



2024年2月17日  
鹿児島市

第26回日本異種移植研究会 シンポジウム 2  
異種臓器移植の臨床応用へむけた日本の現状と課題

# ヒト用動物細胞加工製品の品質と安全性

## ヒト細胞加工製品の品質・安全性の確保に関する指針等から考える

佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長  
ICH Q5A(R2) EWG/IWG トピックリーダー

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ならびにICHの現在の公式な見解では必ずしもありません

# 「再生医療」と「細胞治療」

## 「再生医療」



加齢、疾病、損傷、または先天的障害により、組織・器官が**失った機能を修復ないし置換することを目的に**、**機能的かつ生きている組織を作り出すプロセス**

[ヨーロッパ科学財団の定義]

## 「細胞治療(体細胞治療)」



体外で加工または改変された**自己由来**、**同種由来**または**異種由来**の**細胞を投与することによって**ヒトの疾病または損傷を予防、処置、治療ないし緩和すること

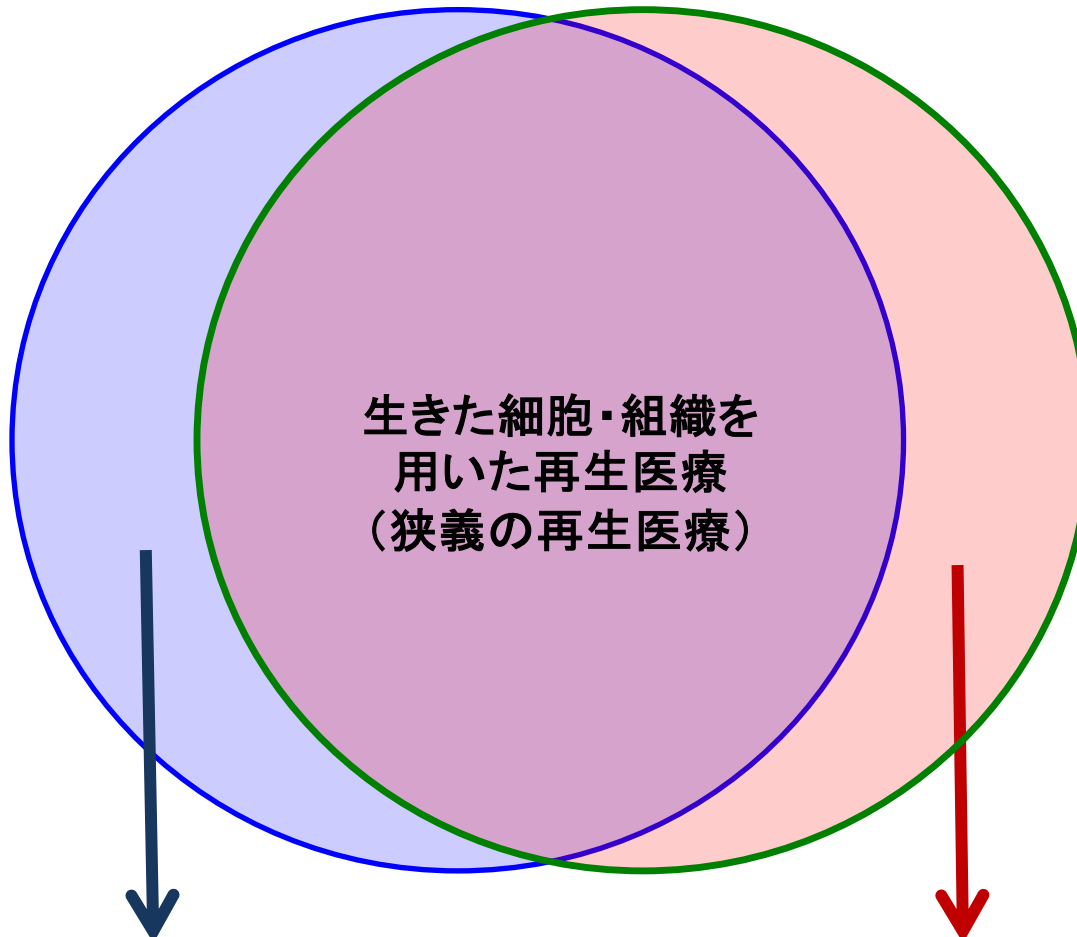
[米国食品医薬品局(FDA)の定義]

再生医療  
regenerative medicine

細胞治療  
cell therapy



細胞加工製品  
(細胞加工物)



生きた細胞・組織を用いた再生医療  
(狭義の再生医療)

加工（培養・活性化・分化誘導など）

あり

なし

細胞・組織  
[輸血・移植医療]



生きた細胞を使わない再生医療  
(例: 細胞を活性化させる因子を投与し、患者の体内で組織を再生させる方法)

臓器や組織の再生を目的としない細胞治療  
(例: 免疫細胞の投与によるがん治療)

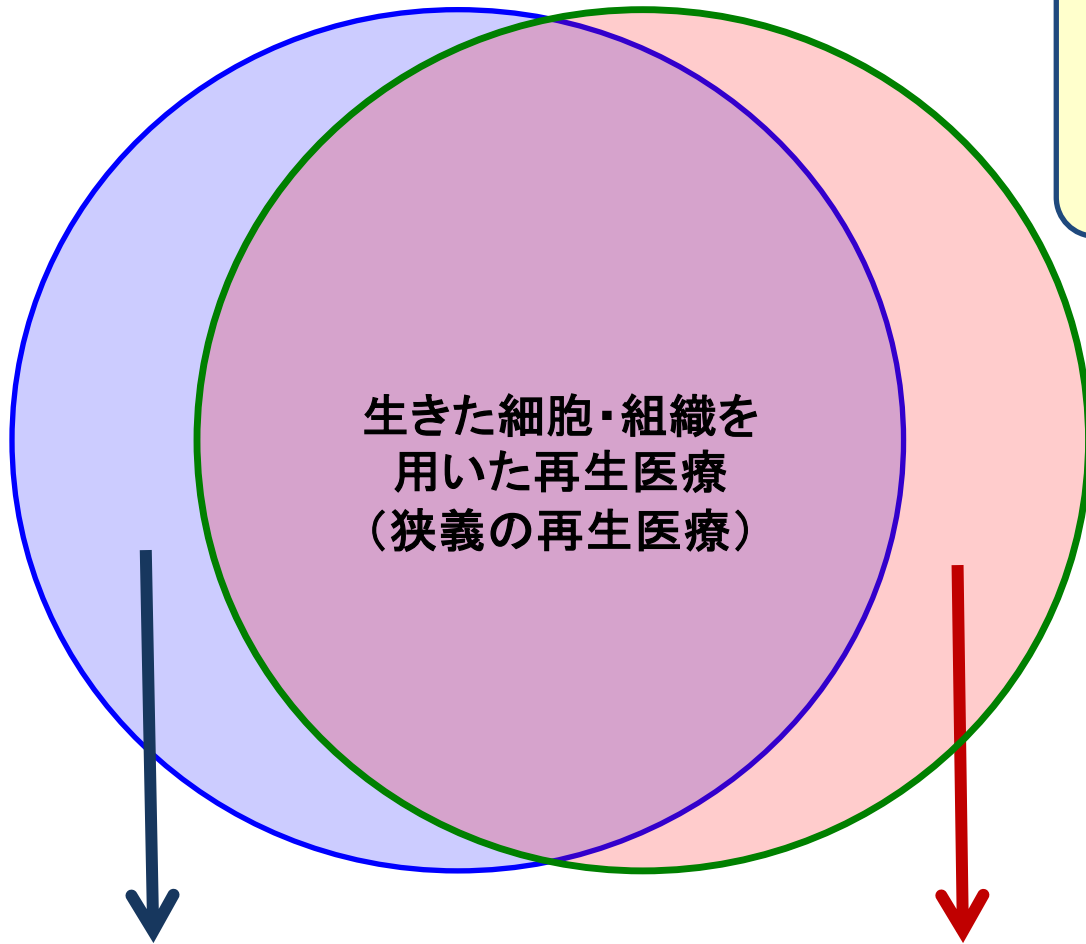
再生医療  
regenerative medicine

細胞治療  
cell therapy

薬事法の改正  
(平成26年11月施行)

遺伝子治療用製品  
細胞加工製品  
(細胞加工物)

再生医療等製品



加工（培養・活性化・分化誘導な  
ど

あり

なし

細胞・組織  
[輸血・移植医療]

生きた細胞を使わない再生医療  
(例: 細胞を活性化させる因子を投与し、  
患者の体内で組織を再生させる方法)

臓器や組織の再生を目的としない細胞治療  
(例: 免疫細胞の投与によるがん治療)

# 細胞・組織の「加工」とは？



2014年8月12日薬食機参発0812第5号厚生労働省大臣官  
房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)通知

「加工」とは、

疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、

細胞・組織の人為的な増殖・分化、細胞の株化、細胞の  
活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、  
非細胞成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等  
を施すことをいう。

- ヒトへの移植のための細胞・組織・臓器を動物体内で増殖・成長させる場合は？
- 安全性・有効性向上を目的として動物細胞に遺伝子工学的改変を施す場合は？

なお、組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離(\*)、抗生物質による処理、洗淨、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は「加工」とみなさない(\*\*)。

\* 薬剤等による生物学的・化学的な処理により分離するものを除く。

\*\*ただし、本来の細胞と異なる構造・機能を発揮することを目的として細胞を使用するものについてはこの限りでない。[いわゆる「非相同的使用」の場合は「加工」と同じ扱い]

# 医薬品等の有効性・安全性・品質の確保

- 医薬品等には「**薬機法(医薬品医療機器等法)**」に基づく薬事規制がかかる
- 医薬品等の開発の薬事制度はなぜ必要か？

ヒトへの移植を目的とした動物由来の臓器・組織が、**継続的に無償提供されるとは考えにくい**

?

**臓器移植法 第11条**  
(臓器売買等の禁止)

国内市場で流通(製造・販売)される製品の  
「品質」「有効性」「安全性」の確保

公的保険の適用を受けない  
『再生医療等安全性確保法』下の「自由診療」  
として実施するビジネスモデルは成立するか？

# ヒトへの移植に用いられる 遺伝子改変動物由来臓器・組織の分類は？



## 薬機法

### 再生医療等製品

- 遺伝子治療用製品
- ヒト細胞加工製品
- 動物細胞加工製品

?

## 医師法・医療法

患者の体内で細胞に遺伝子を  
導入する遺伝子治療

**特定細胞加工物** ?  
(遺伝子導入細胞も含む)

を用いた再生医療等

再生医療等安全性確保法

臓器移植法

造血幹細胞移植法

細胞加工物

# ヒト／動物細胞加工製品の品質・安全性 に関連する指針等【1/2】



## 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)  
最終改正:厚労省告示第37号(平成30年2月28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, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing 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)



# ヒト／動物細胞加工製品の品質・安全性 に関する指針等【2/2】



次世代再生医療等製品評価指標 ...医療ニーズが高く実用可能性のある再生医療等製品について、  
審査時に用いる技術的な評価指標等(モノグラフ)を予め作成・公表

通知	評価指標	対象疾患	通知	評価指標	対象疾患		
H22.1.18 薬食機発 0118第1号 別添3	重症心不全細胞治療用細胞シート	重症心不全	H30.7.25 薬生機審発 0725第1号 別紙	ヒト(同種)表皮(皮膚)再生	重症皮膚疾患 ・重症熱傷 ・先天性巨大色素性母斑 ・表皮水疱症		
H22.1.18 薬食機発 0118第1号 別添4	角膜上皮細胞シート	角膜上皮障害等			非重症皮膚疾患 ・深達性II度熱傷・III度熱傷 ・皮膚分層欠損創(採皮部)		
H22.5.28 薬食機発 0528第1号 別添1	角膜内皮細胞シート	角膜内皮障害等			R3.2.26 薬生機審発 0226第1号 別紙	ヒト(同種)iPS(様)細胞加工製品を用いた亜急性期脊髄損傷(外傷性)の治療	亜急性期(2週間から2カ月程度)脊髄損傷(外傷性)で比較的重症
H22.12.15 薬食機発 1215第1号 別添1	関節軟骨再生	損傷関節軟骨					R4.2.17 薬生機審発 0217第1号 別紙1
H23.12.7 薬食機発 1207第1号 別添1	歯周組織治療用細胞シート	歯周組織破壊を伴う歯周疾患			R4.2.17 薬生機審発 0217第1号 別紙2	ヒト(同種)間葉系幹細胞加工製品を用いた非代償性肝硬変の治療	
H25.5.29 薬食機発 0529第1号 別添1	自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞	網膜色素上皮障害等	R4.2.17 薬生機審発 0217第1号 別紙3	ヒト(自己)末梢血CD34陽性細胞加工製品を用いた非代償性肝硬変の治療	非代償性肝硬変		
H26.9.12 薬食機参発 0912第2号 別紙1	同種iPS(様)細胞由来網膜色素上皮細胞	網膜色素上皮障害等	R5.3.31 薬生機審発 0331第15号 別紙	ヒト(同種)iPS細胞由来心筋細胞シートを用いた虚血性心筋症の治療	虚血性心筋症		
H27.9.25 薬食機参発 0925第1号 別紙1	鼻軟骨再生	口唇口蓋裂の鼻変形のうち、隆鼻術及び鼻尖形成が必要な高度な変形の治療					
H28.6.30 薬生機審発 0630第1号 別紙1	ヒト軟骨細胞又は体性幹細胞加工製品を用いた関節軟骨再生	関節軟骨損傷					
H28.6.30 薬生機審発 0630第1号 別紙2	ヒト(同種)iPS(様)細胞加工製品を用いた関節軟骨再生	関節軟骨損傷					
H30.3.20 薬生機審発 0320第1号 別紙	ヒト(自己)表皮(皮膚)再生	重症皮膚疾患 ・重症熱傷 ・巨大色素性母斑 ・表皮水疱症					

# ヒト／動物細胞加工製品の品質・安全性 に関連する指針等【1/2】



## 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)  
最終改正:厚労省告示第37号(平成30年2月28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, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing 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)

# 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【抜粋1/2】

### 第1章 総則

#### 第1 目的

「細胞・組織利用医薬品等については、細胞・組織に由来する感染症の伝播の危険性が懸念されるため、細菌、真菌、ウイルス等に汚染されていない原料の使用、製造工程中における汚染の防止等を図ることが不可欠である。…(中略)…本文書は、細胞・組織を取り扱う際の基本的要件を示すとともに、細胞・組織利用医薬品等の品質及び安全性、並びに細胞・組織の取扱いに関する科学的及び倫理的妥当性を確保することを目的とする。」

### 第2章 細胞・組織採取について

#### 第1 採取医療機関等

「細胞・組織については、次に掲げる要件又はこれと同等以上の要件を満たす医療機関等で採取されていること。

- 1 細胞・組織の採取及び保存に必要な衛生上の管理がされており、採取に関して十分な知識、技術を持つ人員を有していること。(以下略)」

#### 第2 細胞・組織採取に関する説明、同意等

##### 「5 動物福祉

ドナー動物から細胞・組織の採取を行う者は、採取を行う施設等において動物委員会の承認を受け、動物福祉の精神に基づいて実施すること。」

# 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 【抜粋2/2】

### 第2章 細胞・組織採取について(続き)

#### 第4 ドナー及びドナー動物の選択基準及び適格性

##### 「2 ドナー動物の場合

- (1) 動物種の選択にあたっては、内在性のレトロウイルス等の動物種ごとの微生物学的特性を考慮すること。
- (2) 動物由来感染症等の伝播を避けるため、動物の受入段階の検査や受け入れ後の飼育管理等を適切に行うことにより、採取する細胞・組織の適切性を確保すること。
- (3) ドナー動物の飼育管理にあたっては、あらかじめ各作業について標準操作手順書を作成すること。また、ドナー動物への感染症の伝播を防ぐための封じ込めの設備等、適切な設備の整った施設で飼育を行うこと。
- (4) 動物の受入段階、飼育管理時等に実施する試験、検査についてあらかじめ項目及び適格性を判断する基準を設けること。特に、感染症等に関する検査については、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。
- (5) ドナー動物を取り扱う者は、動物福祉の精神に基づいて取り扱うこと。」

(以下略)

# ヒト／動物細胞加工製品の品質・安全性 に関連する指針等【1/2】



## 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)  
最終改正:厚労省告示第37号(平成30年2月28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, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing 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)

# 生物由来原料基準

厚労省告示第210号(平成15年5月20日)／告示第37号(平成 30年2月28日)

## 【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

# 動物細胞組織原料基準

(生物由来原料基準 第4「動物由来原料総則」の2)

- (1) 医薬品等を構成する原料等として用いる動物に由来する細胞及び組織(以下「動物細胞組織原料等」という。)については、採取にあたって必要な衛生管理を行うために十分な人員及び設備を有する施設で採取されたものでなければならない。
- (2) 動物細胞組織原料等の採取に当たっては、採取の過程における病原微生物その他疾病の原因となるものの汚染を防ぐために必要な措置を講じなければならない。
- (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。
- (4) 動物細胞組織原料等の使用については、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。

- (5) 動物細胞組織原料等についての、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、保存されていないと認められる場合は、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。

- ア 動物細胞組織原料等を採取した施設
- イ 動物細胞組織原料等を採取した年月日
- 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 動物細胞組織原料等を採取する作業の過程
- オ 動物細胞組織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

どのような手法で？

⇒ バイオ医薬品のウイルス安全性に関する  
国際ガイドライン ICH Q5A が参考になる

# 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ス安全性評価」

**NEW**

… 昨年11月に 改訂第2版(R2)が国際合意されたばかり





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ス安全性評価」

## ICH Q5A(R2) ガイドラインの対象範囲

「製品に悪影響を与えることなく

ウイルスクリアランスが可能な製品」  
(遺伝子組換えウイルスベクターを含む)

ただし、

「ヒト及び動物細胞加工製品は本ガイドラインの適用範囲外であるが、(例えば生物学的出発物質や原材料には)本ガイドラインの原則を適用することができる」と記載されている。

# ICH Q5A(R2)でウイルスの検出・確認のために推奨されている試験

## 1. レトロウイルス試験

- 細胞培養上清の接種または細胞の混合培養による**感染性試験**
- 細胞培養上清を用いた**逆転写酵素(RT)活性測定**
- 透過型電子顕微鏡(TEM)観察による細胞の**ウイルス粒子**の評価 等

## 2. *In Vitro* 細胞培養感染性試験

- 広範囲のヒトウイルスや関連する動物ウイルスを検出することができる各種指標細胞に被検試料を接種
- 指標細胞:細胞基材の起源となる種の細胞株、ヒト二倍体細胞(例:MRC-5)、サル腎細胞株(例:Vero)
- **細胞変性・血球凝集・血球吸着**で判定

## 3. *In Vivo* 試験

- **乳飲みマウス、成熟マウス、発育鶏卵**に検体を接種
- 被検動物の健康状態に異常が認められた場合は、その原因を調査(**未知・想定外のウイルス**の検出)
- **ただし、*in vivo*試験には限界がある**(=ネズミに感染性があるものだけしか検出できない)
- Q5A(R2)は、幅広いウイルスの高感度検出能と3Rの原則から、**NGSを代替法として推奨**

## 4. 特異的ウイルスの試験

- **マウス、ラットもしくはハムスター**を用いた抗体産生試験 またはNATもしくはNGS (**NATやNGSを推奨**)

## 5. 分子生物学的手法

### 5.1 核酸増幅法(NAT, 例えば PCR)

- **既知のウイルス**または**その近縁ウイルス**の遺伝子配列を検出

### 5.2 次世代シーケンシング(NGS)

- **既知**または**新規ウイルス**の高感度かつ広範な検出

分析法の  
バリデーション／適格性評価が必要

# ヒト／動物細胞加工製品の品質・安全性 に関連する指針等【1/2】



## 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)  
最終改正:厚労省告示第37号(平成30年2月28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, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing 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

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

遺伝子改変動物由来臓器・組織の製造(生産)管理・品質管理の基準、  
製造(生産)施設の基準、ドナー動物や製品(移植臓器)の品質規格・  
特性解析は、ドナー動物の種・遺伝子操作の内容・使用臓器などに  
よって様々と考えられる

# ヒト／動物細胞加工製品の品質・安全性 に関連する指針等【2/2】



次世代再生医療等製品評価指標 ...医療ニーズが高く実用可能性のある再生医療等製品について、  
審査時に用いる技術的な評価指標等(モノグラフ)を予め作成・公表

むしろ、特定のドナー動物種・遺伝子操作の内容・使用臓器を具体的に  
想定した上でリスク分析を行い、これらの品質・規格・試験法や  
製造(生産)方法を先に議論した方が良いかもしれない  
(次世代再生医療等製品評価指標のイメージ)

遺伝子改変動物由来臓器・組織の製造(生産)管理・品質管理の基準、  
製造(生産)施設の基準、ドナー動物や製品(移植臓器)の品質規格・  
特性解析は、ドナー動物の種・遺伝子操作の内容・使用臓器などに  
よって様々と考えられる

象疾患  
 骨疾患  
 熱傷  
 性巨大色素  
 斑  
 水疱症  
 皮膚疾患  
 性II度熱傷・  
 熱傷  
 分層欠損創  
 傷(一部)  
 骨(2週間か  
 ら2カ月程度) 脊髄  
 損傷(外傷性)で比  
 較的重症  
 非代償性肝硬変  
 生肝硬変  
 生肝硬変  
 心筋症

# 今日のお話のまとめ

1. ヒトへの移植に用いられる遺伝子改変動物由来臓器・組織は、薬機法上の「動物細胞加工製品」に分類される可能性がある。
2. 動物細胞加工製品の取り扱い・使用にあたっては、細菌、真菌、ウイルス等による汚染の防止が最重要課題。

(H12年医薬発1314号別添1「基本的考え方」通知)

3. 動物細胞加工製品(および細胞の遺伝子改変に用いられるウイルスベクターやその他の生物由来原料)のウイルス安全性評価においては、ICH Q5A(R2)を参考にすることができる。
4. ICH Q5A(R2)で推奨されるNGSは、分析法としてのバリデーションや適格性評価が課題。
5. もちろん、動物細胞加工製品の移植・投与においては望ましくない免疫応答の予測・評価・管理は重要。関連試験法の確立・バリデーション・標準化も課題。

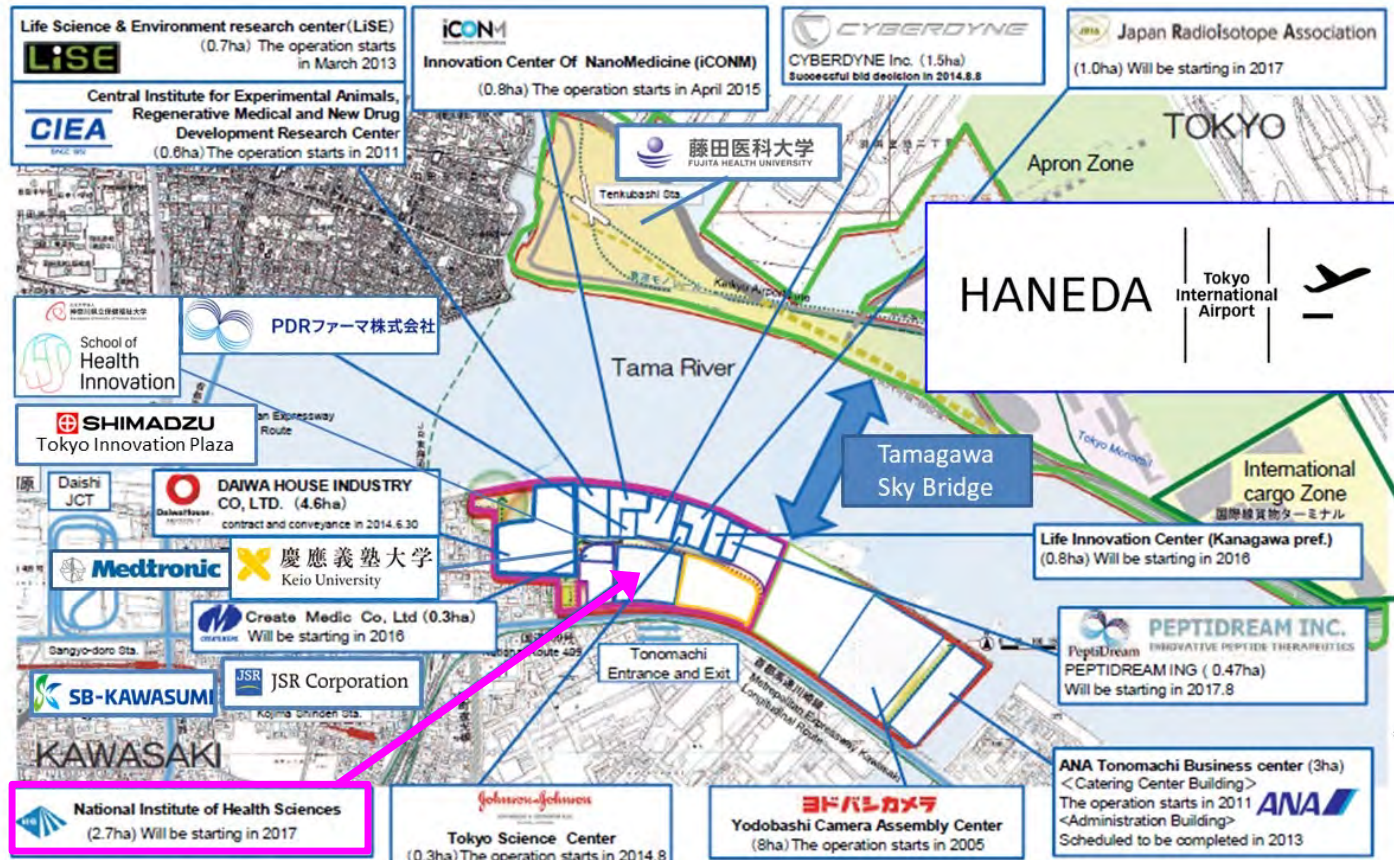
# ご質問があれば・・・



佐藤陽治

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

E-mail: [yoji@nihs.go.jp](mailto:yoji@nihs.go.jp)



\* <https://www.oag.com/hubfs/air-canada-787.jpg>

\*\* <http://www.city.kawasaki.jp/en/page/0000038680.html> を改変