



平成27年3月20日

第14回 日本再生医療学会総会 ランチョンセミナー LS-16

再生医療等製品の製造における 生物由来原料の品質

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

細胞加工製品の品質・安全性に関する主な基準・指針(薬事トラック)

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
厚生労働省令第93号(2014年)

製造施設基準

薬局等構造設備規則
厚生省令第2号(1961年)、厚生労働省令第87号(2014年)

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」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
- 製法変更時の新旧製品の同等性についての考え方が確立されていない

⇒ 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. 従来の「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

再生医療等製品の製造の上での 従来の生物由来原料基準の問題点(1)

1. 原料・材料の遡りの範囲が明確でない。
2. 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?
3. 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。
4. 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。
5. 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。

再生医療等製品の製造の上での 従来の生物由来原料基準の問題点(2)

6. 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。
7. 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。
8. 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。
9. 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。

2つの研究班に基づく生物由来原料基準の改正

革新的医薬品等実用化促進事業

平成25年度革新的医薬品・医療機器・再生医療等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」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(座長:国衛研・佐藤陽治)

- 再生医療に関わる開発者、研究者、関連業界団体等に対し、再生医療において使用している培地及び試薬に関するアンケート調査を実施
- WGにおける議論(全5回)
- **生物由来原料による感染リスクに着目して基準改正を提言する報告書(平成26年1月)**

厚生労働科学研究

平成25年度厚生労働科学研究費補助金

ウシ等由来原料の基準の研究に係る研究班(座長:感染研・吉倉廣)

- ウシ等由来原料に関する規制について、製薬業界へのヒアリング、海外規制状況の調査を実施
- 研究班における議論(全3回)
- **ウシ等由来原料に関して基準改正を提言する報告書(平成26年6月)**



2つの研究班の報告書に基づき生物由来原料基準を改正

『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WG 構成員

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 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

ウシ等由来原料の基準の研究に係る研究班 構成員

座長

吉倉 廣 国立感染症研究所 客員研究員

小野寺 節 東京大学大学院農学生命科学研究科 食の安全研究センター 教授

甲斐千恵子 東京大学医科学研究所附属実験動物施設 教授

北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科 教授

四方 靖 エーザイ・プロダクトクリエーション・システム日本バイオケミスト
リー開発室

中村 好一 自治医科大学公衆衛生学 教授

毛利 資郎 東北大学 客員教授

山口 照英 国立医薬品食品衛生研究所 主任研究官

山本 茂貴 東海大学海洋学部水産学科食品化学専攻 教授

飛梅 実 国立感染症研究所感染病理部第三室 主任研究官

新しい生物由来原料基準（と関連文書）

1. 生物由来原料基準（平成15年厚生労働省告示第210号）

最終改正：「生物由来原料基準の一部を改正する件」

（平成26年9月26日厚生労働省告示第375号）

⇒薬機法（改正薬事法）第42条に基づき定める基準

「生物由来原料基準の一部を改正する件について」

（平成26年10月2日薬食発1002第27号厚生労働省医薬食品局長通知）

⇒平成26年の改正の施行通知

2. 「生物由来原料基準の運用について」

（平成26年10月2日薬食審査発1002第1号、薬食機参発1002第5号厚生労働省医薬食品局審査管理課長、厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）通知）

⇒生物由来原料基準の運用解釈を示した通知

生物由来原料基準の構成

第1 通則

第2 血液製剤総則

- 1 輸血用血液製剤総則
- 2 血漿分画製剤総則

第3 ヒト由来原料総則

- 1 ヒト細胞組織原料基準
- 2 ヒト尿由来原料基準
- 3 ヒト由来原料基準

第4 動物由来原料総則

- 1 反芻動物由来原料基準
- 2 動物細胞組織原料基準
- 3 動物由来原料基準

用語の説明

「原材料」

...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

*「**材料**」とは、フィーダー細胞など、医薬品等の有効成分や主たる構成細胞として用いられるものではなく、製造段階でのみ用いられ、最終製品では工程由来不純物として残留する程度のことをいう

「**原料等**」...原料若しくは材料又はそれらの原材料

生物由来原料基準の構成

第1 通則

<問題点>

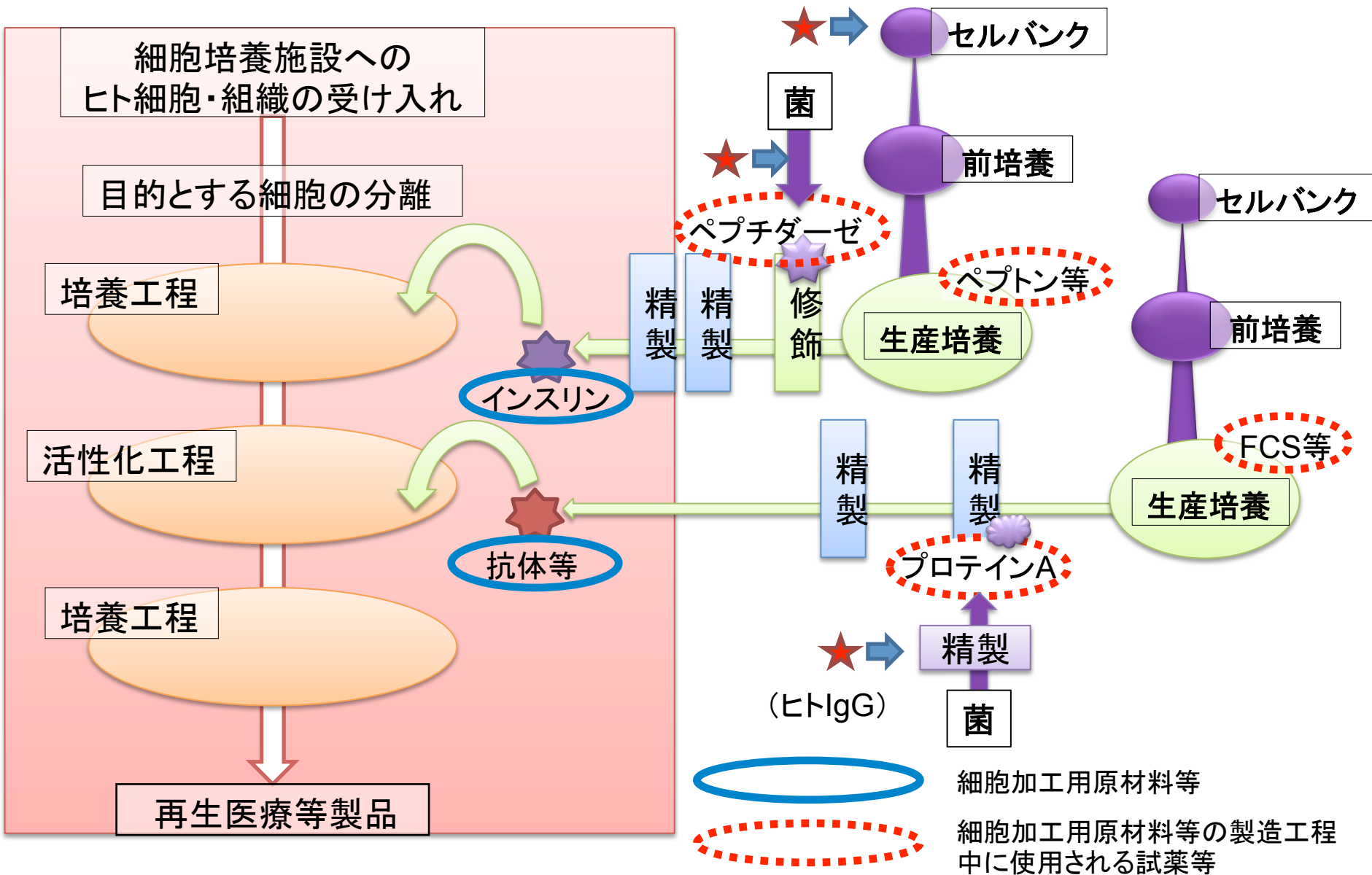
原料・材料の遡りの範囲が明確でない。

3 ヒト由来原料基準

第4 動物由来原料総則

- 1 反芻動物由来原料基準
- 2 動物細胞組織原料基準
- 3 動物由来原料基準

通則関係 原材料の範囲(1)

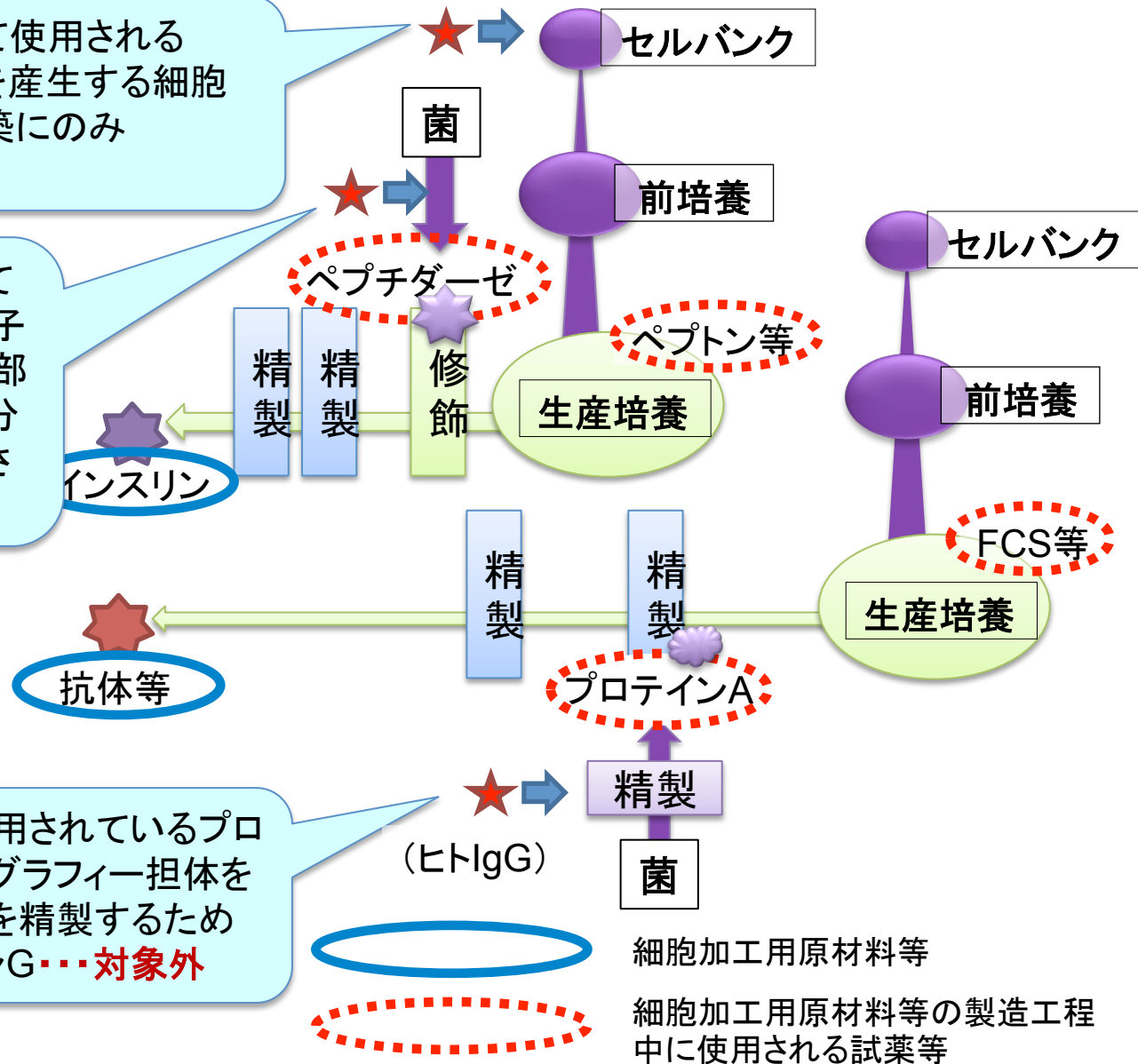


通則関係 原材料の範囲(1)

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...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



細胞加工用原材料等

細胞加工用原材料等の製造工程
中に使用される試薬等

通則関係 原材料の範囲(2)

生物由来原料基準における原材料に該当しないものの範囲として、例4と例5を新たに追加

原料又は材料の製造工程に用いられる原材料のうち、次に掲げる例又はそれに準ずるものは、医薬品等の原材料と同様に取り扱うことが妥当とまでは言えないこと等から当該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
- 例4: 遺伝子組換え医薬品マスターセルバンク樹立過程で種細胞の選択培地に使用された原材料**
- 例5: 病原体に関する十分な特性解析及び病原体による汚染の否定がされた医薬品等の製造に用いるマスターセルバンク又はマスターシードであって、その樹立過程で使用された原材料、ただし、基準に規定される原材料への該当性が承認審査において確認されたものに限る**

生物由来原料基準の構成

第1 通則

<問題点>

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？

3 ヒト由来原料基準

第4 動物由来原料総則

- 1 反芻動物由来原料基準
- 2 動物細胞組織原料基準
- 3 動物由来原料基準

通則関係 原材料の範囲(3)

既承認*の医薬品等を他の医薬品等の原料として使用した場合は
基準適合とみなす

*日本で承認されているものに限る

<生物由来原料基準(抄)>

第一 通則

10 製造販売の承認を受けた医薬品等が、ほかの医薬品等の原料等として適切に用いられている場合には、当該製造販売の承認を受けた医薬品等については本基準に適合した原料等とみなす

「適切に用いられている場合」とは？

⇒ 例えば、医薬品等の原料等として用いる場合に、投与される量として、承認された用法・用量を大幅に超えるような使用の方法をしない場合ということ

製品のリスク-ベネフィットを勘案して生物由来原料基準に適合しない原料等の使用が認められている医薬品等の場合は？

⇒ 使用する製品について新たにリスク-ベネフィットの評価を行い、原料等としての使用の可否を判断する必要がある

生物由来原料基準の構成

第1 通則

第2 血液製剤総則

<問題点>

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。

第4 動物由来原料総則

- 1 反芻動物由来原料基準
- 2 動物細胞組織原料基準
- 3 動物由来原料基準

血液製剤総則関係 添加剤、培地等の取扱い

血液に由来するものであって、医薬品等の製造工程において添加剤、培地等に用いられるものを、血液製剤総則の対象から除外*

- 血液製剤総則ではなく、ヒト由来原料基準が適用される
- ただし、血液製剤の製造工程において用いるヒト血液由来の添加剤、培地等は血液製剤総則が従来通り適用される

<背景>

平成26年11月施行の薬機法により、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」(昭和31年法律第160号)の一部が改正され、再生医療等製品の原料等とする目的で採血する場合についても、業として採血することが認められ、血液製剤以外の製造に血液が用いられることが認められることになったため

- * これまでは、血液を用いて血液製剤以外のものを業として製造することは血液法上認められていなかった

生物由来原料基準の構成

第1 通則

第2 血液製剤総則

- 1 輸血用血液製剤総則
- 2 血漿分画製剤総則

第3 ヒト由来原料総則

- 1 ヒト細胞組織原料基準

<問題点>

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。

ヒト細胞組織原料基準関係 ウイルス検査

自己由来のヒト細胞組織原料等に対しては、ウイルス検査等は原則として不要

＜生物由来原料基準(抄)＞

第3 ヒト由来原料総則

1 ヒト細胞組織原料基準

(2) ヒト細胞組織原料等を採取するに当たっては、次に掲げる措置が講じられていなければならない

- ア ヒト細胞組織原料等を採取する過程において病原微生物その他疾病の原因となるものによる汚染を防止するために必要な措置が講じられていること
- イ 採取されたヒト細胞組織原料等について、**必要に応じて**感染症に関する最新の知見に照らして適切な検査が行われ、病原微生物その他疾病の原因となるものに汚染されていない旨が確認されていること

「必要に応じて」とは？

⇒ 自己由来のヒト細胞組織原料等は、原則として不要

ただし、自己由来のヒト細胞組織原料等であっても、製品の**培養工程においてウイルスの増殖等の懸念がある場合には**、製品の安全性の確保のために採取段階等の適切な時期においてウイルス感染を確認する必要がある

生物由来原料基準の構成

第1 通則

第2 血液製剤総則

- 1 輸血用血液製剤総則
- 2 血漿分画製剤総則

第3 ヒト由来原料総則

- 1 ヒト細胞組織原料基準
- 2 ヒト尿由来原料基準
- 3 ヒト由来原料基準

第4 動物由来原料総則

- 1 反芻動物由来原料基準
- 2 動物細胞組織原料基準
- 3 動物由来原料基準

ヒト／動物由来原料基準関係 ウイルス試験

<生物由来原料基準(抄)>

第3 ヒト由来原料総則／第4 動物由来原料総則

3 ヒト由来原料基準(1)／2 動物由来原料基準(2)

「…適切な段階において、ウイルス試験を行わなければならない」

「適切な段階」とは？

⇒ **[ヒト由来原料]**

未加工又は未精製バルク(人血液にあつては採血時等)の段階、セルバンクを構築するものにあつてはセルバンクの段階を含むものであること。ただし、原料等又は製品の製造の工程をごく一部進めることによってウイルスを検出する試験がよりの確に行えることとなる場合には、このかぎりではないこと。

[動物由来原料]

セルバンク又はシードロットを構築するものにあつてはセルバンク又はシードロット、未加工又は未精製バルクの段階、また、原料等又は製品の製造の工程をごく一部進めることによってウイルスを検出する試験がよりの確に行えることとなる場合を含むものであること。

生物由来原料基準の構成

第1 通則

<問題点>

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。

2 ヒト由来原料基準
3 ヒト由来原料基準

第4 動物由来原料総則

- 1 反芻動物由来原料基準
- 2 動物細胞組織原料基準
- 3 動物由来原料基準

ヒト由来原料基準関係 (1) 自己由来血漿

自己由来血漿など、合理的な理由がある場合はウイルス等を不活化又は除去する処理を不要とする

＜生物由来原料基準(抄)＞

第3 ヒト由来原料総則

3 ヒト由来原料基準

(3) ヒト由来原料等について、製造過程において、細菌、真菌、ウイルス等を不活化又は序供する処理を行わなければならない。ただし、当該処理を行わない合理的理由がある場合であって、その旨が、製造販売の承認の際に公布される承認書に記載されているものについては、この限りではない

「当該処理を行わない合理的理由がある場合」とは？

⇒ 自己由来のヒト細胞組織原料等の培養工程に用いるヒト自己血清等については、必ずしも不活化又は除去工程を実施する必要はない

この場合であっても、製品の製造工程のいずれかの段階で病原体の不活化又は除去を行い、又は病原体感染、培養工程における増殖等に関するリスクを適切に管理すること

生物由来原料基準の構成

第1 通則

<問題点>

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。

2 ヒト由来原料基準
3 ヒト由来原料基準

第4 動物由来原料総則

- 1 反芻動物由来原料基準
- 2 動物細胞組織原料基準
- 3 動物由来原料基準

ヒト由来原料基準関係 (2) 記録保存

作製の作業の経過については、記録及び保存を不要とする

<生物由来原料基準(抄)新旧対応表>

新(改正後)	旧(改正前)
<p>(4) ヒト由来原料等についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。</p> <p>ア ヒト由来原料等を作製した機関名 イ ヒト由来原料等を作製した年月日 ウ ヒト由来原料等の検査等の結果 (削除) エ ヒト由来原料等のロットの番号 オ アからエ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</p>	<p>(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。</p> <p>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 原料等のロットの番号 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</p>

- ヒト由来原料等を作成する作業の経過については、別途、製造管理や品質管理の基準において管理されるべきものであることから、記録及び保管を不要とした

生物由来原料基準の構成

第1 通則

第2 血液製剤総則

<問題点>

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。

第4 動物由来原料総則

- 1 反芻動物由来原料基準
- 2 動物細胞組織原料基準
- 3 動物由来原料基準

反芻動物由来原料基準関係 (1) 原産国

反芻動物由来原料として使用可能な原産国に、国際獣疫事務局(OIE)で「無視できるリスク国」とされた国を追加

認定公表日	国名
2007.05.25	オーストラリア、アルゼンチン、ニュージーランド、シンガポール、ウルグアイ
2008.05.30	フィンランド、アイスランド、ノルウェー、スウェーデン、パラグアイ
2009.05.29	チリ
2010.05.26	インド、ペルー
2011.05.27	デンマーク、ハバナ
2012.05.25	オーストリア、ベルギー、ブラジル、コロンビア
2013.05.29	イスラエル、イタリア、日本、オランダ、スロベニア、米国
2014.05.30	ブルガリア、クロアチア、エストニア、ハンガリー、ラトビア、ルクセンブルク、マルタ、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、韓国、中国(香港及びマカオを除く)

この他、これまで欧州委員会の地理的リスク評価(GBR)により認められてきた次の国も、引き続き使用を認める

エルサルバドル、ケニア、コスタリカ、スワジランド、ナイジェリア、ナミビア、ニカラグア、ニューカレドニア、パキスタン、バヌアツ、ボツアナ、モーリシャス

反芻動物由来原料基準関係 (2) 低リスク原料

乳、骨由来ゼラチン・コラーゲンの原産国規制を撤廃

<生物由来原料基準(抄)>

第4 動物由来原料総則

1 反芻動物由来原料基準

(2) 反芻動物由来原料等の原産国は、国際獣疫事務局において、当該国における牛海綿状脳症の病原体の伝搬リスクが無視できることとされた国及び次に掲げる国でなければならない。ただし、羊毛、乳、骨及び皮由来ゼラチン(コラーゲンを含む)(以下「低リスク原料等」という)(略)についてはこの限りではない。

羊毛、乳、骨及び皮由来ゼラチン・コラーゲンを「低リスク原料」として原産国等に関する記録保存を不要とする

<生物由来原料基準(抄)>

第4 動物由来原料総則

1 反芻動物由来原料基準

(3) 反芻動物由来原料等(低リスク原料等を除く)についての品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていない

*「羊毛」及び「乳」には、それぞれ羊毛由来の原料等及び乳由来の原料等を含む

反芻動物由来原料基準関係 (3) 高度精製品

高度精製品の範囲を拡大・明確化

＜生物由来原料基準(抄)＞

第3 動物由来原料総則

1 反芻動物由来原料基準

(1) 医薬品等の原料等として用いる反芻動物に由来するもの(高温及びアルカリ処理により製する原料等その他の適切な処理により製するものを除く。以下「反芻動物由来原料等」という。)(略)

「高温及びアルカリ処理により製する原料等その他の適切な処理により製するもの」には、次に掲げるものが含まれる

- ア 動物由来製品の高度精製品リスト(ただし、牛脂、牛脂硬化油、コハク化ゼラチン、コハク酸ゼラチン、ゼラチン、ゼラチン加水分解物、ハードファット、ヨークレシチン、脂肪酸(牛脂由来)、水素添加卵黄レシチン、精製卵黄レシチン及び卵黄レシチンを除く)
- イ 骨炭
- ウ 原料等の製造工程での希釈率や精製工程におけるプリオンの低減率おシミュレーションに基づき算出した、原料等に混入する可能性のあるプリオンのクリアランス値から、製品の安全性が確保されていると評価できるもの
- エ 運用通知に示す方法又はこれと同等の方法により処理されたもの

動物由来製品の高度精製品リスト

DL-セリン	コハク酸セラチン	ホリエチレングリコール脂肪酸エステル
L-アスパラギン酸及びその塩類	コハク酸フレドニゾロン	ホリオキシエチレンオレイルエーテル
L-アラニン	コレカルシフェロール	ホリオキシエチレンコレスタノール
L-アルギニン	コレステロール	ホリオキシエチレンセシルエーテル
L-イソロイシン	コレステロールラブリン脂肪酸エステル	ホリオキシエチレンソルビタンモノオレエート
L-カルボキシステイン	シアノコバラミン	ホリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル
L-カルボキシステイン	自己乳化型モノステアリン酸グリセリン	ホリオキシエチレンラブリン
L-シスチン	ジステアリン酸	ホリエチレングリコール 6000 ホリソルベート
L-シスチン	ジプロピオン酸ヘタメタゾン	マクローール 400
L-システイン	シヨ糖脂肪酸エステル	モノオレイン酸ホリエチレングリコール
L-システイン	シヨ糖脂肪酸エステル-S	モノオレイン酸ソルビタン
L-システイン塩酸塩	ステアリアルアルコール	モノオレイン酸ホリオキシエチレンソルビタン
L-セリン	ステアリン酸及びその塩類	モノオレイン酸ホリグリセリル
L-チロシン	ステアリン酸ホリオキシル類	モノステアリン酸グリセリン
L-チロジン	セスキオレイン酸ソルビタン	モノステアリン酸ソルビタン
L-トリプトファン	セタノール	モノステアリン酸プロピレングリコール
L-トレオニン	セラチン	モノステアリン酸ホリエチレングリコール
L-バリン	セラチン加水分解物	モノステアリン酸ホリオキシエチレンソルビタン
L-ヒドロキシプロリン	ソルビタン脂肪酸エステル	モノラウリン酸ソルビタン
L-フェニルアラニン	タンニン酸アルブミン	ヤシ油脂肪酸加水分解コラーゲントリエタノールアミン
L-プロリン	デオキシコール酸ナトリウム	ヨークレシチン
L-ロイシン	デキサメサゾン・ソジウムメタルホヘンツアート	ラウリルアルコール
L-塩酸システイン	デキサメタゾン	ラウリル硫酸ナトリウム
N-アセチル-L-システイン	デオキシコール酸ナトリウム	ラクツロース
N-アセチル-L-システイン	デヒドロコロール酸及びその塩類	ラクチボン酸
N-ステアロイル-L-グルタミン酸ナトリウム	トリアセチン	ラクチボン酸エリスロマイシン

N-ヤシ油脂肪酸/硬化牛脂脂肪酸アシル-L-グルタミン酸ナトリウム	トリアミノロンアセトニド	ラブリン
N-ラウロイル-L-グルタミン酸シ(コレステリル・オクチルドテシル)	トリオレイン酸ソルビタン	ラブリンアルコール
αモノイソステアリルグリセリルエーテル	トリスチアリン酸ソルビタン	ラブリン脂肪酸コレステロールエステル
アセチルシヨ糖変性アルコール 95vol%	トリ牛脂脂肪酸グリセリル	リンゴ酸システイン
アマコール CAB	乳糖	リンゴ酸システイン
アルファカルシトール	ハイドロキシアパタイト	リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム
イソステアリン酸	ハードファット	リン酸ヘタメタゾン及びその塩類
ウルソデオキシコール酸	パナセート 810	リン酸トリホスフィンナトリウム
ウルソデソキシコール酸	パルミチン酸イソプロピル	レシチン
エタノール・無水エタノール	パルミチン酸セチル	塩酸 L-エチルシステイン
エビジヒドロコレステリン	ヒオデオキシコール酸メチル	塩酸 L-メチルシステイン
オレイルアルコール	ビタミン A+D2 末	還元ラブリン
オレイン酸	ビタミン B12	甘草酸ヘタメタゾン
オレイン酸デシル	ビタミン D	甘草酸酢酸フレドニゾロン
カプリル酸、カプリン酸	ビタミン D2	脂肪酸(牛脂由来)
ガラクトース	ビタミン D3	自己乳化型モノステアリン酸グリセリン
カルシトリオール	ヒドロキシステアリン酸コレステリル	親油型モノステアリン酸グリセリン
牛脂	ヒドロコルチゾン	酢酸コナレリン
牛脂硬化油	ファルネル酸フレドニゾロン	酢酸デキサメタゾン
グリセリルトリアセチン	フェニルエチルアルコール変性アルコール 95vol%	酢酸ハラメタゾン
グリセリン	フランカルボン酸モメタゾン	酢酸ヒドロコルチゾン
グリセリンオレイン酸エステル	フルオシノニド	酢酸ブセリン
グリセリン脂肪酸エステル	フルオシノロンアセトニド	酢酸フレドニゾロン
ケノデオキシコール酸	フレドニゾロン	水素添加卵黄レシチン
ケノ酸	プロレリン	精製卵黄レシチン
ケラニオール変性アルコール 95vol%	ヘタメタゾン	中鎖脂肪酸トリグリセリド
コール酸	ペンタオレイン酸デカグリセリル	乳酸カルシウム
コハクセラチン	ペンタステアリン酸デカグリセリン	卵黄レシチン

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)

反芻動物由来原料基準関係 (3) 高度精製品

高度精製品の範囲を拡大・明確化

＜生物由来原料基準(抄)＞

第3 動物由来原料総則

1 反芻動物由来原料基準

(1) 医薬品等の原料等として用いる反芻動物に由来するもの(高温及びアルカリ処理により製する原料等その他の適切な処理により製するものを除く。以下「反芻動物由来原料等」という。)(略)

「高温及びアルカリ処理により製する原料等その他の適切な処理により製するもの」には、次に掲げるものが含まれる

ア 動物由来製品の高度精製品リスト(ただし、牛脂、牛脂硬化油、コハク化ゼラチン、コハク酸ゼラチン、ゼラチン、ゼラチン加水分解物、ハードファット、ヨークレシチン、脂肪酸(牛脂由来)、水素添加卵黄レシチン、精製卵黄レシチン及び卵黄レシチンを除く)

イ 骨炭

ウ 原料等の製造工程での希釈率や精製工程におけるプリオンの低減率おシミュレーションに基づき算出した、原料等に混入する可能性のあるプリオンのクリアランス値から、製品の安全性が確保されていると評価できるもの

エ 運用通知に示す方法又はこれと同等の方法により処理されたもの

反芻動物由来原料基準関係 (3) 高度精製品

ウ 原料等の製造工程での希釈率や精製工程におけるプリオンの低減率おシミュレーションに基づき算出した、原料等に混入する可能性のあるプリオンのクリアランス値から、製品の安全性が確保されていると評価できるもの

<ウシ等由来原料の基準の研究に係る研究班報告書>

- ①製造に用いる細胞基材がプリオンの蓄積・増幅を引き起こさないこと、
②プリオンの濃縮につながる工程がないこと
を前提に、原材料や製剤の製造過程でのクリアランス値から、プリオンの感染リスクの低減を見積もることが可能
 - * 製造工程での希釈等の効果(希釈係数)や精製工程(イオン交換クロマトグラフィー、イムノアフィニティークロマトグラフィー、ナノフィルトレーション、深層ろ過、沈殿工程など)におけるプリオン低減率のシミュレーションなど
- その際、現時点で得られているプリオンの感染価に関する科学的知見をもとに、一定のリスクマージン(安全域)を考慮した値をリスク評価に当たっての目安として設定することが有用と考えられる。
 - * 医薬品等に用いられる原材料からヒトへの感染リスクを評価するに当たり、ヒトへの感染性を示すデータが無いことから、BSEに対する感受性が高いウシ化マウスを用いたバイオアッセイのデータを用いるとすると、検出限界は 10^{-5} ~ 10^{-6} である。これに1000倍のリスクマージンを考慮すると、 10^{-9} がリスク評価の際の目安になり得ると考えられる。

生物由来原料基準の構成

第1 通則

第2 血液製剤総則

<問題点>

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。

第4 動物由来原料総則

- 1 反芻動物由来原料基準
- 2 動物細胞組織原料基準
- 3 動物由来原料基準

動物細胞組織原料基準関係 ドナー適格性

フィーダー細胞など、使用実績があり、特性解析されたセル・バンクから生産されるものを材料として用いる場合は、ドナー動物の適格性の確認と記録保存を不要とする

<生物由来原料基準(抄)>

第4 動物由来原料総則

2 動物細胞組織原料基準

(3) 動物細胞組織原料等のドナー動物は、動物細胞組織原料等を提供するに十分な適格性を有することが確認されなければならない。ただし、医薬品等の材料の由来となるものであって、使用実績があり、特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産されるものを除く。

「材料」とは？

⇒ フィーダー細胞など、医薬品等の有効成分や主たる構成細胞として用いられるものではなく、製造段階でのみ用いられ、最終製品では工程由来不純物として残留する程度のもの

「使用実績」とは？

⇒ 薬事承認を受けた医薬品等における使用や、「再生医療等の安全性確保等に関する法律」(平成25年法律第85号)に基づく再生医療等での使用実績

生物由来原料基準の構成

第1 通則

第2 血液製剤総則

- 1 輸血用血液製剤総則
- 2 血漿分画製剤総則

第3 動物由来原料総則

<問題点>

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。

2 動物細胞組織原料基準

3 動物由来原料基準

動物由来原料基準関係 (1)ドナー適格性

動物由来原料等の原産地、使用部位等の確認については、ドナー動物が健康であることが確認された場合には不要とする

＜生物由来原料基準(抄)＞

第3 動物由来原料総則

3 動物由来原料基準

(1) 医薬品等の原料等として用いる動物に由来するもの(動物細胞組織原料等及び細菌、真菌、ウイルス等の感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとするものを除く。以下「動物由来原料等」という)については、健康な動物に由来する場合を除き、無菌性の担保、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項が行われていることを確認しなければならない。

「健康な動物」とは？

⇒ 第十六改正日本薬局方参考情報18.日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件4の4.1に規定するもの

「食肉基準を満たしている」＝「と畜場法」第14条、「食鳥処理の事業の規則及び食鳥検査に関する法律」第15条又は「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令」第3条を満たしている、又はその同等であること

動物由来原料基準関係 (1)ドナー適格性

動物由来原料等の原産地、使用部位等の確認については、ドナー動物が健康であることが確認された場合には不要とする

＜生物由来原料基準(抄)＞

第3 動物由来原料総則

3 動物由来原料基準

(1) 医薬品等の原料等として用いる動物に由来するもの(動物細胞組織原料等及び細菌、真菌、ウイルス等の感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとするものを除く。以下「動物由来原料等」という)については、健康な動物に由来する場合を除き、無菌性の担保、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項が行われていることを確認しなければならない。

「無菌性の担保、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項」とは？

⇒ 当該動物由来原料等が十分に特性解析されたセルバンクを出発基材としない場合においては、無菌性の担保、ウイルス感染リスクの検証を工程の適切な段階(原料等又は製品の工程を含む)において実施するとともに、動物の原産地及び使用部位の確認並びに原材料として細胞又は組織が使用される場合にあってはその入手方法の確認が行われていることを示すこと。

生物由来原料基準の構成

第1 通則

第2 血液製剤総則

- 1 輸血用血液製剤総則
- 2 血漿分画製剤総則

第3 動物由来原料総則

<問題点>

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。

2 動物細胞培養原料総則

- 3 動物由来原料基準

動物由来原料基準関係 (2) 記録保存

作製の作業の経過については、記録及び保存を不要とする

<生物由来原料基準(抄)新旧対応表>

新(改正後)	旧(改正前)
<p>(5) 動物由来原料等についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。ただし、医薬品等の材料の由来となるものであって、使用実績があり、特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産されるものを除く。</p> <p>ア 動物由来原料等を作製した機関名 イ 動物由来原料等を作製した年月日 ウ 動物由来原料等の検査等の結果 (削除) エ 動物由来原料等のロットの番号</p>	<p>(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。</p> <p>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 原料等のロットの番号</p>

- 動物由来原料等を作製する作業の経過については、別途、製造管理や品質管理の基準において管理されるべきものであることから、記録及び保管を不要とした
- あわせて、材料であって使用実績がありセルバンクにより生産するものは、記録保存を不要とした

生物由来原料基準の一部改正の概要

改正の趣旨

再生医療等製品の安全かつ迅速な実用化を図るため、ウイルス安全性等に関する最新の科学的知見やBSEリスクに関する国際的動向等を踏まえ、生物由来原料基準の内容を見直すもの

主な改正の内容

□ 通則関係

- ・ 既承認の医薬品等を他の医薬品等の原料として使用した場合は、基準適合と見なす。

□ ヒト由来原料基準関係

- ・ 自己由来血漿など、合理的な理由がある場合はウイルス等を不活化又は除去する処理を不要とする。
- ・ 作成の作業の経過については、記録及び保存を不要とする。

□ 反芻動物由来原料基準関係

- ・ 反芻動物由来原料として使用可能な原産国に、国際獣疫事務局(OIE)で「無視できるリスク国」とされた国を追加
- ・ 乳、骨由来ゼラチン・コラーゲンの原産国規制を撤廃
- ・ 羊毛、乳、骨・皮由来ゼラチン・コラーゲンを低リスク原料等として原産国等に関する記録保存を不要とする。

□ 動物細胞組織原料基準関係

- ・ フィーダー細胞など、使用実績があり、特性解析されたセル・バンクから生産されるものを材料として用いる場合は、ドナー動物の適格性の確認と記録保存を不要とする。

□ 動物由来原料基準関係

- ・ 動物由来原料等の原産地、使用部位等の確認については、ドナー動物が健康であることが確認された場合には、不要とする。
- ・ 作成の作業の経過については、記録及び保存を不要とする。

まとめ

1. 昨年度、『生物由来原料基準』の見直しのためのWG・研究班が組織され、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、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。
2. 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・研究班の提言の内容の多くが取り入れられた。
3. 生物由来原料に関する基準については、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、そういう機会が出てきた場合には、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。



既に出来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。

おまけ

Xeno-Free培地

ゼノフリーEssential 8 培地を用いると、laminin-521上でヒトiPS細胞を低密度から効率良く増殖させることが可能

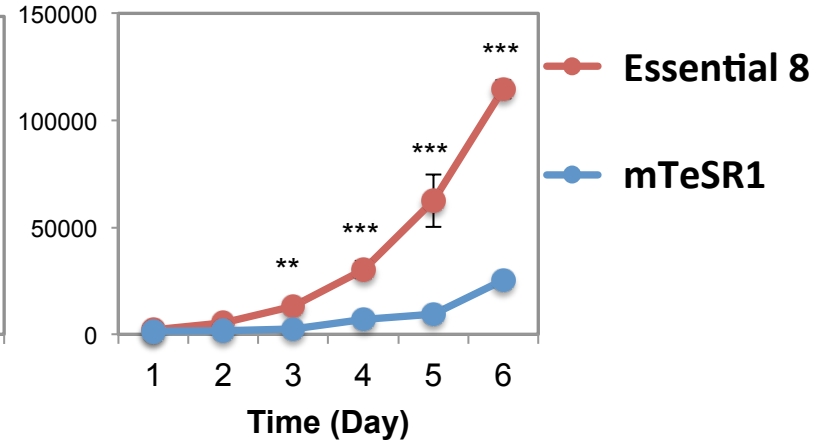
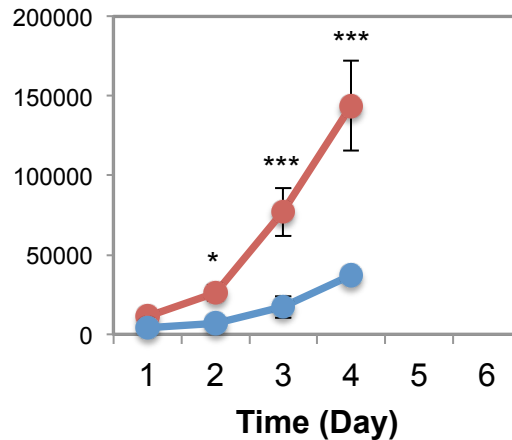
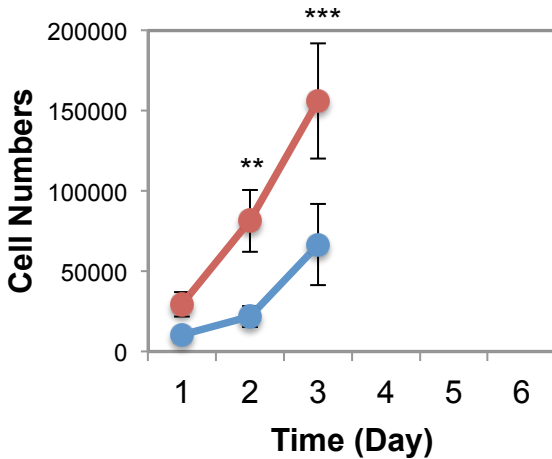
Cell density: High

Low

$3.2 \times 10^4 / \text{cm}^2$

$1.6 \times 10^4 / \text{cm}^2$

$8.0 \times 10^3 / \text{cm}^2$



*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Xeno-Free培地

Essential 8 & laminin-521 で、hMSCに混入させたヒトiPS細胞を検出することが可能

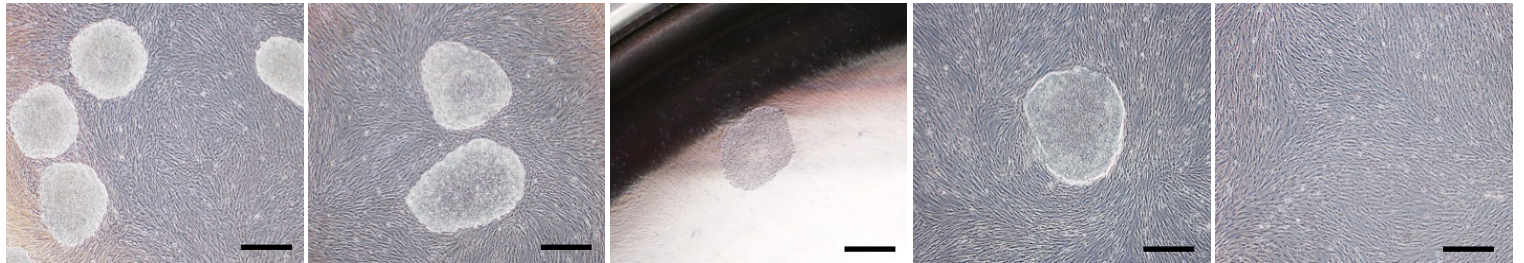
1% iPS

0.1% iPS

0.01% iPS

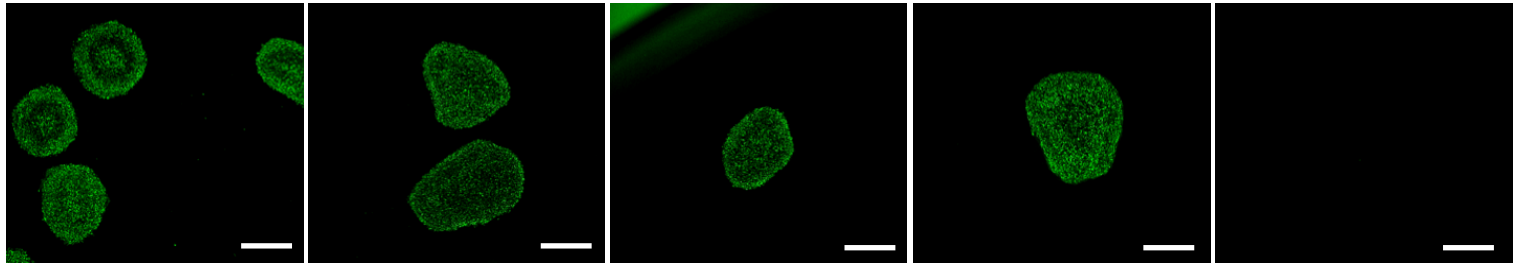
0.001% iPS

0% iPS



TRA-1-60

500µm



コロニー数 約100

約20

1

1

0

hMSCの
細胞数
(播種時)

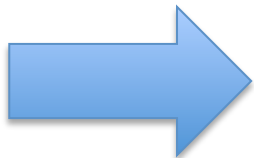
3×10^4

3×10^4

3×10^4

6×10^5

3×10^4



iPS細胞加工製品に残存する
iPS細胞の直接的検出法

くわしくは

演題番号 O-61-5 (明日午後!)