cell expansion, controlled cellular differentiation/activation step, or manufacture of a viral vector	
IV bags, transfer sets and tubing, cryopreservation bags, syringes, needles	Storage vessels or container closure systems, closed aseptic transfer systems	

# Ancillary Materials Risk Classification: Tier 2



**Table 2. AM Risk Tier 2  
Low-Risk, Well Characterized Materials with Intended Use as AMs, Produced in Compliance with GMPs**

Example	Typical Use in Cell, Gene, or Tissue-Engineered Product Manufacturing	Qualification or Risk Reduction Activities
Recombinant growth factors, cytokines <sup>1</sup>	Cell culture medium additive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DMF cross reference (when possible or practical)</li> <li>• Certificate of analysis</li> <li>• Assess lot-to-lot effect on process performance<sup>2</sup></li> <li>• Assess removal from final product</li> <li>• Stability assessment on AM as stored for use in manufacturing<sup>3</sup></li> <li>• When relevant, confirm certificate of analysis test results critical to product (could include functional assay)</li> <li>• Vendor audit</li> </ul>
Immunomagnetic beads	Immunomagnetic separation of cells	
Human AB serum	Cell culture medium additive	
Progesterone, estrogen, vitamins, purified chemicals (USP-grade)	Cell culture medium additives, induction agents, buffer components	
Sterile process buffers	Process biological fluid employed in tissue transport, cell processing, purification	
Biocompatible polymers, scaffolds, hydrogels	Scaffolds, matrices for immobilized cellular cultivation	
Proteolytic enzymes	Process enzyme	
Tissue culture media	Cell culture medium additive	
Monoclonal antibodies	Immunologically targeting specific cell populations for selection or removal	
Density gradient media	Cell separation via centrifugation	



# Ancillary Materials Risk Classification: Tier 3



**Table 3. AM Risk Tier 3**  
**Moderate-Risk Materials Not Intended for Use as AMs**  
**(frequently produced for in vitro diagnostic use or reagent grade materials)**

Example	Typical Use in Cell, Gene, or Tissue-Engineered Product Manufacturing	Qualification or Risk Reduction Activities
Recombinant growth factors, cytokines	Cell culture medium additive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DMF cross reference (when possible or practical)</li> <li>• Certificate of analysis</li> <li>• Assess lot-to-lot effect on process performance<sup>1</sup></li> <li>• Assess removal from final product</li> <li>• Stability assessment on AM as stored for use in manufacturing<sup>2</sup></li> <li>• When relevant, confirm certificate of analysis test results critical to product (could include functional assay)</li> <li>• Vendor audit</li> <li>• Upgrade manufacturing process for material to GMP</li> <li>• Develop stringent internal specifications</li> <li>• Determine if lot-to-lot biocompatibility, cytotoxicity, or adventitious agent testing are needed</li> </ul>
Tissue culture media	Cell culture medium additive	
Monoclonal antibodies (diagnostic-grade produced in cell culture)	Immunologically targeting specific cell populations for selection or removal	
Process buffers	Process biological fluid employed in tissue transport, cell processing, purification	
Novel polymers, scaffolds, hydrogels	Scaffolds, matrices for immobilized cellular cultivation	
Proteolytic enzymes	Process enzyme	
Purified chemicals (reagent-grade)	Culture medium additives, induction agents, buffer components	

# Ancillary Materials Risk Classification: Tier 4



Table 4. AM Risk Tier 4  
High-Risk Materials

Example	Typical Use in Cell, Gene, or Tissue-Engineered Product	Qualification or Risk Reduction Activities
FBS	Cell culture medium additive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Same as in <i>Table 3</i>, plus</li> <li>• Verify traceability to country of origin</li> <li>• Assure country of origin is qualified as safe with respect to source-relevant animal diseases, including TSE</li> <li>• Adventitious agent testing for animal source-relevant viruses</li> </ul>
Animal-derived (including human) extracts	Cell culture medium additive	
Animal-derived polymers, scaffolds, hydrogels	Scaffolds, matrices for immobilized cellular cultivation	
Purified enzymes	Process enzyme	
Ascites-derived antibodies or proteins	Immunologically targeting specific cell populations for selection or removal	
Animal or human cells used as feeder layers	Cell culture substratum or source of medium components	
Chemical entities with known toxicities (i.e. methotrexate, cholera toxin, <i>Staphylococcus aureus</i> pore-forming hemolysin, <i>Staphylococcus</i> enterotoxins A and B, toxic shock syndrome toxin)	Selection agents used in cell culture to improve or maintain transgene expression, enhance cellular proliferation, improve cell survival upon cryopreservation, superantigens for the activation of T cells	

London, 21 May 2008

Doc. Ref. EMEA/CHMP/410869/2006

## 4.2.1 *Starting and raw materials*

The manufacturing process of CBMP usually does not include terminal sterilisation, purification steps, viral removal and/or inactivation steps. Therefore, stringent sourcing requirements and acceptance criteria for all materials derived from human or animal origin should be adequately defined according to their intended use.

When the raw materials, reagents and/or excipients have a marketing authorisation or mentioned in a Pharmacopoeia, appropriate references may be given.

### Adventitious agents

A critical aspect is to establish that CBMP are free from adventitious microbial agents (viruses, mycoplasma, bacteria, fungi). The contamination could originate from the starting or raw materials (see above), or adventitiously introduced during the manufacturing process. A risk assessment should be performed to evaluate the possibility of reactivation of cryptic (integrated, quiescent) forms of adventitious agents. A thorough testing for the absence of bacteria, fungi and mycoplasma shall be performed at the level of finished product. These tests should be performed with the current methodologies described in the European pharmacopoeia for cell based products<sup>28</sup>. In cases where the short shelf life of the CBMP is prohibitive for the testing of absence of bacteria under the Eur Ph. requirements, alternative validated testing methods may be acceptable, if justified.

The quality of biologically active additives in culture media such as growth factors, cytokines and antibodies, should be documented with respect to identity, purity, sterility and biological activity and absence of adventitious agents. It is recommended to keep the use of such materials to a minimal and to avoid the use of reagents with sensitisation potential e.g.  $\beta$ -lactam antibiotics.



# Need for quality standards for raw materials used in the ATMPs manufacture



Symposium organized by



Raw materials for production of cell-based and gene therapy products (3 April 2013, Strasbourg, France)



- Draft of the general chapter

<http://agora-gmp.org/wp-content/uploads/2014/10/Draft-EP-5-2-12-Raw-Materials-for-ATMP.pdf>

- Guideline on the use of bovine serum in the manufacture of human biological medicinal products (EMA/CHMP/BWP/457920/2012 rev.1)
- Guideline on the use of porcine trypsin used in the manufacture of human biological medicinal products (EMA/CHMP/BWP/814397/2011)

# 国際規制調和の現状

# 国際規制調和・工業規格化の動き



## PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme)

- EFTA(欧州自由貿易連合)を中心に1970年10月に結成発足
- 米国も含め40カ国近くが加盟しており医薬品のGMPの国際標準となりつつある
- 日本も2014年7月1日に加盟



## ICH (International Conference on Harmonization)

- Regulators Forum Cell Therapy Groupという形での意見交換
- 細胞組織製品に関する正式なガイドライン作成班はまだない



## APEC (Asia Pacific Economic Cooperation)

- Life Sciences Innovation Forumの下部にあるRegulatory Harmonization Steering Committeeで標準化・ガイドライン作成を議論
- APEC/LSIF Stem Cell QA/QC Workshop (2011, Bangkok)
- 2012に細胞・組織を利用した医療の規制を集中討議課題に決定

⇒Governance Team: 米国, EU, カナダ, シンガポール, タイ, 台湾, 韓国, EDQM

(日本は??)



## ISO (International Organization for Standardization)

- TC194 ISO13022 「ヒト由来生細胞を含む医療機器」(2012)など



## IABS (International Alliance for Biological Standardization)

- 細胞治療・遺伝子治療委員会設置(2013, 委員長: 早川堯夫(近畿大学))
- 第1回ワークショップ “Challenges Toward Sound Scientific Regulation of Cell Therapy Products”をJSTと共催(2014年3月 京都, 第2回は2015年2月18-19東京))



# まとめ

1. 『薬機法』および『再生医療等安全性確保法』等の成立により、我が国の再生医療・細胞治療の実用化が加速されることが期待されている。
2. 昨年度、『生物由来原料基準』の見直しのためのWGが組織され、再生医療等製品の製造の現実にはそぐわない要件を不合理・非効率と認め、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し、各種の問題点について提言がなされた。
3. 平成26年の告示「生物由来原料基準の一部を改正する件」および課長／参事官通知「生物由来原料基準の運用について」には、WGの提言の内容の多くが取り入れられた。
4. 生物由来原料に関する基準(Standard)については、国際的な規制調和の動きは、まだ本格的とは言えない。ただ、そうであっても、議論には最初の段階から加わり、日本としての考え方を主張していくことが重要。



既に出てしまった枠組みに後から乗るのは、多くの妥協が必要となってしまうと同時に、国内で承認された製品の海外へのビジネス展開を困難にしてしまう。



# International Regulatory Endeavor towards Sound Development of Human Cell Therapy Products

February 18-19th, 2015  
Hitotsubashi Hall, Tokyo, Japan

Organized by  
International Alliance for Biological Standardization (IABS)

With the support from  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)  
Japan Science and Technology Agency (JST)  
National Institute of Biomedical Innovation (NIBIO)

\*\*\*  
World Health Organization (WHO)

Under the auspices of  
Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) : Pending (申請中)  
Forum for Innovative Regenerative Medicine (FIRM)  
Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)  
The Japanese Society for Regenerative Medicine (JSRM)

早期登録割引の最終日は  
1月31日です！  
参加登録はお早めに！！  
くわしくは  
<http://iabs-tokyo-2015.jimdo.com>

## Registration fees

Early registration (before January 31, 2015)	
<b>Government / Trainee / Student</b>	
IABS member	US\$ 80
Non-IABS member	US\$ 90
<b>Academia / Research Institute</b>	
IABS member	US\$ 250
Non-IABS member	US\$ 300
<b>Industry</b>	
IABS member	US\$ 400
Non-IABS member	US\$ 500
Regular registration (February 1 - February 19, 2015)	
<b>Government / Trainee / Student</b>	
IABS member	US\$ 120
Non-IABS member	US\$ 140
<b>Academia / Research Institute</b>	
IABS member	US\$ 300
Non-IABS member	US\$ 350
<b>Industry</b>	
IABS member	US\$ 500
Non-IABS member	US\$ 550

## Secretariat

Hitomi, MURAOKA  
Division of Cell-Based Therapeutic Products  
National Institute of Health Sciences (NIHS)  
1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, JAPAN  
Telephone/Facsimile : +81-3-5717-3831 E-mail : muraoka@nihs.go.jp

## AGENDA (Draft 5 JAN. 2015)

### Day 1 – Wednesday, FEBRUARY 18, 2015

#### Session 1 Keynote Lecture

**Session 2 Introduction of the meeting including the concept of a minimum consensus package plus case by case approaches for evaluating human cell therapy products (hCTPs)**

**Session 3 Specific points to consider for the evaluation and control of hCTPs that are different from those of traditional biological/biotechnological protein products (1)**

### Day 2 – Thursday, FEBRUARY 19, 2015

**Session 4 Specific points to consider for the evaluation and control of hCTPs that are different from those of traditional biological/biotechnological protein products (2)**

**Session 5 Identification of specific points/issues for specific types of products, as well as very critical points/issues for various types of products (1)**

**Session 6 Identification of specific points/issues for specific types of products, as well as very critical points/issues for various types of products (2)**

Please visit the workshop website: <http://www.iabs.org/>  
<http://iabs-tokyo-2015.jimdo.com/>

PMDA IABS 検索