

## 動物細胞加工製品（自己由来）の品質及び安全性確保に関する指針

### はじめに

1 本指針は、動物細胞加工製品のうち、自己由来細胞を加工したものの品質及び安全性  
2 の確保のための基本的な技術要件について定めるものである。

3 しかしながら、再生医療等製品の種類や特性、臨床上の適用法は多種多様であり、また、  
4 本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩である。本指針を一律に適用したり、  
5 本指針の内容が必要事項すべてを包含しているとみなしたりすることが必ずしも適切でな  
6 い場合もある。したがって、個々の再生医療等製品についての試験の実施や評価に際して  
7 は本指針の目的を踏まえ、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・  
8 バイ・ケースで柔軟に対応することが必要であること。

9  
10  
11  
12  
13  
14 2．製造販売承認申請時における品質及び安全性の確保のための資料は、本指針に沿って  
15 充実整備されることを前提としている。

16 しかしながら、当該製品の由来、対象疾患、対象患者、適用部位、適用方法及び加工方法  
17 等により資料の範囲及び程度が異なり、本指針では具体的に明らかなことも少なくな  
18 いので、個別に動物医薬品検査所に相談することが望ましい。

## 目次

第1章 総則	1
第1 目的	1
第2 定義	1
第2章 製造方法	2
第1 原材料及び製造関連物質	2
1 目的とする細胞・組織	2
(1) 起源及び由来、選択理由	2
(2) 原材料となる細胞・組織の特性と適格性	2
(3) 細胞・組織の採取・保存・運搬	2
2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質	3
(1) 細胞の培養を行う場合	3
(2) 非細胞成分と組み合わせる場合	4
(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合	5
第2 製造工程	6
1 ロット構成の有無とロットの規定	6
2 製造方法	6
(1) 受入検査	6
(2) 細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去	6
(3) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等	6
(4) 培養工程	7
(5) 細胞のバンク化	7
(6) 製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策	7
3 加工した細胞の特性解析	7
4 最終製品の形態、包装	8
5 製造方法の恒常性	8
6 製造方法の変更	8
第3 最終製品の品質管理	8
1 総論	8
2 最終製品の品質管理法	9
(1) 細胞数並びに生存率	9
(2) 確認試験	9
(3) 細胞の純度試験	9

(4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験	9
(5) 製造工程由来不純物試験	9
(6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験	10
(7) エンドトキシン試験	10
(8) ウイルス等の試験	10
(9) 効能試験	11
(10) 力価試験	11
(11) 力学的適合性試験	11
第3章 再生医療等製品の安定性	11
第4章 安全性試験	12
1 総論	12
2 安全性に関する試験	12
(1) 動物	12
(2) 動物数	12
(3) 投与経路	13
(4) 投与量及び群分け	13
(5) 投与回数及び投与期間	13
(6) 観察及び検査項目	13
第5章 薬理試験	13
1 総論	13
2 薬効・薬理試験	14
第6章 体内動態	14
1 総論	14
2 体内分布	14
第7章 臨床試験を始めるにあたって	15
1 総論	15
2 臨床試験(治験実施計画書)	15
解説書	16

## 24 第1章 総則

### 25 第1目的

26 本指針は、動物細胞加工製品のうち、自己由来細胞を加工したものの品質及び安全性の確  
27 保のための基本的な技術要件について定めるものである。(解説書Q1参照)

28

### 29 第2定義

30 本指針における用語の定義は以下のとおりとする。

31

32 1 「細胞の加工」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  
33 為的な増殖・分化、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  
34 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。組織の分離、組織の細切、  
35 細胞の分離、特定細胞の単離(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  
36 を除く。)、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は加工と  
37 みなさない(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  
38 使用するものについてはこの限りではない。)

39

40 2 「製造」とは、加工に加え、組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離、  
41 抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等、当該細胞の本来の性  
42 質を改変しない操作を含む行為で、最終製品である再生医療等製品を出荷するまでに行う  
43 行為をいう。

44

45 3 「表現型」とは、ある一定の環境条件のもとで、ある遺伝子によって表現される形態学  
46 的及び生理学的な性質をいう。

47

48 4 「ドナー」とは、再生医療等製品の原料となる細胞・組織を提供する動物個体をいう。

49

50 5 「遺伝子導入構成体」とは、目的遺伝子を標的細胞に導入するための運搬体、目的遺伝  
51 子及びその機能発現に必要な要素をコードする塩基配列等から構成されるものをいう。

52

53

54

55

56

## 57 第2章 製造方法

58

### 59 第1原材料及び製造関連物質

#### 60 1 目的とする細胞・組織

##### 61 (1)原材料となる細胞・組織の特性と適格性

###### 62 ①生物学的構造・機能の特徴と選択理由

63 原材料として用いられる細胞・組織について、その生物学的構造・機能の特徴を示し、当  
64 該細胞・組織を原料として選択した理由を説明すること。(解説書Q2参照)

###### 65 ②ドナーの感染症に対する留意点

66 患畜、製造従事者及び獣医療従事者の安全性確保及び公衆衛生の観点から採取細胞を介し  
67 て感染する可能性がある各種感染症を考慮して感染症に関する検査項目を定め、その妥当  
68 性を明らかにすること。(解説書Q3、Q4参照)

69

##### 70 (2) ドナーに関する記録

71 原材料となる細胞について、安全性確保上必要な情報が確認できるよう、ドナーに関する  
72 記録が整備、保管されていること。また、その具体的方策を示すこと。

73

##### 74 (3) 細胞・組織の採取・保存・運搬

###### 75 ①採取者及び採取診療施設等の適格性

76 採取者及び採取診療施設等に求めるべき技術的要件について、明らかにすること。

###### 77 ②採取部位及び採取方法の妥当性

78 細胞・組織の採取部位の選定基準、採取方法を示し、これらが科学的及び倫理的に適切に  
79 選択されたものであることを明らかにすること。

###### 80 ③ドナーの飼い主に対する説明及び同意

81 細胞・組織採取時のドナーの飼い主に対する説明及び同意の内容を規定すること。

###### 82 ④ドナーの飼い主の個人情報の保護

83 ドナーの飼い主の個人情報の保護方策について具体的に規定すること。

###### 84 ⑤ドナーの安全性確保のための試験検査

85 細胞採取時にドナーの安全性確保のために採取部位の状態の確認など試験検査を行わなけ  
86 ればならない場合には、その内容、検査結果等に問題があった場合の対処法について具体  
87 的に規定すること。(解説書Q5、Q6参照)

###### 88 ⑥保存方法及び取り違い防止策

89 採取した細胞・組織を一定期間保存する必要がある場合には、保存条件や保存期間及びそ

90 の設定の妥当性について明らかにすること。また、取り違えを避けるための手段や手順等  
91 について具体的に説明すること。

#### 92 ⑦運搬方法

93 採取細胞・組織を運搬する必要がある場合には、運搬容器、運搬手順(温度管理等を含む。)  
94 を定め、その妥当性について明らかにすること。

#### 95 ⑧記録の作成及び保管方法

96 ①～⑦に関する事項について、実施の記録を文書で作成し、適切に保管する方法について  
97 明らかにすること。

98

#### 99 2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質

100 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質を明らかにし、その適格性を示すと  
101 ともに、必要に応じて規格を設定し、適切な品質管理を行うことが必要である。

102 なお、他動物種由来製品を原材料として使用する場合は、その使用量を必要最小限とし、  
103 「動物用生物由来原料基準(平成15年農林水産省告示第1911号)」をはじめとする関連法  
104 令及び通知を遵守すること。特に、ウイルス不活化及び除去に関する情報を十分に評価す  
105 る必要があるほか、遡及調査等を確保する方策についても明らかにすること。

106

#### 107 (1) 細胞の培養を行う場合

108 ①培地、添加成分(血清、成長因子及び抗生物質等)及び細胞の処理に用いる試薬等のす  
109 べての成分等についてその適格性を明らかにし、必要に応じて規格を設定すること。各成  
110 分等の適格性の判定及び規格の設定に当たっては、最終製品の適用経路等を考慮すること。

111 ②培地成分については、以下の点に留意すること。

112 ア 培地に使用する成分及び水は、可能な範囲で動物用医薬品に相当する基準で品質管理  
113 されている生物学的純度の高い品質のものを使用すること。(解説書Q7、Q8参照)

114 イ 培地に使用する成分は主成分のみでなく可能な限り使用するすべての成分について明  
115 らかにし、必要に応じて品質管理法等を明確にすること。ただし、培地の構成成分が周知  
116 のもので、市販品等が一般的に使用されているDMEM、MCDB、HAM、RPMIのような培  
117 地は1つのものと考えてよい。

118 ウ すべての成分を含有した培地の最終品については、無菌性及び目的とした培養に適し  
119 ていることを判定する必要がある。必要に応じてそのための性能試験を実施する。その他、  
120 工程管理上必要と思われる試験項目を規格として設定し、適切な品質管理を行う必要があ  
121 る。(解説書Q9参照)

122 ③血清及び血清に由来する成分については、以下の点を考慮し、血清等からの細菌、真菌、

123 ウイルス及び異常プリオン等の混入・伝播を防止するとともに、最終製品から可能な限り  
124 除去するよう洗浄や処理方法等を検討すること。なお、異種血清を使用する場合でも無血  
125 清培養に用いる添加タンパク質との安全性比較をし、十分に除去されることが立証される  
126 場合には、その使用を妨げるものではない。特に繰り返して使用する可能性のある製品で  
127 は可能な限り安全性に留意すること。

128 ア 血清等の由来を明確にすること。

129 イ 由来動物種に特異的なウイルスやマイコプラズマに関する適切な否定試験を行い、ウ  
130 イルス等に汚染されていないことを確認した上で使用すること。(解説書Q10参照)

131 ウ 細胞の活性化、増殖に影響を与えない範囲で細菌、真菌及びウイルス等に対する適切  
132 な不活化処理及び除去処理を行う。例えば、潜在的なウイルス混入の危険性を避けるため  
133 に、必要に応じて加熱処理、フィルター処理、放射線処理又は紫外線処理等を組み合わせ  
134 て行うこと。

135 エ 培養細胞でのウイルス感染のモニター、患畜レベルでのウイルス性疾患の発症に対す  
136 るモニター及び異種血清成分に対する抗体産生等の調査のために、使用した血清の一部を  
137 保管すること。

138 ④抗生物質の使用は必要最小限とする。ただし製造初期の工程において抗生物質の使用が  
139 不可欠と考えられる場合には、その後の工程で可能な限り漸減を図るほか、用いる抗生物  
140 質に過敏症の既往歴のある患畜の場合には、十分に注意すること。なお、抗生物質を使用  
141 する場合でも十分に除去されることが立証される場合には、その使用を妨げるものではな  
142 い。

143 ⑤成長因子を用いる場合には、細胞培養特性の再現性を保証するために、例えば純度及び  
144 力価に関する規格を設定する等適切な品質管理法を示すこと。

145 ⑥最終製品に含有している可能性のある培地成分や操作のために用いられたその他の成分、  
146 増殖機器等については、生体に悪影響を及ぼさないものを選択すること。

147 ⑦フィーダー細胞として異種動物由来の細胞を用いる場合には、異種動物由来の感染症の  
148 リスクの観点から安全性を確保すること。

149

150 (2) 非細胞成分と組み合わせる場合

151 ①細胞以外の原材料の品質及び安全性について

152 細胞とともに最終製品の一部を構成する細胞以外の原材料(マトリックス、医療材料、ス  
153 キャフールド、支持膜、ファイバー及びビーズ等)がある場合には、その品質及び安全  
154 性に関する知見について明らかにすること。(解説書Q11参照)

155 当該原材料の種類と特性、最終製品における形態・機能及び想定される臨床適応の観点か

156 ら見た品質、安全性及び有効性評価との関連を勘案して、適切な情報を提供すること。生  
157 体吸収性材料を用いる場合には、分解生成物に関して必要な試験を実施すること。

158 ②目的とする細胞との相互作用について

159 細胞との相互作用に関し、以下の事項について、確認方法及び確認結果を示すこと。

160 ア 非細胞成分が、想定される臨床適応に必要な細胞の機能、生育能力、活性及び安定性  
161 に悪影響を与えないこと。

162 イ 非細胞成分との相互作用によって起こり得る、細胞の変異、形質転換及び脱分化等を  
163 考慮し、その影響を可能な範囲で評価すること。

164 ウ 細胞との相互作用によって、想定される臨床適応において非細胞成分に期待される性  
165 質が損なわれないこと。

166 ③細胞と適用部位を隔離する目的で非細胞成分を使用する場合

167 非細胞成分を細胞と適用部位を隔離する目的で使用する場合、下記の項目を参考に効果、  
168 安全性を確認すること。

169 ア 免疫隔離の程度

170 イ 細胞由来の目的生理活性物質の膜透過キネティクスと薬理効果

171 ウ 栄養成分及び排泄物の拡散

172 エ 非細胞成分が適用部位周辺に及ぼす影響

173

174 (3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合

175 細胞に遺伝子を導入する場合は、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。

176 ①目的遺伝子の構造、由来、入手方法、クローニング方法並びにセル・バンクの調製方法、  
177 管理方法及び更新方法等に関する情報

178 ②導入遺伝子の性質

179 ③目的遺伝子産物の構造、生物活性及び性質

180 ④遺伝子導入構成体を作製するために必要なすべての原材料、性質及び手順（遺伝子導入  
181 法並びに遺伝子導入用ベクターの由来、性質及び入手方法等）

182 ⑤遺伝子導入構成体の構造や特性

183 ⑥ベクターや遺伝子導入構成体を作製するための細胞やウイルスのバンク化及びバンクの  
184 管理方法

185 遺伝子導入細胞の製造方法については、その設定の妥当性を明らかにすること。（解説書  
186 Q12参照）

187 なお、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(平成15  
188 年法律第97号)に基づき、「ヒトの細胞等」若しくは「分化する能力を有する、又は分化

189 した細胞等であって、自然条件において個体に成育しないもの」以外の細胞、「ウイルス」  
190 及び「ウイロイド」に対して遺伝子工学的改変を加える場合には、別途手続きが必要と  
191 なるので留意すること。（解説書Q13参照）

192

## 193 第2 製造工程

194 再生医療等製品の製造に当たっては、製造方法を明確にし、可能な範囲でその妥当性を以  
195 下の項目で検証し、品質の一定性を保持すること。

196

### 197 1ロット構成の有無とロットの規定

198 製品がロットを構成するか否かを明らかにすること。ロットを構成する場合には、ロット  
199 の内容について規定しておくこと。

200

### 201 2 製造方法

202 原材料となる細胞・組織の受け入れから最終製品に至る製造の方法の概要を示す  
203 とともに、具体的な処理内容及び必要な工程管理、品質管理の内容を明らかにする  
204 こと。

205

#### 206 (1) 受入検査

207 採取した細胞・組織について、その種類や使用目的に応じて実施する受入のための試験検  
208 査の項目と各項目の判定基準を設定すること。（解説書Q14参照）

209

#### 210 (2) 細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去

211 採取した細胞・組織について、その細胞生存率や表現型、遺伝形質及び特有の機能その他  
212 の特性及び品質に影響を及ぼさない範囲で、必要かつ可能な場合は細菌、真菌及びウイル  
213 ス等を不活化又は除去する処理を行うこと。当該処理に関する方策と評価方法について明  
214 らかにすること。（解説書Q15、Q16参照）

215

#### 216 (3) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等

217 採取した細胞・組織から製品を製造する初期の過程で行われる組織の細切、細胞の分離、  
218 特定細胞の単離及びそれらの洗浄等の方法を明らかにすること。特定細胞の単離を行う場  
219 合には、その確認方法を設定すること。

220

221

#### 222 (4) 培養工程

223 製造工程中に培養工程が含まれる場合は、培地、培養条件、培養期間及び収率等を明らか  
224 にすること。

225

#### 226 (5) 株化細胞の樹立と使用

227 株化細胞の樹立に当たっては、ドナーの遺伝的背景を理解したうえで樹立すること。樹立  
228 の方法を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。

229 株化細胞の品質の均質性および安定性を保持するため、必要な特性解析要件（細胞純度、  
230 形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型など）を同定してその基準を設定するととも  
231 に、安定性を維持したまま増殖が可能な継代数を示すこと。

232 株化細胞に関しては、適切な動物モデル等を利用し、腫瘍形成及びがん化の可能性につい  
233 て考察し、明らかにすること。（解説書Q17、Q18参照）

234

#### 235 (6) 細胞のバンク化

236 再生医療等製品の製造のいずれかの過程で、細胞をバンク化する場合には、その理由、セル  
237 ・バンクの作製方法及びセル・バンクの特性解析、保存・維持・管理方法・更新方法そ  
238 の他の各作業工程や試験に関する手順等について詳細を明らかにし、妥当性を示すこと。

239 平成12年7月14日付け医薬審第873号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「生物薬品（バイ  
240 オテクノロジー応用医薬品 / 生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性  
241 解析について」等を参考とすること。（解説書Q19参照）

242

#### 243 (7) 製造工程中の取り違い及びクロスコンタミネーション防止対策

244 再生医療等製品の製造にあたっては、製造工程中の取り違い及びクロスコンタミネーショ  
245 ンの防止が重要であり、工程管理における防止対策を明らかにすること。

246

#### 247 3 加工した細胞の特性解析

248 加工した細胞について、加工に伴う変化を調べるために、例えば、形態学的特徴、増殖特  
249 性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、その他適切な遺伝型又は表現型の指  
250 標を解析するとともに、必要に応じて機能解析を行うこと。また、培養期間の妥当性及び  
251 細胞の安定性を評価するために、予定の培養期間を超えて培養した細胞において目的外の  
252 変化がないことを示すこと。

253

254

#### 255 4 最終製品の形態、包装

256 最終製品の形態、包装は、製品の品質を確保できるものでなければならない。

257

#### 258 5 製造方法の恒常性

259 再生医療等製品の製造に当たっては、製造工程を通じて、個別に加工した製品の細胞数、  
260 細胞生存率並びに製品の使用目的及び適用方法等からみた特徴（表現型の適切な指標、遺  
261 伝型の適切な指標、機能特性及び目的とする細胞の含有率等）が製品（ロット）間で本質  
262 的に損なわれないことを、試験的検体を用いてあらかじめ評価しておくこと。製造工程中  
263 の凍結保存期間や加工に伴う細胞培養の期間が長期に及ぶ場合には一定期間ごとに無菌試  
264 験を行うなど、無菌性が確保されることを確認すること。

265

#### 266 6 製造方法の変更

267 開発途中に製造方法を変更した場合、変更前の製造方法による製品を用いて得た試験成績  
268 を承認申請に使用するときは、製造方法変更前後の製品の同等性及び同質性を示すこと。

269 （解説書Q20参照）

270

### 271 第3 最終製品の品質管理

272

#### 273 1 総論

274 再生医療等製品の品質管理全体の方策としては、最終製品の規格及び試験方法の設定、個  
275 別患者への適用ごとの原材料の品質管理、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理の  
276 ほか、中間製品の品質管理を適正に行うこと等が挙げられる。

277 最終製品の規格及び試験方法については、対象とする細胞・組織の種類及び性質、製造方  
278 法、各製品の使用目的や使用方法、安定性、利用可能な試験法等によって異なると考えら  
279 れるため、取り扱う細胞・組織によってこれらの違いを十分に考慮して設定すること。ま  
280 た、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理法、中間製品の品質管理等との相互補完  
281 関係を考慮に入れて、全体として品質管理の目的が達成されるとの観点から、合理的に規  
282 格及び試験方法を設定し、その根拠を示すこと。なお、無菌性やマイコプラズマの否定な  
283 ど必須なものを除き、治験後に臨床試験成績と品質の関係を論ずるために必要な品質特性  
284 については、やむを得ない場合は少数の試験的検体の実測値をもとにその変動をしかるべ  
285 き範囲内に設定する暫定的な規格及び試験方法を設定することで差し支えない。ただし、  
286 規格及び試験方法を含む品質管理法は治験の進行とともに充実・整備を図ること。

287

## 288 2 最終製品の品質管理法

289 最終製品について、以下に示す一般的な品質管理項目及び試験を参考として、必要で適切  
290 な規格及び試験方法を設定すること。

291 ロットを構成しない製品を製造する場合は個別製品ごとに、ロットを構成する製品を製造  
292 する場合には、通常、各個別製品ではなく各ロットが品質管理の対象となるので、これを  
293 踏まえてそれぞれ適切な規格、試験方法を設定すること。

294

### 295 (1) 細胞数並びに生存率

296 得られた細胞の数と生存率は、最終製品又は必要に応じて適切な製造工程の製品で測定す  
297 ること。なお、治験開始時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な  
298 規格を設定することでも良い。

299

### 300 (2) 確認試験

301 目的とする細胞の形態学的特徴、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質その他適  
302 切な遺伝型あるいは表現型の指標を選択して、目的とする細胞であることを確認すること。

303

### 304 (3) 細胞の純度試験

305 目的細胞以外の異常増殖細胞、形質転換細胞の有無や混入細胞の有無等の細胞の純度につ  
306 いて、目的とする細胞の由来、培養条件等の製造工程等を勘案し、必要に応じて試験項目、  
307 試験方法及び判定基準を示すこと。なお、治験開始時においては、少数の試験的検体での  
308 実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。(解説書Q21参照)

309

### 310 (4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験

311 細胞由来の各種目的外生理活性物質のうち、製品中での存在量如何で患者に安全性上の重  
312 大な影響を及ぼす可能性が明らかに想定される場合には、適切な許容量限度試験を設定す  
313 ること。なお、治験開始時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な  
314 規格を設定することでも良い。

315

### 316 (5) 製造工程由来不純物試験

317 原材料に存在するか又は製造過程で非細胞成分、培地成分、資材、試薬等に由来し、製品  
318 中に混入物、残留物、又は新たな生成物、分解物等として存在する可能性があるもので、  
319 かつ、品質及び安全性の面からみて望ましくない物質等(例えば、ウシ胎児血清由来のアル  
320 ブミン、抗生物質等)については、当該物質の除去に関するプロセス評価や当該物質に

321 対する工程内管理試験の結果を考慮してその存在を否定するか、又は適切な試験を設定し  
322 て存在許容量を規定すること。試験対象物質の選定及び規格値の設定に当たっては、設定  
323 の妥当性について明らかにすること。なお、治験開始時においては、少数の試験的検体で  
324 の実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。(解説書Q22参照)

325

#### 326 (6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

327 最終製品の無菌性については、あらかじめモデル検体を用いて全製造工程を通じて無菌性  
328 を確保できることを十分に評価しておく必要がある。最終製品について、患畜に適用する  
329 前に無菌性(一般細菌及び真菌否定)を試験により示すこと。また、適切なマイコプラズ  
330 マ否定試験を実施すること。最終製品の無菌試験等の結果が、患畜への投与後にしか得られ  
331 ない場合には、投与後に無菌性等が否定された場合の対処方法をあらかじめ設定しておく  
332 こと。また、この場合、中間製品で無菌性を試験により示し、最終製品に至る工程の無菌  
333 性を厳密に管理する必要がある。また、同一施設・同一工程で以前に他の患畜への適用例  
334 がある場合には、全例において試験により無菌性が確認されていること。

335 ロットを構成する製品で密封性が保証されている場合には、代表例による試験でよい。適  
336 用ごとに試験を実施する必要がある場合で、無菌試験等の結果が、患畜への投与後にしか  
337 得られない場合には、適用の可否は直近のデータを参考にすることになるが、この場合で  
338 も最終製品の無菌試験等は必ず行うこと。

339 抗生物質は細胞培養系で極力使用しないことが望まれるが、使用した場合には、無菌試験  
340 に影響を及ぼさないよう処置すること。(解説書Q23参照)

341

#### 342 (7) エンドトキシン試験

343 試料中の夾雑物の影響を考慮して試験を実施すること。規格値は必ずしも実測値によらず、  
344 日本薬局方等で示されている最終製品の1回投与量を基にした安全域を考慮して設定すれ  
345 ばよい。また、工程内管理試験として設定することも考えられるが、その場合には、バリ  
346 デーションの結果を含めて基準等を設定し、その妥当性を説明すること。(解説書Q24参  
347 照)

348

#### 349 (8) ウイルス等の試験

350 公衆衛生上のリスクが高いと考えられるウイルス等を製造工程中に増殖させる可能性のあ  
351 る細胞の場合には、中間製品、最終製品等についてもウイルス等の存在を否定する適切な  
352 試験を実施すること。また、製造工程中で生物由来成分を使用する場合には、最終製品で  
353 当該成分由来のウイルスについての否定試験の実施を考慮すべき場合もあるかも知れない。

354 しかし可能な限り、もとの成分段階での試験やプロセス評価で迷入が否定されていること  
355 が望ましい。(解説書Q25参照)

356

#### 357 (9) 効能試験

358 幹細胞、リンパ球、遺伝子改変細胞その他の細胞等、臨床使用目的又は特性に応じた適切  
359 な効能試験の実施を考慮すべき場合もある。なお、治験開始時においては、少数の試験的  
360 検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。(解説書Q26、Q33  
361 参照)

362

#### 363 (10) 力価試験

364 細胞から分泌される特定の生理活性物質の分泌が当該再生医療等製品の効能又は効果の本  
365 質である場合には、その目的としている必要な効果を発揮することを示すために、当該生  
366 理活性物質に関する検査項目及び規格を設定すること。遺伝子を導入した場合の発現産物  
367 又は細胞から分泌される目的の生成物等について、力価、産生量等の規格を設定すること。  
368 なお、治験開始時においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を  
369 設定することでも良い。(解説書Q27参照)

370

#### 371 (11) 力学的適合性試験

372 一定の力学的強度を必要とする製品については、適用部位を考慮した力学的適合性及び耐  
373 久性を確認するための規格を設定すること。なお、治験開始時においては、少数の試験的  
374 検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

375

376

### 377 第3章 再生医療等製品の安定性

378

379 製品化した再生医療等製品又は重要なそれらの中間製品について、保存・流通期間及び保  
380 存形態を十分考慮して、細胞の生存率及び力価等に基づく適切な安定性試験を実施し、貯  
381 法及び有効期限を設定し、その妥当性を明らかにすること。特に凍結保管及び解凍を行う  
382 場合には、凍結及び解凍操作による製品の安定性や規格への影響がないかを確認すること。  
383 また、必要に応じて標準的な製造期間を超える場合や標準的な保存期間を超える長期保存  
384 についても検討し、安定性の限界を可能な範囲で確認すること。ただし、製品化後直ちに  
385 使用するような場合はこの限りではない。

386 また、製品化した再生医療等製品を運搬する場合には、運搬容器及び運搬手順(温度管理

387 等を含む)等を定め、その妥当性について明らかにすること。(解説書Q28参照)

388

389

## 390 第4章 安全性試験

391

### 392 1. 総論

393 製品の特性及び適用法から評価が必要と考えられる安全性関連事項について、技術的に  
394 可能であれば、科学的合理性のある範囲で、適切な対象動物あるいは実験動物を用いた試  
395 験又は *in vitro* での試験を実施すること。なお、非細胞・組織成分及び製造工程由来の不純  
396 物等については、可能な限り、動物を用いた試験ではなく理化学的分析法により評価する  
397 こと。

398 製品の対象となる製品を用いて、临床上の適用に関連する有用な安全情報を収集すること。  
399 動物用医薬品の安全性試験については、①動物用医薬品のための安全性試験法ガイドライ  
400 ン、②動物用生物学的製剤を除く動物用医薬品の対象動物安全性試験(VICHGL43)及び  
401 ③動物用生及び不活化ワクチンの対象動物安全性試験(VICHGL44)(農林水産省動物医  
402 薬品検査所長通知 平成12年3月31日付け12動薬A第418号の別添2:動物用医薬品等の承  
403 認申請資料のためのガイドライン等の10)に詳細が示されているので、動物細胞加工製品  
404 についての安全性試験は、当該製品の特性に応じてこれらの試験法を参考にすることが望  
405 ましい。ここでは対象動物を用いた標準的な試験法を示す。なお、動物を用いる本試験は、  
406 動物用再生医療等製品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令(平成26年  
407 農林水産省令第60号)に従って実施しなければならない。また、異種遺伝子が導入された  
408 細胞を使用する場合は、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に  
409 関する法律(平成15年法律第97号)に従うこと。(解説書Q13参照)

410

### 411 2 安全性に関する試験

#### 412 (1) 動物

413 製品の適用を予定している健康な対象動物であって、飼料及び動物用医薬品の使用歴並び  
414 に試験開始前における飼養方法等が明らかなものを用いる。製品の適用に性別の限定がな  
415 い場合には、雌雄を用いること。妊娠動物への適用が予定されている場合には、妊娠動物  
416 を用いること。(解説書Q29参照)

417

#### 418 (2) 動物数

419 各群について3頭以上を用いる。

## 420 ( 3 ) 投与経路

421 原則として臨床適用経路とするが、複数ある場合には障害が最も強く発現する経路で実施  
422 して差し支えない。

423

## 424 ( 4 ) 投与量及び群分け

425 試験群及び対照群を置く。試験群の投与量は、臨床適用量とする。ただし臨床的用量に幅  
426 がある場合は、その最も多い量を投与する。

427

## 428 ( 5 ) 投与回数及び投与期間

429 予定している投与期間及び投与回数で投与する。その後、同一製品で再度治療する場合に  
430 は、適当な間隔をおいてさらにもう1回投与する。ただし予定している投与期間が長期の場  
431 合は、投与期間を短縮して差し支えない。( 解説書Q30参照 )

432

## 433 ( 6 ) 観察及び検査項目

## 434 ①動物の観察と血液検査

435 投与後における一般状態を多元的に毎日観察し記録するとともに、必要により全部又は一  
436 部について、血液学的検査及び血液生化学的検査を実施する。その際、製品及び導入遺伝  
437 子の発現産物等による望ましくない免疫反応が生じる可能性についても検討又は考察する  
438 こと。( 解説書Q31参照 )

## 439 ②妊娠動物

440 妊娠動物に対する適用を予定している製品については、試験に用いた妊娠動物の産子につ  
441 いても投与群に準じて観察を行うこと。

## 442 ③その他

443 必要に応じて、製品の適用が患畜の正常な細胞・組織に影響を与える可能性及びウイルス  
444 ベクターを使用した場合には増殖性ウイルスの存在程度について検討又は考察すること。  
445 ( 解説書Q32参照 )

446

447

## 448 第5章 薬理試験

449

## 450 1 総論

451 動物細胞加工製品の効力又は性能を推定するための薬理情報を収集すること。通常の医薬  
452 品で求められる最小有効量に関する試験等は、実施する必要はない場合がある。なお、動

453 物細胞加工製品の効力又性能による治療が他の治療法と比較したとき、はるかに優れて期  
454 待できることが国内外の文献又は知見等により合理的に明らかにされている場合には、必  
455 ずしも詳細な実験的検討は必要とされない。

456

## 457 2 薬効・薬理試験

458 ①技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で、対象動物、実験動物又は細胞等を用い、  
459 適切に設計された試験により、動物細胞加工製品の機能発現、作用持続性及び効果を検討  
460 すること。

461 ②遺伝子導入細胞にあつては、導入遺伝子からの目的産物の発現効率及び発現の持続性、  
462 導入遺伝子の発現産物の生物活性並びに動物細胞加工製品として期待される効果等を検討  
463 すること。（解説書Q33参照）

464 ③適当な動物由来細胞製品モデル又は疾患モデル動物がある場合には、それを用いて治療  
465 効果を検討し、臨床適用における用法・用量の設定を検討すること。飼い主の所有する患  
466 畜を用いる場合は、臨床試験としての実施が必要な場合がある。（解説書Q34参照）

467

468

## 469 第6章 体内動態

470

### 471 1 総論

472 動物細胞加工製品が有効で安全であることの傍証となる情報を収集すること。これらの情  
473 報を得るために既に実施した試験あるいは文献情報等を利用して差し支えない。

474

### 475 2 体内分布

476 ①製品を構成する細胞及び導入遺伝子の発現産物について、技術的に可能で、かつ、科学  
477 的合理性がある範囲で、対象動物又は実験動物での体内分布を明らかにすること。（解説  
478 書Q33参照）

479 ②当該細胞が特定の部位（組織等）に到達して作用する場合には、その局在性を明らかに  
480 すること。（解説書Q35参照）

481

482

483

484

485

## 486 第7章 臨床試験を始めるにあたって

487

### 488 1 総論

489 動物細胞加工製品の有効性の確認又は推定及び安全性を評価することが可能な試験成績  
490 を得るために、当該製品に応じた適切な試験デザイン及びエンドポイントを設定して実施  
491 すること。なお、臨床試験は、動物細胞加工製品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平  
492 成26年農林水産省令第61号)に従って実施しなければならない。(解説書Q33、Q36、Q37、  
493 Q38参照)

494

### 495 2 臨床試験(治験実施計画書)

496 臨床試験を実施する際には、以下のことを考慮して治験実施計画書を作成すること。

497 ①対象疾患

498 ②対象とする被験動物及び被験動物から除外すべき患畜の考え方

499 ③再生医療等製品の適用を含め、被験動物に対して行われる治療内容

500 ④既存の治療法との比較を踏まえた臨床試験実施の妥当性

501 ⑤現在得られている情報から想定されるリスク及びベネフィットを含め、被験動物の飼  
502 主への説明事項の案

503

504

505

## 動物細胞加工製品（自己由来）の品質及び安全性確保に関する指針 解説書案

506

507

508 Q1. 本指針と「動物細胞加工製品（同種由来）の品質及び安全性確保に関する指針」の二  
509 つの指針があるが、その違いから特に留意する点は何か。

510 A 自己由来の細胞・組織を用いる場合、その細胞・組織を介する免疫学的な問題が理論  
511 上なく、感染症伝播のリスクも低いことである。しかし、自己由来であっても製造工程に  
512 おけるコンタミネーションやウイルス増殖のリスクを考慮し、製造従事者等の安全性に配  
513 慮することは同種由来と同様である。

514 また、多くの自己由来製品は、個別製品の製造となるので、それらの品質の変動を最小限  
515 度にする工夫が必要であるが、製品レベルでの品質検査の実施に試験検体の量的制約があ  
516 る。従って、それらに留意した合理的な品質確保方策を採用する必要がある。

517

518 Q2. 原材料として用いられる細胞・組織について、その生物学的構造・機能の特徴とは具  
519 体的にどのようなことか。

520 A 最終製品の機能、有効性、安全性等の視点から重要と考えられる生物学的構造・機能  
521 の特徴を示し、原材料として選択した理由を説明する。例えば、形態学的特徴、増殖特性、  
522 生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、主要組織適合性抗原型タイピング、その  
523 他適切な遺伝型又は表現型の指標のことである。

524

525 Q3. 自己由来細胞加工製品の適用対象となる患畜について留意すべき感染症の影響とは  
526 何か？

527 A 動物細胞加工製品（自己由来）の製造に当たっては、治療対象である患畜（レシピエ  
528 ント）自らがドナー動物となるため、同種他家製品等で留意すべきレシピエントへの感染  
529 伝播リスクは基本的に考慮する必要がない。ただし、細胞加工製品の製造工程（培養等）  
530 で病原体増殖等により（洗浄等では除去できない）リスクが増大するケース、更には人獣  
531 共通感染症の場合に、細胞・組織採取時の術者へのリスク、製造工程での担当者へのリス  
532 ク等に留意する必要がある。（表1、Q4参照）

533

534 Q4. ドナー動物について公衆衛生上感染の有無を検査すべき感染症とは？

535 A ドナー動物が罹患している感染症により細胞・組織の採取等の作業や飼育管理者、  
536 所有者などに健康被害特に生命に重大な危害が予想される人獣共通感染症は排除されるべ  
537 きである。表1のとおり、犬・猫では狂犬病、馬では日本脳炎が留意すべき重篤な人獣共  
538 通感染症として知られるが、我国での有病率は無視できるほど低いこと、及び効果的なワ

539 クチンが普及していることなどからすべてで検査すべきリスク要因とする必要はない。一  
540 方、海外のドナー動物から採取された細胞、組織等を原料とする場合、或いは海外の動物  
541 を国内で治療するため輸入しドナーとする場合などには、当該国での疫学情報、輸入時の  
542 検疫条件等に留意した上で PCR 法による病原体否定試験等により適切なリスク管理を検  
543 討すること。

544

545 Q5. ドナーの安全性確保のための試験検査は、どのような場合にどのような試験検査を行  
546 い、その結果に問題があった場合はどのように対処するのか。

547 A ドナーが家庭で飼育されている動物の場合、細胞・組織の採取にあたってはドナーの  
548 安全性を確保することが重要である。ドナーの健康状態、採取部位の特定、その状態の確  
549 認等を臨床検査、血液検査等を実施し総合的に判断する。また、試験検査結果の程度によ  
550 り、採取量、採取時期の延期、採取の見合わせ等の対処方法を規定しておくことが必要で  
551 ある。なお、細胞・組織の採取処置のストレス等による感染症の重篤化のリスクにも注意  
552 を払う必要がある。

553

554 Q6. ドナーが家庭で飼育されている動物の場合、細胞等を採取するときに何らかのトラブ  
555 ルが生じた場合はどのように対処するか。

556 A ドナーの飼い主に対して事前にリスクを含め十分説明し、トラブル等の対処方法等の  
557 同意を取っておくことが必要である。トラブルを避けるためには、Q5 で述べた試験検査を  
558 しっかり実施することが肝要である。

559

560 Q7. 培地に使用する成分及び水について、動物用医薬品に相当する基準で品質管理された  
561 ものとはどのようなものか。

562 A 例えば、動物用生物学的製剤基準に規定されている水、試薬等が相当する。  
563 動物用生物学的製剤基準の通則で、水とは日本薬局方の精製水とされている。また、試薬・  
564 試液等については動物用生物学的製剤基準において規定するもののほか、日本薬局方一般  
565 試験法に規定する試薬・試液等を用いても良いとされている。

566

567 Q8. 培地に使用する成分及び水について、生物学的純度の高い品質とは何か。

568 A エンドトキシンの濃度や無菌性が担保されたものである。

569

570 Q9. すべての成分を含有した培地の最終品について、どのような性能試験を実施するのか。

571 A 細胞培養に使用する培地の最終品については、当該細胞あるいは類似細胞の増殖性・

572 分化能その他の生物学的特性等から選択する。

573

574 Q10. 使用する血清について、由来動物種に特異的なウイルスやマイコプラズマを否定す  
575 るための適切な試験とはどのようなものか。

576 A 動物用生物学的製剤基準のマイコプラズマ否定試験法や迷入ウイルス否定試験法に準  
577 じて実施されたい。なお、PCR 法等新たに開発される手法についてはその妥当性を考慮し  
578 た上で利用されたい。

579

580 Q11. 細胞とともに最終製品の一部を構成する細胞以外の原材料について、その品質及び  
581 安全性に関する知見はどの程度必要か、また、必要な試験とは。

582 A 当該原材料の種類と特性、最終製品における形態・機能及び想定される臨床適用の観  
583 点から見た品質、安全性及び有効性評価との関連を考慮して適切な情報を提供すること。  
584 必要な試験等については、平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発 0301 第 20 号厚生労働省医薬  
585 食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生  
586 物学的安全性評価の基本的考え方について」及び「医療用具の製造（輸入）承認申請に必  
587 要な生物学的試験の基本的考え方について」を参照し、試験結果及び当該原材料を使用す  
588 ることの妥当性を示すこと。また、必ずしも試験を実施しなく、文献からの知見、情報を  
589 合理的に活用すること。

590

591 Q12. 遺伝子導入細胞の製造方法の妥当性とは。

592 A 製造工程で外来遺伝子の導入が行われている場合には、「遺伝子組換え生物等又はそ  
593 れらを使用して製造される物を成分として含む動物用医薬品等の製造販売承認申請書及び  
594 添付資料について」（農林水産省動物医薬品検査所長通知 平成 12 年 3 月 31 日付け 12  
595 動薬 A 第 418 号の別添 2：動物用医薬品等の承認申請資料のためのガイドライン等の 20）  
596 に準じて妥当性を示すこと。

597 特に、ウイルスベクターを使用した場合には増殖性ウイルスがどの程度存在するかを検査  
598 するとともに、検査方法が適切であることについても明らかにすること。

599 また、導入遺伝子及びその産物の性状について調査し、安全性について明らかにすること。

600 細胞については、増殖性の変化、腫瘍形成及びがん化の可能性について考察し、明らかに  
601 すること。

602

603 Q13. どのような事例が遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保  
604 に関する法律(平成 15 年法律第 97 号) (カルタヘナ法)の対象となるか。

605 A カルタヘナ法の施行規則第1条において、「ヒトの細胞等」と「分化する能力を有す  
606 る、又は分化した細胞等（個体及び配偶子を除く。）であって、自然条件において個体に  
607 生育しないもの」は「細胞等」から除外されている。従って遺伝子工学的改変がカルタヘ  
608 ナ法の対象となるのはウイルス等に加えて動物培養細胞では、ウイルスベクター等の遺伝  
609 子組換え生物等を含む細胞等と動物の胚や配偶子となる。ウイルスベクターを使用した場  
610 合、ウイルスの存在が否定できなければカルタヘナ法の対象となる。

611 また、カルタヘナ法の対象にならない細胞等であっても、異種遺伝子を移入した細胞等を  
612 動物に接種するとその動物は接種された細胞が存在する間、あるいは移入した遺伝子が動  
613 物の細胞に取り込まれる場合は組換え動物として扱われ、カルタヘナ法の対象になる。ま  
614 たその遺伝子が配偶子に入り生まれた子は組換え動物である。これらに該当する動物はカ  
615 ルタヘナ法に規定されている拡散防止措置を執って第二種使用として飼育するか、拡散防  
616 止措置を執らずに飼育する場合は第一種使用規程の承認を受ける必要がある。

617

618 Q14. 原材料の受入検査として、どのような検査項目を設定するのか。

619 A 例えば、目視検査、顕微鏡検査、採取収率、生存率、細胞の特性解析及び微生物試験  
620 等がある。

621

622 Q15. 原材料となる細胞・組織について、細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去法と  
623 してどのような方法があるか。

624 A 本来、細胞・組織は、無菌的に採材することが原則であり、原材料の表面等を適切な  
625 殺菌・殺ウイルス方法で処理することも考慮する。また、細菌・真菌に対しては必要最小  
626 限の抗生物質を使用する方法もある。

627

628 Q16. Q15で実施する試験について、どのように評価するのか。

629 A 直接、無菌試験等で評価するか、適切なウイルスクリアランス試験で評価する。

630 なお、ウイルスクリアランス試験については、「ヒト又は動物細胞株を用いて製造される  
631 バイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」（厚生省医薬安全局審査管理課長  
632 通知 平成12年2月22日付け医薬審第329号）を参考にされたい。

633

634 Q17. 株化細胞とは何か。

635 A 株化細胞とは、製品の製造に使用されることを目的として樹立された均質な細胞群で  
636 あって、特性解析が十分になされ、無限増殖能ないしはそれに準じた増殖能を有するもの  
637 である。（例えば、胚性幹細胞、人工多能性幹細胞等がそれにあたる。）

638 Q18. 継代数はどの様に規定すべきか。

639 A 継代数 ( Passage Number : PN ) とは、培養に移された細胞を植え継いだ回数である。  
640 細胞によって継代方法が異なるため、取り扱う細胞の特性に合わせて継代方法を定義すべ  
641 きである。例えば、細胞の剥離・回収方法 ( トリプシン処理や遠心操作等 )、継代時の希  
642 釈率(例えば 4 対 1 に希釈する) 又は播種細胞数 ( シャーレ又はボトル当たりの細胞数 ) 及  
643 び継代間隔等を規定するとともに、接着細胞の場合には、継代時のコンフルエント状態( 80  
644 ~ 90%コンフルエント ) を、浮遊細胞の場合には継代時の細胞密度を規定する。

645  
646 Q19. 細胞をバンク化する場合、特性解析等はどのように実施するのか。

647 A バンク化された細胞の特性解析試験としては、実施可能な試験を全て行う必要はなく、  
648 適切な試験を選択すべきである。表現型又は遺伝型が一般的に利用される。

649 ( 1 ) 動物又はヒト細胞株の場合、例えば形態学的特徴、アイソザイム解析、細胞種特有  
650 のマーカー、目的タンパク質の発現が特性解析試験として利用できる。

651 ( 2 ) 微生物細胞の場合、例えば選択培地上での増殖、ファージ型分析、目的タンパク質  
652 の発現が特性解析試験として利用できる。

653 なお、詳細は、「生物薬品 ( バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品 ) 製造用  
654 細胞基剤の由来、調整及び特性解析について」 ( 厚生省医薬安全局審査管理課長通知 平  
655 成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号 ) を参考にされたい。

656

657 Q20. 開発途中に製造方法を変更した場合、変更前後の製品の同等性及び同質性を示すに  
658 は。

659 A 同等性及び同質性を示すには、①直接試験を実施して明らかにする内容、②主に考察  
660 ( リスクマネジメントを含む ) により示す内容、が存在する。このうち①直接試験を実施  
661 して明らかにする内容としては、当該製品の特性解析項目、並びに品質規格に供する項目  
662 について、( 統計学的考察等を含め ) 合理的に同等性、同質性が説明できるべきである。  
663 さらに、前項の製造方法の恒常性に記載された内容を添付することも望ましい。一方、②  
664 主に考察により示す内容としては、変更内容の軽重、用いる試薬等のリスクに起因する安  
665 全性の変化、その他、リスクマネジメントの観点からの同等性、同質性に対する言及も重  
666 要である。

667

668 Q21. 最終製品の品質管理法である細胞の純度試験として、どのような試験を実施すれば  
669 良いのか。

670 A 再生医療等製品は、必ずしも単一の細胞で構成されているわけではないため、必然的

671 に目的外の細胞が混入している可能性がある。ここでいう、最終製品の品質管理方法とし  
672 て実施する細胞の純度試験は、目的外の細胞が製品の品質に悪影響をもたらすことが想定  
673 される場合に実施するものである。例えば、目的外の細胞によって有害な反応が生じる恐  
674 れがある場合、目的細胞の存在比率が下がることによって有効性が発揮できなくなる場合、  
675 等がこれに相当する。純度試験は必ずしも最終製品で全て実施する必要はなく、その場合  
676 は各細胞の純度(構成比率)に関してバリデーション試験等で担保できることが望ましい。

677

678 Q22. 最終製品の製造工程由来不純物の存在許容量を規定する方法とは。

679 A 製造工程由来不純物質としては、培養に用いた血清・抗生物質等を含む培地成分や加  
680 工に用いた酵素等が考えられる。これらの中で対象動物への影響が大きいと考えられる成  
681 分に関しては、分析が可能な場合には規格に設定すべきである。不純物に関する規格値に  
682 ついては、臨床試験及び非臨床試験で用いたロット等から得られたデータに基づいて設定  
683 する必要がある。抗生物質や化学物質など、その化合物の毒性等が明らかな場合には、最  
684 大無作用量に 100 倍等の安全係数をかけ、規格値を設定してもよい。なお、不純物のうち  
685 のあるものについては、適切な製造工程の管理により許容できるレベル内に収まっている  
686 か、あるいは容認できるレベル以下まで効率的に除去できることを適切な検討によって実  
687 証していれば、規格値を必ずしも設定する必要がないものもある。

688

689 Q23. 抗生物質を細胞培養系で使用した場合、無菌試験に影響を及ぼさないための処置と  
690 は。

691 A 抗生物質を含む可能性のある最終製品では、動物用生物学的製剤基準の一般試験法に  
692 規定する無菌試験法及び日本薬局方一般試験法に規定する無菌試験法の直接法において試  
693 験系への影響を与える可能性がある。一般的に、最終製品に無菌試験への影響を与える抗  
694 生物質等の成分が含まれる場合には、日本薬局方一般試験法に規定する無菌試験法のメン  
695 ブランフィルター法が用いられるが、細胞等が含まれる最終製品においては、メンブラン  
696 フィルターの目詰まり等の影響が考えられるので最終製品そのものを分析することは困難  
697 である。従って、遠心操作等により細胞等を除いた上清を用いてメンブランフィルター法  
698 にて無菌試験を行う方法が考えられる。なお、日本薬局方一般試験法の無菌試験法で規定  
699 された「手法の適合性試験」により、遠心操作等の前処理法も含め、手法の適合性は確認  
700 する。あるいは、最終製品を無菌試験に影響を及ぼさない濃度まで希釈し、動物用生物学的  
701 製剤基準の一般試験法に規定する無菌試験法及び日本薬局方一般試験法に規定する無菌  
702 試験法の直接法にて実施することが考えられる。但し、上記の両試験において、検出感度  
703 (偽陰性)の課題が残る。望ましくは、製造の最終段階での培養では抗生物質を含まない

704 培地を用いて、直接法にて無菌試験を実施すべきである。

705

706 Q24. 最終製品試験または工程内管理試験として設定したエンドトキシン試験の妥当性を  
707 確認するにはどのような方法があるか。

708 A 日本薬局方一般試験法のエンドトキシン試験法を設定する場合は、予備試験として規  
709 定された試験を行うことにより、試験法の精度と有効性を確認する。なお、工程管理試験  
710 の基準値等については、臨床試験及び非臨床試験で用いたロット等の実測値に基づいて設  
711 定することで、その妥当性を説明することが可能である。

712

713 Q25. 最終製品の品質管理法(8)ウイルス等の試験に指摘される「公衆衛生上のリスクが高  
714 いと考えられるウイルス等」とは。

715 A 公衆衛生上のリスクとはその製造工程、中間製品を含む再生医療等製品を介してヒト  
716 に健康被害が及ぶ恐れのあるものをいう。(解説書 Q3、Q4 参照)

717 最終製品の品質管理法におけるウイルス等の試験については、生物学的製剤基準に定める  
718 迷入ウイルス否定試験法等を参照する。

719

720 Q26. 最終製品の効能を担保する試験とは。

721 A 最終製品の効能を推定できる *in vitro* もしくは *in vivo* の試験である。例えば、幹細胞  
722 の場合には、分化能の評価やモデル動物での評価等がある。

723

724 Q27. 最終製品の力価を担保する試験とは。

725 A 最終製品から分泌されるサイトカインや遺伝子導入された産物の量を測定する試験で  
726 ある。サイトカイン等の分泌量や遺伝子導入産物に関しては、遺伝子発現量、タンパク量  
727 及び生理活性(力価)などの内で十分に検証された方法により測定することが望ましい。

728

729 Q28. 最終製品の保存や輸送に伴う安定性を確認する試験とは。

730 A 申請する保存温度、容器、容量、細胞数、保存液、期間等の条件を考慮した試験系に  
731 より保存期間中の安定性を確認する。また、出荷後の最終製品について、輸送時の温度変  
732 化、振動、輸送形態等を考慮した安定性の評価も必要であるが、実際に輸送試験を行い、  
733 出荷時と同等の品質が保たれていることを確認することでもよい。

734

735 Q29. 安全性試験において各動物に投与する製品はどのようなものを使用するのか。

736 A 3頭の動物からそれぞれ採取した組織・細胞を用い、製造方法で規定したとおりの方法

737 で製造した製品を用いること。製品は、それぞれのドナー動物に投与しなければならない。

738 自己由来の細胞加工製品では製造できる数量が少量であったり、培養時間がドナーによ  
739 り異なったり、有効期限が短い等の理由から、3 頭同時に試験をスタートできない場合が  
740 想定される。このような場合は、1 頭ずつ投与量が確保できる時点で投与してもよい。

741 なお、指針本文では「健康な対象動物」と規定しているが、ドナーは、該当する疾患を持  
742 つ個体である場合もある（例えば、樹状細胞を用いた腫瘍の免疫療法等）。

743

744 Q30. 安全性試験において、予定された投与回数終了後、適当な間隔をおいてもう一度投  
745 与する理由とは。

746 A 当該生剤そのものが抗原となり宿主の免疫反応を惹起することも予想されるため、も  
747 う一度投与してアナフィラキシー等の出現を観察するためである。従って、治療が単回投  
748 与である製品では、もう一度投与する必要はない。

749 なお、自己由来の細胞加工製品では製造できる数量が少量であったり、有効期限が短い等  
750 の理由から投与できる製品が不足する場合は、同一ドナー  
751 から新たに製造した製品を投与に使用すること。

752

753 Q31. 製品及び導入遺伝子の発現産物等による望まない免疫反応が生じる可能性につい  
754 て、どのように検討又は考察するか。

755 A 製品から由来するサイトカイン等が抗原となり、宿主の免疫反応を惹起することも予  
756 想されるために、3 頭以上の動物を用いてアレルギー反応やアナフィラキシーショックの  
757 発現を観察することが評価すべき項目として重要である。また製品特性を考慮したときに  
758 これら以外の望まない免疫反応についても注意し、必要により全部又は一部について血液  
759 学的検査及び血液生化学的検査を実施して多元的に観察し、起こったときの対応を考察す  
760 る。

761

762 Q32. ウイルスベクターを使用した場合、増殖性ウイルスの存在程度についてどのように  
763 検討又は考察するか。

764 A 投与する細胞にウイルスが残存している可能性が否定できない場合は、細胞を投与し  
765 た対象動物の主要臓器、血液、リンパ節、投与部位等で投与した細胞あるいはウイルスが  
766 移行している可能性が有る部位について、遺伝子検査法（リアルタイム PCR、nested PCR  
767 など）（感度 100 コピー/μg 以上）にてウイルスの遺伝子検出を実施する。遺伝子が検出さ  
768 れた部位については組織のホモジネートを作製してウイルス分離試験（プラーク試験など）  
769 を実施する。

770 Q33. 異種遺伝子が導入された細胞を動物に投与する場合に注意すべき法令とは。

771 A 異種遺伝子を移入した細胞等を動物に接種するとその動物は接種された細胞が存在す  
772 る間、あるいは移入した遺伝子が動物の細胞に取り込まれる場合は「遺伝子組換え生物等  
773 の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(平成 15 年法律第 97 号)」の対象  
774 となる。

775

776 Q34. 薬理試験における用量設定の根拠とは。

777 A 通常の医薬品であれば、用量設定試験及び用量確認試験を実施し、臨床適用量を決定  
778 するが、動物細胞加工製品ではそれらの実施が困難な場合がある。製品の特性に合わせ、  
779 内外の文献・知見等を根拠に用量を設定してもよい。また、極めて少数の試験例を根拠に  
780 してもよい。

781

782 Q35. 製品を構成する細胞が特定の部位(組織等)に到達して作用する場合には、どのよ  
783 うにしてその局在を明らかにするか。

784 A 本項で明らかにすべき局在については、当該細胞が所望の部位に到達していることを  
785 示すと共に、有害事象の発生が想定できる部位に集積していないことを示す。科学的に可  
786 能な限り具体的には、例えば標識細胞などを用いて目的組織への到達程度(局在化の程度)  
787 を実測定すると共に、機能発現の程度(治療効果)などを指標に当該細胞の目的組織への  
788 到達程度を考察することが望ましい。

789

790 Q36. 動物細胞加工製品の特性に応じた適切な試験デザインとは。

791 A 目的とする細胞・組織の由来、対象疾患、適用方法等を踏まえて、有効性の確認又は  
792 推定及び安全性を評価できるように適切な試験デザインを設定することになるが、通常の  
793 医薬品と異なり、対照群の設定、統計処理等が困難なことが想定されるので、個々の症例  
794 について正確かつ詳細な観察・試験データを取るようデザインされたい。なお、薬理試  
795 験や文献的知見、臨床試験での少数の症例等で有効性の推定ができれば、条件付きの承認  
796 が与えられることから、少数例であっても十分な解析をされたい。

797

798 Q37. 飼い主の所有する患畜を用いるとき、臨床試験として実施が必要な場合とは。

799 A ・モデル動物が利用できない場合は、動物病院等の獣医師の協力の下で、臨床活動の  
800 一環として用法用量設定試験を実施することになる。

801 ・この場合は、開発者から獣医師に対する被検製品の譲渡が生じるため、臨床試験の枠組  
802 みで実施しない場合、医薬品医療機器等法違反に抵触する可能性がある。

- 803 Q38. 動物用再生医療等製品動物細胞加工製品の臨床試験において設定すべきエンドポイ  
804 ントとは。
- 805 A 統計学的な有意差が出ないとき、サロゲートマーカでも承認が可能な場合がある。

表1. 動物用再生医療等製品のドナー動物の適格性に影響する犬、猫、馬の感染症概要

(ウイルス)	人獣共通	致死率	有病率	感染リスク*	感染標的細胞	持続・潜伏感染	ワクチンの有無	検査の要否	治療
犬・猫									
狂犬病	○	高	低	低	神経細胞		有	低	
ジステンパー	×	高～低	低	低	リンパ組織、上皮組織	終生免疫	有	低	
犬パルボウイルス感染症	×	子犬で高	中	低	リンパ組織、全身		有	低	
犬伝染性肝炎(犬アデノウイルス1型感染症)	×	高～低	低	低	血管内皮、全身		有	低	
犬アデノウイルス2型感染症*	×	高	高	低	呼吸器上皮		有	低	
犬ヘルペスウイルス感染症	×	子犬で高	高	高	全身、神経節、扁桃	○	無	中	
猫									
猫白血病ウイルス感染症 (FeLV)	×		低	高	リンパ組織	○	有	中	
猫免疫不全ウイルス感染症 (FIV)	×		3～12%	高	リンパ組織	○	有	中	
猫汎白血球減少症 (FPLV)	×	子猫で高		低	リンパ組織		有	低	
猫伝染性腹膜炎 (FIP)/猫腸コロナウイルス感染症 (FECV)	×		20% (抗体)		リンパ組織・全身	○	無	中	
馬									
日本脳炎	○	高	低	低	神経細胞		有	低	
(細菌・寄生虫)									
犬									
レプトスピラ症	○	低	低	中	腎、泌尿器	○	有	低	有
ブルセラ症*	○	低	低	中	生殖器	○	無	低	有
猫									
クラミジア症	○	低			角・結膜上皮		有	低	有
犬・猫									
トキソプラズマ症*	○	子猫で高					無	低	有

疾病名は日本獣医学会の「疾患名用語集」に準拠した。

\*1 見た目上健康な動物の保菌・保毒の頻度を指す。

\*2 犬伝染性喉頭気管炎

\*3 家伝法では「ブルセラ病」である。

\*4 家伝法では「トキソプラズマ病」である。



## 動物細胞加工製品（同種由来）の品質及び安全性確保に関する指針

### はじめに

1 本指針は、動物細胞加工製品のうち、同種由来細胞（自己由来のものを除く。）を加工したものの品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件について定めるものである。

2  
3  
4  
5  
6  
7  
8 しかしながら、再生医療等製品の種類や特性、臨床上の適用法は多種多様であり、また、  
9 本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩である。本指針を一律に適用したり、  
10 本指針の内容が必要事項すべてを包含しているとみなしたりすることが必ずしも適切でない  
11 場合もある。したがって、個々の再生医療等製品についての試験の実施や評価に際して  
12 は本指針の目的を踏まえ、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケー  
13 ス・バイ・ケースで柔軟に対応することが必要であること。

14  
15 2．製造販売承認申請時における品質及び安全性の確保のための資料は、本指針に沿って  
16 充実整備されることを前提としている。

17 しかしながら、当該製品の由来、対象疾患、対象患者、適用部位、適用方法及び加工方法  
18 等により資料の範囲及び程度が異なり、本指針では具体的に明らかなでないことも少なく  
19 ないので、個別に動物医薬品検査所に相談することが望ましい。

## 目次

第 1 章 総則	1
第 1 目的	1
第 2 定義	1
第 2 章 製造方法	2
第 1 原材料及び製造関連物質	2
1 目的とする細胞・組織	2
(1) 起源及び由来、選択理由	2
(2) 原材料となる細胞・組織の特性と適格性	2
(3) ドナーに関する記録	2
(4) 細胞・組織の採取・保存・運搬	2
2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質	3
(1) 細胞の培養を行う場合	3
(2) 非細胞成分と組み合わせる場合	5
(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合	5
第 2 製造工程	6
1 ロット構成の有無とロットの規定	6
2 製造方法	6
(1) 受入検査	6
(2) 細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去	7
(3) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等	7
(4) 培養工程	7
(5) 株化細胞の樹立と使用	7
(6) 細胞のバンク化	7
(7) 製造工程中の取り違い及びクロスコンタミネーション防止対策	7
3 加工した細胞の特性解析	8
4 最終製品の形態、包装	8
5 製造方法の恒常性	8
6 製造方法の変更	8
第 3 最終製品の品質管理	8
1 総論	8
2 最終製品の品質管理法	9
(1) 細胞数並びに生存率	9

(2) 確認試験	9
(3) 細胞の純度試験	9
(4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験	9
(5) 製造工程由来不純物試験	10
(6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験	10
(7) エンドトキシン試験	10
(8) ウイルス等の試験	11
(9) 効能試験	11
(10) カ価試験	11
(11) 力学的適合性試験	11
第3章 再生医療等製品の安定性	12
第4章 安全性試験	12
1 総論	12
2 安全性に関する試験	12
(1) 動物	12
(2) 動物数	13
(3) 投与経路	13
(4) 投与量及び群分け	13
(5) 投与回数及び投与期間	13
(6) 観察及び検査項目	13
第5章 薬理試験	14
1 総論	14
2 薬効・薬理試験	14
第6章 体内動態	14
1 総論	14
2 体内分布	14
第7章 臨床試験を始めるにあたって	15
1 総論	15
2 臨床試験(治験実施計画書)	15
解説書	16

## 23 第1章 総則

### 24 第1目的

25 本指針は、動物細胞加工製品のうち、同種由来細胞（自己由来のものを除く。）を加工し  
26 たものの品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件について定めるものである。

27

### 28 第2定義

29 本指針における用語の定義は以下のとおりとする。

30

31 1 「細胞の加工」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  
32 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  
33 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。組織の分離、  
34 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離（薬剤等による生物学的・化学的な処理により  
35 分離するものを除く。）、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解  
36 凍等は加工とみなさない（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  
37 として細胞を使用するものについてはこの限りではない。）。

38

39 2 「製造」とは、加工に加え、組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離、  
40 抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等、当該細胞の本来の性  
41 質を改変しない操作を含む行為で、最終製品である再生医療等製品を出荷するまでに行う  
42 行為をいう。

43

44 3 「表現型」とは、ある一定の環境条件のもとで、ある遺伝子によって表現される形態学  
45 的及び生理学的な性質をいう。

46

47 4 「主要組織適合性抗原型タイピング」とは、各種動物の主要組織適合性抗原型のタイプ  
48 を特定することをいう。

49

50 5 「ドナー」とは、再生医療等製品の原料となる細胞・組織を提供する動物個体をいう。

51

52 6 「遺伝子導入構成体」とは、目的遺伝子を標的細胞に導入するための運搬体、目的遺伝  
53 子及びその機能発現に必要な要素をコードする塩基配列等から構成されるものをいう。

54

55

## 56 第2章 製造方法

57

### 58 第1原材料及び製造関連物質

#### 59 1 目的とする細胞・組織

##### 60 (1) 起源及び由来、選択理由

61 原材料として用いられる細胞・組織の起源及び由来について説明し、当該細胞・組織を選  
62 択した理由を明らかにすること。

63

##### 64 (2) 原材料となる細胞・組織の特性と適格性

###### 65 ①生物学的構造・機能の特徴と選択理由

66 原材料として用いられる細胞・組織について、その生物学的構造・機能の特徴を示し、当  
67 該細胞・組織を原料として選択した理由を説明すること。(解説書Q1参照)

###### 68 ②ドナーの選択基準、適格性

69 ドナーは健康な動物であることを原則とする。その選択に当たっては、ドナーが倫理的、  
70 動物福祉・動物衛生及び公衆衛生の観点から適切に選択されたことを示すこと。また、選  
71 択基準、適格性基準を定め、その妥当性を明らかにすること。(解説書Q2、Q3、Q4、  
72 Q5、Q6参照)

###### 73 ③ドナーの主要組織適合性抗原のタイプの特定

74 免疫適合性を考慮し、必要に応じてドナーの主要組織適合性抗原のタイピングを明らかに  
75 すること。タイピングを実施しない場合は、妥当性を明らかにすること。(解説書Q7参  
76 照)

77

##### 78 (3) ドナーに関する記録

79 原材料となる細胞について、安全性確保上必要な情報が確認できるよう、ドナーに関する  
80 記録が整備、保管されていること。また、その具体的方策を示すこと。

81

##### 82 (4) 細胞・組織の採取・保存・運搬

###### 83 ①採取者及び採取診療施設等の適格性

84 採取者及び採取診療施設等に求めるべき技術的要件について、明らかにすること。

###### 85 ②採取部位及び採取方法の妥当性

86 細胞・組織の採取部位の選定基準、採取方法を示し、これらが科学的及び倫理的に適切に  
87 選択されたものであることを明らかにすること。採取方法については、用いられる器具、  
88 微生物汚染防止、取り違いやクロスコンタミネーション防止のための方策等を具体的に示

89 すこと。

90 ③ドナーの飼い主に対する説明及び同意

91 細胞・組織採取時のドナーの飼い主に対する説明及び同意の内容を規定すること。

92 ④ドナーの飼い主の個人情報の保護

93 ドナーの飼い主の個人情報の保護方策について具体的に規定すること。

94 ⑤ドナーの安全性確保のための試験検査

95 細胞採取時にドナーの安全性確保のために採取部位の状態の確認など試験検査を行わな

96 ればならない場合には、その内容、検査結果等に問題があった場合の対処法について具体

97 的に規定すること。(解説書Q8、Q9参照)

98 ⑥保存方法及び取り違え防止策

99 採取した細胞・組織を一定期間保存する必要がある場合には、保存条件や保存期間及びそ

100 の設定の妥当性について明らかにすること。また、取り違えを避けるための手段や手順等

101 について具体的に説明すること。

102 ⑦運搬方法

103 採取細胞・組織を運搬する必要がある場合には、運搬容器、運搬手順(温度管理等を含

104 む。)を定め、その妥当性について明らかにすること。

105 ⑧記録の作成及び保管方法

106 ①～⑦に関する事項について、実施の記録を文書で作成し、適切に保管する方法について

107 明らかにすること。

108

109 2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質

110 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質を明らかにし、その適格性を示すと

111 ともに、必要に応じて規格を設定し、適切な品質管理を行うことが必要である。

112 なお、他動物種由来製品を原材料として使用する場合は、その使用量を必要最小限とし、

113 「動物用生物由来原料基準(平成15年農林水産省告示第1911号)」をはじめとする関連

114 法令及び通知を遵守すること。特に、ウイルス不活化及び除去に関する情報を十分に評価

115 する必要があるほか、遡及調査等を確保する方策についても明らかにすること。

116

117 (1) 細胞の培養を行う場合

118 ①培地、添加成分(血清、成長因子及び抗生物質等)及び細胞の処理に用いる試薬等のす

119 べての成分等についてその適格性を明らかにし、必要に応じて規格を設定すること。各成

120 分等の適格性の判定及び規格の設定に当たっては、最終製品の適用経路等を考慮するこ

121 と。

122 ②培地成分については、以下の点に留意すること。

123 ア 培地に使用する成分及び水は、可能な範囲で動物用医薬品に相当する基準で品質管理  
124 されている生物学的純度の高い品質のものを使用すること。（解説書Q10、Q11参照）

125 イ 培地に使用する成分は主成分のみでなく可能な限り使用するすべての成分について明  
126 らかにし、必要に応じて品質管理法等を明確にすること。ただし、培地の構成成分が周知  
127 のもので、市販品等が一般的に使用されているDMEM、MCDB、HAM、RPMI のような  
128 培地は1つのものと考えてよい。

129 ウ すべての成分を含有した培地の最終品については、無菌性及び目的とした培養に適し  
130 ていることを判定する必要がある。必要に応じてそのための性能試験を実施する。その  
131 他、工程管理上必要と思われる試験項目を規格として設定し、適切な品質管理を行う必要  
132 がある。（解説書Q12参照）

133 ③血清及び血清に由来する成分については、以下の点を考慮し、血清等からの細菌、真  
134 菌、ウイルス及び異常プリオン等の混入・伝播を防止するとともに、最終製品から可能な  
135 限り除去するよう洗浄や処理方法等を検討すること。なお、異種血清を使用する場合でも  
136 無血清培養に用いる添加タンパク質との安全性比較をし、十分に除去されることが立証さ  
137 れる場合には、その使用を妨げるものではない。特に繰り返して使用する可能性のある製  
138 品では可能な限り安全性に留意すること。

139 ア 血清等の由来を明確にすること。

140 イ 由来動物種に特異的なウイルスやマイコプラズマに関する適切な否定試験を行い、ウ  
141 イルス等に汚染されていないことを確認した上で使用すること。（解説書Q13参照）

142 ウ 細胞の活性化、増殖に影響を与えない範囲で細菌、真菌及びウイルス等に対する適切  
143 な不活化処理及び除去処理を行う。例えば、潜在的なウイルス混入の危険性を避けるため  
144 に、必要に応じて加熱処理、フィルター処理、放射線処理又は紫外線処理等を組み合わせ  
145 て行うこと。

146 エ 培養細胞でのウイルス感染のモニター、患畜レベルでのウイルス性疾患の発症に対す  
147 るモニター及び異種血清成分に対する抗体産生等の調査のために、使用した血清の一部を  
148 保管すること。

149 ④抗生物質の使用は必要最小限とする。ただし製造初期の工程において抗生物質の使用が  
150 不可欠と考えられる場合には、その後の工程で可能な限り漸減を図るほか、用いる抗生物  
151 質に過敏症の既往歴のある患畜の場合には、十分に注意すること。なお、抗生物質を使用  
152 する場合でも十分に除去されることが立証される場合には、その使用を妨げるものではな  
153 い。

154 ⑤成長因子を用いる場合には、細胞培養特性の再現性を保証するために、例えば純度及び

155 力価に関する規格を設定する等適切な品質管理法を示すこと。

156 ⑥最終製品に含有している可能性のある培地成分や操作のために用いられたその他の成  
157 分、増殖機器等については、生体に悪影響を及ぼさないものを選択すること。

158 ⑦フィーダー細胞として異種動物由来の細胞を用いる場合には、異種動物由来の感染症の  
159 リスクの観点から安全性を確保すること。

160

161 (2) 非細胞成分と組み合わせる場合

162 ①細胞以外の原材料の品質及び安全性について

163 細胞とともに最終製品の一部を構成する細胞以外の原材料(マトリックス、医療材料、ス  
164 キャフオールド、支持膜、ファイバー及びビーズ等)がある場合には、その品質及び安全  
165 性に関する知見について明らかにすること。(解説書Q14参照)

166 当該原材料の種類と特性、最終製品における形態・機能及び想定される臨床適応の観点か  
167 ら見た品質、安全性及び有効性評価との関連を勘案して、適切な情報を提供すること。生  
168 体吸収性材料を用いる場合には、分解生成物に関して必要な試験を実施すること。

169 ②目的とする細胞との相互作用について

170 細胞との相互作用に関し、以下の事項について、確認方法及び確認結果を示すこと。

171 ア 非細胞成分が、想定される臨床適応に必要な細胞の機能、生育能力、活性及び安定性  
172 に悪影響を与えないこと。

173 イ 非細胞成分との相互作用によって起こり得る、細胞の変異、形質転換及び脱分化等を  
174 考慮し、その影響を可能な範囲で評価すること。

175 ウ 細胞との相互作用によって、想定される臨床適応において非細胞成分に期待される性  
176 質が損なわれないこと。

177 ③細胞と適用部位を隔離する目的で非細胞成分を使用する場合

178 非細胞成分を細胞と適用部位を隔離する目的で使用する場合、下記の項目を参考に効果、  
179 安全性を確認すること。

180 ア 免疫隔離の程度

181 イ 細胞由来の目的生理活性物質の膜透過キネティクスと薬理効果

182 ウ 栄養成分及び排泄物の拡散

183 エ 非細胞成分が適用部位周辺に及ぼす影響

184

185 (3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合

186 細胞に遺伝子を導入する場合は、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。

187 ①目的遺伝子の構造、由来、入手方法、クローニング方法並びにセル・バンクの調製方

188 法、管理方法及び更新方法等に関する情報

189 ②導入遺伝子の性質

190 ③目的遺伝子産物の構造、生物活性及び性質

191 ④遺伝子導入構成体を作製するために必要なすべての原材料、性質及び手順（遺伝子導入  
192 法並びに遺伝子導入用ベクターの由来、性質及び入手方法等）

193 ⑤遺伝子導入構成体の構造や特性

194 ⑥ベクターや遺伝子導入構成体を作製するための細胞やウイルスのバンク化及びバンクの  
195 管理方法

196 遺伝子導入細胞の製造方法については、その設定の妥当性を明らかにすること。（解説書  
197 Q15参照）

198 なお、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(平成  
199 15年法律第97号)に基づき、「ヒトの細胞等」若しくは「分化する能力を有する、又は  
200 分化した細胞等であって、自然条件において個体に成育しないもの」以外の細胞、「ウイ  
201 ルス」及び「ウイロイド」に対して遺伝子工学的改変を加える場合には、別途手続きが必  
202 要となるので留意すること。（解説書Q16参照）

203

204 第2製造工程

205 再生医療等製品の製造に当たっては、製造方法を明確にし、可能な範囲でその妥当性を以  
206 下の項目で検証し、品質の一定性を保持すること。

207

208 1ロット構成の有無とロットの規定

209 製品がロットを構成するか否かを明らかにすること。ロットを構成する場合には、ロット  
210 の内容について規定しておくこと。（解説書Q17参照）

211

212 2製造方法

213 原材料となる細胞・組織の受け入れから最終製品に至る製造の方法の概要を示す  
214 とともに、具体的な処理内容及び必要な工程管理、品質管理の内容を明らかにする  
215 こと。

216

217 (1) 受入検査

218 原材料となる細胞・組織について、その種類や使用目的に応じて実施する受入のための試  
219 験検査の項目と各項目の判定基準を設定すること。（解説書Q18参照）

220

221 (2) 細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去

222 原材料となる細胞・組織について、その細胞生存率や表現型、遺伝形質及び特有の機能そ  
223 他の特性及び品質に影響を及ぼさない範囲で、必要かつ可能な場合は細菌、真菌及びウ  
224 イルス等を不活化又は除去する処理を行うこと。当該処理に関する方策と評価方法につい  
225 て明らかにすること。(解説書Q19、Q20参照)

226

227 (3) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等

228 原材料となる細胞・組織から製品を製造する初期の過程で行われる組織の細切、細胞の分  
229 離、特定細胞の単離及びそれらの洗浄等の方法を明らかにすること。特定細胞の単離を行  
230 う場合には、その確認方法を設定すること。

231

232 (4) 培養工程

233 製造工程中に培養工程が含まれる場合は、培地、培養条件、培養期間及び収率等を明らか  
234 にすること。

235

236 (5) 株化細胞の樹立と使用

237 株化細胞の樹立に当たっては、ドナーの遺伝的背景を理解したうえで樹立すること。樹立  
238 の方法を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。

239 株化細胞の品質の均質性および安定性を保持するため、必要な特性解析要件(細胞純度、  
240 形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型など)を同定してその基準を設定するととも  
241 に、安定性を維持したまま増殖が可能な継代数を示すこと。

242 株化細胞に関しては、適切な動物モデル等を利用し、腫瘍形成及びがん化の可能性につい  
243 て考察し、明らかにすること。(解説書Q21、Q22参照)

244

245 (6) 細胞のバンク化

246 再生医療等製品の製造のいずれかの過程で、細胞をバンク化する場合には、その理由、セ  
247 ル・バンクの作製方法及びセル・バンクの特性解析、保存・維持・管理方法・更新方法そ  
248 の他の各作業工程や試験に関する手順等について詳細を明らかにし、妥当性を示すこと。

249 (解説書Q23参照)

250

251 (7) 製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策

252 再生医療等製品の製造にあたっては、製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーショ  
253 ンの防止が重要であり、工程管理における防止対策を明らかにすること。

### 254 3 加工した細胞の特性解析

255 加工した細胞について、加工に伴う変化を調べるために、例えば、形態学的特徴、増殖特  
256 性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、その他適切な遺伝型又は表現型の指  
257 標を解析するとともに、必要に応じて機能解析を行うこと。また、培養期間の妥当性及び  
258 細胞の安定性を評価するために、予定の培養期間を超えて培養した細胞において目的外の  
259 変化がないことを示すこと。

260

### 261 4 最終製品の形態、包装

262 最終製品の形態、包装は、製品の品質を確保できるものでなければならない。

263

### 264 5 製造方法の恒常性

265 再生医療等製品の製造に当たっては、製造工程を通じて、個別に加工した製品の細胞数、  
266 細胞生存率並びに製品の使用目的及び適用方法等からみた特徴（表現型の適切な指標、遺  
267 伝型の適切な指標、機能特性及び目的とする細胞の含有率等）が製品（ロット）間で本質  
268 的に損なわれないことを、試験的検体を用いてあらかじめ評価しておくこと。製造工程中  
269 の凍結保存期間や加工に伴う細胞培養の期間が長期に及ぶ場合には一定期間ごとに無菌試  
270 験を行うなど、無菌性が確保されることを確認すること。

271

### 272 6 製造方法の変更

273 開発途中に製造方法を変更した場合、変更前の製造方法による製品を用いて得た試験成績  
274 を承認申請に使用するとき、製造方法変更前後の製品の同等性及び同質性を示すこと。  
275 （解説書Q24参照）

276

## 277 第3 最終製品の品質管理

278

### 279 1 総論

280 再生医療等製品の品質管理全体の方策としては、最終製品の規格及び試験方法の設定、個  
281 別患者への適用ごとの原材料の品質管理、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理の  
282 ほか、中間製品の品質管理を適正に行うこと等が挙げられる。

283 最終製品の規格及び試験方法については、対象とする細胞・組織の種類及び性質、製造方  
284 法、各製品の使用目的や使用方法、安定性、利用可能な試験法等によって異なると考えら  
285 れるため、取り扱う細胞・組織によってこれらの違いを十分に考慮して設定すること。ま  
286 た、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理法、中間製品の品質管理等との相互補完

287 関係を考慮に入れて、全体として品質管理の目的が達成されるとの観点から、合理的に規  
288 格及び試験方法を設定し、その根拠を示すこと。なお、無菌性やマイコプラズマの否定な  
289 ど必須なものを除き、治験後に臨床試験成績と品質の関係を論ずるために必要な品質特性  
290 については、やむを得ない場合は少数の試験的検体の実測値をもとにその変動をしかるべ  
291 き範囲内に設定する暫定的な規格及び試験方法を設定することで差し支えない。ただし、  
292 規格及び試験方法を含む品質管理法は治験の進行とともに充実・整備を図ること。

293

## 294 2 最終製品の品質管理法

295 最終製品について、以下に示す一般的な品質管理項目及び試験を参考として、必要で適切  
296 な規格及び試験方法を設定すること。

297 ロットを構成しない製品を製造する場合は個別製品ごとに、ロットを構成する製品を製造  
298 する場合には、通常、各個別製品ではなく各ロットが品質管理の対象となるので、これを  
299 踏まえてそれぞれ適切な規格、試験方法を設定すること。

300

### 301 (1) 細胞数並びに生存率

302 得られた細胞の数と生存率は、最終製品又は必要に応じて適切な製造工程の製品で測定す  
303 ること。なお、治験開始時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な  
304 規格を設定することでも良い。

305

### 306 (2) 確認試験

307 目的とする細胞の形態学的特徴、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質その他適  
308 切な遺伝型あるいは表現型の指標を選択して、目的とする細胞であることを確認するこ  
309 と。

310

### 311 (3) 細胞の純度試験

312 目的細胞以外の異常増殖細胞、形質転換細胞の有無や混入細胞の有無等の細胞の純度につ  
313 いて、目的とする細胞の由来、培養条件等の製造工程等を勘案し、必要に応じて試験項  
314 目、試験方法及び判定基準を示すこと。なお、治験開始時においては、少数の試験的検体  
315 での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。(解説書Q25参照)

316

### 317 (4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験

318 細胞由来の各種目的外生理活性物質のうち、製品中での存在量如何で患者に安全性上の重  
319 大な影響を及ぼす可能性が明らかに想定される場合には、適切な許容量限度試験を設定す

320 ること。なお、治験開始時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な  
321 規格を設定することでも良い。

322

#### 323 (5) 製造工程由来不純物試験

324 原材料に存在するか又は製造過程で非細胞成分、培地成分、資材、試薬等に由来し、製品  
325 中に混入物、残留物、又は新たな生成物、分解物等として存在する可能性があるもので、  
326 かつ、品質及び安全性の面からみて望ましくない物質等（例えば、ウシ胎児血清由来のアル  
327 アルブミン、抗生物質等）については、当該物質の除去に関するプロセス評価や当該物質に  
328 対する工程内管理試験の結果を考慮してその存在を否定するか、又は適切な試験を設定し  
329 て存在許容量を規定すること。試験対象物質の選定及び規格値の設定に当たっては、設定  
330 の妥当性について明らかにすること。なお、治験開始時においては、少数の試験的検体で  
331 の実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。（解説書Q26参照）

332

#### 333 (6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

334 最終製品の無菌性については、あらかじめモデル検体を用いて全製造工程を通じて無菌性  
335 を確保できることを十分に評価しておく必要がある。最終製品について、患者に適用する  
336 前に無菌性（一般細菌及び真菌否定）を試験により示すこと。また、適切なマイコプラズ  
337 マ否定試験を実施すること。最終製品の無菌試験等の結果が、患者への投与後にしか得ら  
338 れない場合には、投与後に無菌性等が否定された場合の対処方法をあらかじめ設定してお  
339 くこと。また、この場合、中間製品で無菌性を試験により示し、最終製品に至る工程の無  
340 菌性を厳密に管理する必要がある。また、同一施設・同一工程で以前に他の患者への適用  
341 例がある場合には、全例において試験により無菌性が確認されていること。

342 ロットを構成する製品で密封性が保証されている場合には、代表例による試験でよい。適  
343 用ごとに試験を実施する必要がある場合で、無菌試験等の結果が、患者への投与後にしか  
344 得られない場合には、適用の可否は直近のデータを参考にすることになるが、この場合で  
345 も最終製品の無菌試験等は必ず行うこと。

346 抗生物質は細胞培養系で極力使用しないことが望まれるが、使用した場合には、無菌試験  
347 に影響を及ぼさないよう処置すること。（解説書Q27参照）

348

#### 349 (7) エンドトキシン試験

350 試料中の夾雑物の影響を考慮して試験を実施すること。規格値は必ずしも実測値によら  
351 ず、日本薬局方等で示されている最終製品の1回投与量を基にした安全域を考慮して設定  
352 すればよい。また、工程内管理試験として設定することも考えられるが、その場合には、

353 バリデーションの結果を含めて基準等を設定し、その妥当性を説明すること。(解説書  
354 Q28参照)

355

#### 356 (8) ウイルス等の試験

357 動物福祉上又は公衆衛生上のリスクが高いと考えられるウイルス等を製造工程中に増殖さ  
358 せる可能性のある細胞を用いる際であって、当該細胞がバンク化されておらずウインドウ  
359 ピリオドが否定できない場合には、中間製品、最終製品等についてもウイルス等の存在を  
360 否定する適切な試験を実施すること。また、製造工程中で生物由来成分を使用する場合に  
361 は、最終製品で当該成分由来のウイルスについての否定試験の実施を考慮すべき場合もあ  
362 るかも知れない。しかし可能な限り、もとの成分段階での試験やプロセス評価で迷入が否  
363 定されていることが望ましい。(解説書Q29参照)

364

#### 365 (9) 効能試験

366 幹細胞、リンパ球、遺伝子改変細胞その他の細胞等、臨床使用目的又は特性に応じた適切  
367 な効能試験の実施を考慮すべき場合もある。なお、治験開始時においては、少数の試験的  
368 検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。(解説書Q30、Q31  
369 参照)

370

#### 371 (10) 力価試験

372 細胞から分泌される特定の生理活性物質の分泌が当該再生医療等製品の効能又は効果の本  
373 質である場合には、その目的としている必要な効果を発揮することを示すために、当該生  
374 理活性物質に関する検査項目及び規格を設定すること。遺伝子を導入した場合の発現産物  
375 又は細胞から分泌される目的の生成物等について、力価、産生量等の規格を設定するこ  
376 と。なお、治験開始時においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規  
377 格を設定することでも良い。(解説書Q32参照)

378

#### 379 (11) 力学的適合性試験

380 一定の力学的強度を必要とする製品については、適用部位を考慮した力学的適合性及び耐  
381 久性を確認するための規格を設定すること。なお、治験開始時においては、少数の試験的  
382 検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

383

384

385

## 386 第3章 再生医療等製品の安定性

387

388 製品化した再生医療等製品又は重要なそれらの中間製品について、保存・流通期間及び保  
389 存形態を十分考慮して、細胞の生存率及び力価等に基づく適切な安定性試験を実施し、貯  
390 法及び有効期限を設定し、その妥当性を明らかにすること。特に凍結保管及び解凍を行う  
391 場合には、凍結及び解凍操作による製品の安定性や規格への影響がないかを確認するこ  
392 と。

393 また、必要に応じて標準的な製造期間を超える場合や標準的な保存期間を超える長期保存  
394 についても検討し、安定性の限界を可能な範囲で確認すること。ただし、製品化後直ちに  
395 使用するような場合はこの限りではない。

396 また、製品化した再生医療等製品を運搬する場合には、運搬容器及び運搬手順（温度管理  
397 等を含む）等を定め、その妥当性について明らかにすること。（解説書Q33参照）

398

399

## 400 第4章 安全性試験

401

### 402 1 総論

403 製品の対象となる製品を用いて、臨床上の適用に関連する有用な安全情報を収集するこ  
404 と。動物用医薬品の安全性試験については、①動物用医薬品のための安全性試験法ガイド  
405 ライン、②動物用生物学的製剤を除く動物用医薬品の対象動物安全性試験（VICHGL43）  
406 及び③動物用生及び不活化ワクチンの対象動物安全性試験（VICHGL44）（農林水産省動  
407 物医薬品検査所長通知 平成12年3月31日付け12動薬A第418号の別添2：動物用医薬品等  
408 の承認申請資料のためのガイドライン等の10）に詳細が示されているので、動物細胞加工  
409 製品についての安全性試験は、当該製品の特性に応じてこれらの試験法を応用することが  
410 望ましい。ここでは標準的な試験法を示す。なお、対象動物を用いる本試験は、動物用再  
411 生医療等製品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令（平成26年農林水産  
412 省令第60号）に従って実施しなければならない。また、異種遺伝子が導入された細胞を使  
413 用する場合は、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法  
414 律(平成15年法律第97号)に従うこと。（解説書Q16参照）

415

### 416 2 安全性に関する試験

#### 417 (1) 動物

418 製品の適用を予定している健康な対象動物であって、飼料及び動物用医薬品の使用歴並

419 びに試験開始前における飼養方法等が明らかなものを用いる。製品の適用に性別の限定が  
420 ない場合には、雌雄を用いること。妊娠動物への適用が予定されている場合には、妊娠動  
421 物を用いること。

422

#### 423 ( 2 ) 動物数

424 各群について3頭以上を用いる。

425

#### 426 ( 3 ) 投与経路

427 原則として臨床適用経路とするが、複数ある場合には障害が最も強く発現する経路で実施  
428 して差し支えない。

429

#### 430 ( 4 ) 投与量及び群分け

431 試験群及び対照群を置く。試験群の投与量は、臨床適用量とする。ただし臨床的用量に幅  
432 がある場合は、その最も多い量を投与する。なお、必要に応じ高用量群を設定する場合  
433 は、臨床適用量の10倍程度を投与すること。( 解説書Q34参照 )

434

#### 435 ( 5 ) 投与回数及び投与期間

436 予定している投与期間及び投与回数で投与する。単回投与の製品以外は、その後、適当な  
437 間隔をおいてさらにもう1回投与する。ただし予定している投与期間が長期の場合は、投  
438 与期間を短縮して差し支えない。( 解説書Q35参照 )

439

#### 440 ( 6 ) 観察及び検査項目

##### 441 ①動物の観察と血液検査

442 投与後における一般状態を多角的に毎日観察し記録するとともに、必要により全部又は一  
443 部について、血液学的検査及び血液生化学的検査を実施する。その際、製品及び導入遺伝  
444 子の発現産物等による望ましくない免疫反応が生じる可能性についても検討又は考察する  
445 こと。( 解説書Q36参照 )

##### 446 ②妊娠動物

447 妊娠動物に対する適用を予定している製品については、試験に用いた妊娠動物の産子につ  
448 いても投与群に準じて観察を行うこと。

##### 449 ③その他

450 必要に応じて、製品の適用が患畜の正常な細胞・組織に影響を与える可能性及びウイルス  
451 ベクターを使用した場合には増殖性ウイルスの存在程度について検討又は考察すること。

452 ( 解説書Q37参照 )

453

454

## 455 第5章 薬理試験

456

### 457 1 総論

458 動物細胞加工製品の効力又は性能を推定するための薬理情報を収集すること。通常の医薬  
459 品で求められる最小有効量に関する試験等は、実施する必要はない場合がある。なお、動  
460 物細胞加工製品の効力又は性能による治療が他の治療法と比較したとき、はるかに優れて期  
461 待できることが国内外の文献又は知見等により合理的に明らかにされている場合には、必  
462 ずしも詳細な実験的検討は必要とされない。

463

### 464 2 薬効・薬理試験

465 ①技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で、対象動物、実験動物又は細胞等を用  
466 い、適切に設計された試験により、動物細胞加工製品の機能発現、作用持続性及び効果を  
467 検討すること。

468 ②遺伝子導入細胞にあつては、導入遺伝子からの目的産物の発現効率及び発現の持続性、  
469 導入遺伝子の発現産物の生物活性並びに動物細胞加工製品として期待される効果等を検討  
470 すること。( 解説書Q31参照 )

471 ③適当な動物由来細胞製品モデル又は疾患モデル動物がある場合には、それを用いて治療  
472 効果を検討し、臨床適用における用法・用量の設定を検討すること。飼い主の所有する患  
473 畜を用いる場合は、臨床試験としての実施が必要な場合がある。( 解説書Q38参照 )

474

475

## 476 第6章 体内動態

477

### 478 1 総論

479 動物細胞加工製品が有効で安全であることの傍証となる情報を収集すること。これらの情  
480 報を得るために既に実施した試験あるいは文献情報等を利用して差し支えない。

481

### 482 2 体内分布

483 ①製品を構成する細胞及び導入遺伝子の発現産物について、技術的に可能で、かつ、科学  
484 的合理性がある範囲で、対象動物又は実験動物での体内分布を明らかにすること。( 解説

485 書Q31参照)

486 ②当該細胞が特定の部位(組織等)に到達して作用する場合には、その局在性を明らかに  
487 すること。(解説書Q39参照)

488

489

## 490 第7章 臨床試験を始めるにあたって

491

### 492 1 総論

493 動物細胞加工製品の有効性の確認又は推定及び安全性を評価することが可能な試験成績を  
494 得るために、当該製品に応じた適切な試験デザイン及びエンドポイントを設定して実施す  
495 ること。なお、臨床試験は、動物用再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令  
496 (平成26年農林水産省令第61号)に従って実施しなければならない。(解説書Q31、  
497 Q40、Q41、Q42参照)

498

### 499 2 臨床試験(治験実施計画書)

500 臨床試験を実施する際には、以下のことを考慮して治験実施計画書を作成すること。

501 ①対象疾患

502 ②対象とする被験動物及び被験動物から除外すべき患畜の考え方

503 ③再生医療等製品の適用を含め、被験動物に対して行われる治療内容

504 ④既存の治療法との比較を踏まえた臨床試験実施の妥当性

505 ⑤現在得られている情報から想定されるリスク及びベネフィットを含め、被験動物の飼い  
506 主への説明事項の案

507

## 動物細胞加工製品（同種由来）の品質及び安全性確保に関する指針 解説書

508

509

510 Q1. 原材料として用いられる細胞・組織について、その生物学的構造・機能の特徴とは  
511 具体的にどのようなことか。

512 A 最終製品の機能、有効性、安全性等の視点から重要と考えられる生物学的構造・機能  
513 の特徴を示し、原材料として選択した理由を説明する。例えば、形態学的特徴、増殖特  
514 性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、主要組織適合性抗原型タイピング、  
515 その他適切な遺伝型又は表現型の指標のことである。

516

517 Q2. ドナー動物としての適格性基準としてどのような項目を考慮すべきか。

518 A ドナー動物は当該再生医療等製品の適用対象動物と同種の健康な動物であることが第  
519 一義に求められる選択基準である。その上でドナーとしての適格性を適正に判断するた  
520 め、必要に応じて年齢、性別、品種、場合により血液型や主要組織適合抗原型などの生物  
521 学的特性に関する項目、ワクチン接種歴、病歴、投薬・輸血履歴、交配履歴、一般状態等  
522 の健康状態に関する項目、動物福祉上及び公衆衛生上のリスク要因となる感染症（解説書  
523 Q3、Q4参照）に関する項目などを検討して適切な適格性基準を設定すべきである。一  
524 方、健康とは言えない動物をドナーとする場合には科学的根拠を含めてその妥当性を十分  
525 説明しなければならない。また、必要に応じて敗血症や悪性腫瘍等によるリスクを踏まえ  
526 て問診、一般血液化学検査等の臨床検査、疾病診断を適切に行いドナーとしての適格性を  
527 判断すること。

528

529 Q3. 動物衛生上ドナー候補動物について感染の有無を検査すべき感染症とは何か。

530 A ドナー動物選択に起因する動物衛生上のリスクは、有効な治療法がなく、再生医療等  
531 製品を介した伝播によりレシピエント動物（患者）の生命へ重大な危害を及ぼす感染症  
532 （病原体）である。その中でも我が国における有病率が一定以上高いもので、且つ予防の  
533 ためのワクチンが市販されていない感染症については抗体検査や抗原検査による感染のチ  
534 エックを、ワクチンが市販されているものについてはワクチン接種の有無を確認すること  
535 でリスクを判断する必要がある。表1に示すように犬、猫には多くのウイルス病があるが  
536 見た目上健康な個体からの感染リスクはいずれも高くなく、多くはワクチンが実用化され  
537 ていること、細菌・寄生虫病には基本的に治療効果が期待できる薬剤があることなどから  
538 感染の検査を必須とする病気は多くない。見た目上健康なドナー動物由来の感染症リスク  
539 を低減させるためには、成獣で持続潜伏感染がある犬ヘルペスウイルス感染症と猫白血病  
540 ウイルス感染症、猫免疫不全ウイルス感染症及び猫伝染性腹膜炎/猫腸コロナウイルス感

541 染症について最低限検査すべきと考えられる。一方、病原性の弱い平病的な病原体のドナ  
542 ーを介した感染リスクは生命に重大な危害が予想されなくとも倫理的に問題があり、問診  
543 や一般血液化学検査等の臨床検査等、適切な疾病診断によりドナーの適格性を担保する必  
544 要があることは言うまでもない。

545

546 Q4. 公衆衛生上感染の有無を検査すべき感染症とは。

547 A ドナー動物が罹患している感染症により細胞・組織の採取等の作業や飼育管理者、  
548 所有者などに健康被害特に生命に重大な危害が予想される人獣共通感染症は排除されるべ  
549 きである。表1のとおり、犬・猫では狂犬病、馬では日本脳炎が重篤な人獣共通感染症と  
550 して知られるが、我国での有病率は無視できるほど低いことや効果的なワクチンが普及し  
551 ているなどから検査すべきリスク要因とは考えられない。一方、海外のドナー動物から採  
552 取された細胞、組織等を原材料とする場合には、当該国での疫学情報等を留意してPCR法  
553 等による特定の病原体否定試験等により適切なリスク管理を検討すること。

554

555 Q5. 同種他家製品の原材料(細胞・組織)を提供するドナー動物として適切な動物とは  
556 どのような動物か。

557 A ドナー動物は、実験動物として適正に生産、飼育管理された健康な動物、或いは所有  
558 者の同意を得たボランティア動物のうち供用時点で臨床的に健康、或いはドナーとして選  
559 択される科学的根拠が明確な動物であり、病歴、投薬歴、ワクチン歴等が掛かり付け医等  
560 により記録され、場合により輸血履歴や交配履歴などを持たない個体を適切に選択できる  
561 集団からドナーを選択することが望ましい。

562

563 Q6. 馬、牛等の食用動物に再生医療等製品が適用された場合、食品としての安全性をどの  
564 ように担保するのか。

565 A 馬、牛等の食用動物については、食肉等を介した消費者への健康リスクに対する安全  
566 確保は食品全基本法、食品衛生法、と畜場法等の関係法令により担保される。食用動物に  
567 適用する再生医療等製品の製造販売承認申請時には内閣府食品安全委員会における食品健  
568 康影響評価を経ることから、原材料、製造工程そして最終製品の食品衛生上のリスク管理  
569 は動物用生物由来原料基準や動物用生物学的製剤基準等既存の規制基準の考え方を適用す  
570 るべきである。

571

572 Q7. 動物における主要組織適合性の型別をする必要性とは。

573 A 他家の細胞や組織を移入(移植)する場合は、ドナーとレシピエントでの免疫適合性

574 に起因する拒絶反応の発現が危惧される。事前にドナーのMHCタイプを明らかにすること  
575 で、移植時にレシピエントのMHCタイピングを実施し、適合性を予測できる。一般的  
576 に、遺伝子解析によるドナーとレシピエントの組織適合性抗原のマッチングや、バイオア  
577 ッセイによるリンパ球混合試験などの試験方法があるが、動物では方法論は確立されてお  
578 らず、新しい技術が開発された場合には、十分に検証して実施することが望ましい。用い  
579 る組織や動物種によっては、MHCが関与する反応は無視できる場合もあると予測される  
580 が、その場合妥当性を考察する必要があると考える。

581

582 Q8. ドナーの安全性確保のための試験検査は、どのような場合にどのような試験検査を  
583 行い、その結果に問題があった場合はどのように対処するのか。

584 A ドナーが家庭で飼育されている動物の場合、細胞・組織の採取にあたってはドナーの  
585 安全性を確保することが重要である。ドナーの健康状態、採取部位の特定、その状態の確  
586 認等を臨床検査、血液検査等を実施し総合的に判断する。また、試験検査結果の程度によ  
587 り、採取量、採取時期の延期、採取の見合わせ等の対処方法を規定しておくことが必要で  
588 ある。

589

590 Q9. ドナーが家庭で飼育されている動物の場合、細胞等を採取するときに何らかのトラブ  
591 ルが生じた場合はどのように対処するか。

592 A ドナーの飼い主に対して事前にリスクを含め十分説明し、トラブル等の対処方法等の  
593 同意を取っておくことが必要である。トラブルを避けるためには、Q8で述べた試験検査  
594 をしっかり実施すること肝要である。

595

596 Q10. 培地に使用する成分及び水について、動物用医薬品に相当する基準で品質管理さ  
597 れたものとはどのようなものか。

598 A 例えば、動物用生物学的製剤基準に規定されている水、試薬等が相当する。  
599 動物用生物学的製剤基準の通則で、水とは日本薬局方の精製水とされている。また、試  
600 薬・試液等については動物用生物学的製剤基準において規定するもののほか、日本薬局方  
601 一般試験法に規定する試薬・試液等を用いても良いとされている。

602

603 Q11. 培地に使用する成分及び水について、生物学的純度の高い品質とは何か。

604 A エンドトキシンの濃度や無菌性が担保されたものである。

605

606 Q12. すべての成分を含有した培地の最終品について、どのような性能試験を実施する

607 のか。

608 A 細胞培養に使用する培地の最終品については、当該細胞あるいは類似細胞の増殖性・  
609 分化能その他の生物学的特性等から選択する。

610

611 Q13. 使用する血清について、由来動物種に特異的なウイルスやマイコプラズマを否定  
612 するための適切な試験とはどのようなものか。

613 A 動物用生物学的製剤基準のマイコプラズマ否定試験法や迷入ウイルス否定試験法に準  
614 じて実施されたい。なお、PCR法等新たに開発される手法についてはその妥当性を考慮し  
615 た上で利用されたい。

616

617 Q14. 細胞とともに最終製品の一部を構成する細胞以外の原材料について、その品質及  
618 び安全性に関する知見はどの程度必要か、また、必要な試験とは。

619 A 当該原材料の種類と特性、最終製品における形態・機能及び想定される臨床適用の観  
620 点から見た品質、安全性及び有効性評価との関連を考慮して適切な情報を提供すること。  
621 必要な試験等については、平成24年3月1日付け薬食機発0301第20号厚生労働省医薬食品  
622 局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学  
623 的安全性評価の基本的考え方について」及び「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な  
624 生物学的試験の基本的考え方について」を参照し、試験結果及び当該原材料を使用するこ  
625 との妥当性を示すこと。また、必ずしも試験を実施しなく、文献からの知見、情報を合理  
626 的に活用すること。

627

628 Q15. 遺伝子導入細胞の製造方法の妥当性とは。

629 A 製造工程で外来遺伝子の導入が行われている場合には、「遺伝子組換え生物等又はそ  
630 れらを使用して製造される物を成分として含む動物用医薬品等の製造販売承認申請書及び  
631 添付資料について」（農林水産省動物医薬品検査所長通知 平成12年3月31日付け12動薬  
632 A第418号の別添2：動物用医薬品等の承認申請資料のためのガイドライン等の20）に準じ  
633 て妥当性を示すこと。

634 特に、ウイルスベクターを使用した場合には増殖性ウイルスがどの程度存在するかを検査  
635 するとともに、検査方法が適切であることについても明らかにすること。

636 また、導入遺伝子及びその産物の性状について調査し、安全性について明らかにするこ  
637 と。細胞については、増殖性の変化、腫瘍形成及びがん化の可能性について考察し、明ら  
638 かにすること。

639

640 Q16. どのような事例が遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保  
641 に関する法律(平成15年法律第97号)(カルタヘナ法)の対象となるか。

642 A カルタヘナ法の施行規則第1条において、「ヒトの細胞等」と「分化する能力を有す  
643 る、又は分化した細胞等(個体及び配偶子を除く。 )であって、自然条件において個体に  
644 生育しないもの」は「細胞等」から除外されている。従って遺伝子工学的改変がカルタヘ  
645 ナ法の対象となるのはウイルス等に加えて動物培養細胞では、ウイルスベクター等の遺伝  
646 子組換え生物等を含む細胞等と動物の胚や配偶子となる。ウイルスベクターを使用した場  
647 合、ウイルスの存在が否定できなければカルタヘナ法の対象となる。

648 また、カルタヘナ法の対象にならない細胞等であっても、異種遺伝子を移入した細胞等を  
649 動物に接種するとその動物は接種された細胞が存在する間、あるいは移入した遺伝子が動  
650 物の細胞に取り込まれる場合は組換え動物として扱われ、カルタヘナ法の対象になる。ま  
651 たその遺伝子が配偶子に入り生まれた子は組換え動物である。これらに該当する動物はカ  
652 ルタヘナ法に規定されている拡散防止措置を執って第二種使用として飼育するか、拡散防  
653 止措置を執らずに飼育する場合は第一種使用規程の承認を受ける必要がある。

654

655 Q17. ロットはどのように規定すべきか。

656 A 一般的には、一連の製造工程により、均質性を有するように製造された製品の一群を  
657 ロットとして規定する。動物細胞加工製品では、一般的な医薬品やワクチン等に比べて、  
658 製品に含まれる細胞は均質性から製品の変動が大きい。しかしながら、原材料等のロット  
659 や製造工程を適切に管理することにより、製品の品質を一定範囲に収めることができる。  
660 従って、動物細胞加工製品においては、原材料等のロットが同じで管理された一連の製造  
661 工程により製造され、品質が一定範囲に収められた製品群は、製品の品質を一定範囲に収  
662 めることができ、同一ロットと規定できる。但し、動物細胞加工製品においては、一般的  
663 な医薬品やワクチン等とは異なり、細胞は障害を受けやすいので、一回の製造工程で一度  
664 に大量の細胞を処理できない場合がある。特に、品質を確保して細胞を凍結保存するため  
665 には、可能な限り短時間で処理をする必要があり、一回に処理できる量(製品数)が限ら  
666 れる。このような場合には、一度に、凍結処理できる少数の製品群をサブロットとして管  
667 理することが、製品の品質を担保するのに重要である。しかしながら、サブロットそれぞ  
668 れを個別に管理することは、供給可能な製品数が少なくなり、必要とされる患畜への投与  
669 を阻害する大きな要因となる。更に、動物細胞加工製品の特性として、従来の製品に比べ  
670 て品質の変動が大きいので、同一ロットの原材料と管理された同一の製造工程で製造され  
671 た製品群(サブロット)をまとめて一つのロットとして管理することは、有効性・安全性  
672 に対するリスクを高めないと考えられる。そこで、動物細胞加工製品の特性を考慮したロ

673 ットの考え方として、以下のように規定すべきである。

674 原材料等のロットが同じで管理された同一の製造工程により製造されたサブロットにおいて、品質が一定の範囲に収まっていることがプロセスバリデーション等により確認された

675 場合には、それぞれのサブロットは、一つのロットとして規定することができる。たとえば、動物体性幹細胞加工製品においては、単一のドナーより提供された細胞・組織から均

676 質なドナーセルバンクを作製した場合には、ドナーセルバンクから同一の製造工程により

677 均質性を有するように製造された製品の一部をサブロットとし、一連の製造工程により製

678 造された複数のサブロットを一つのロットとして規定することができる（例-1）。また、

679 製品を製造する際に、複数のドナーセルバンクを一定の比率で混合することも可能である

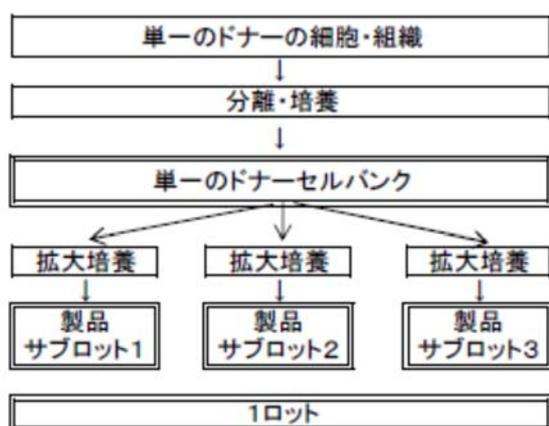
680

681

682

683 （例-2）。

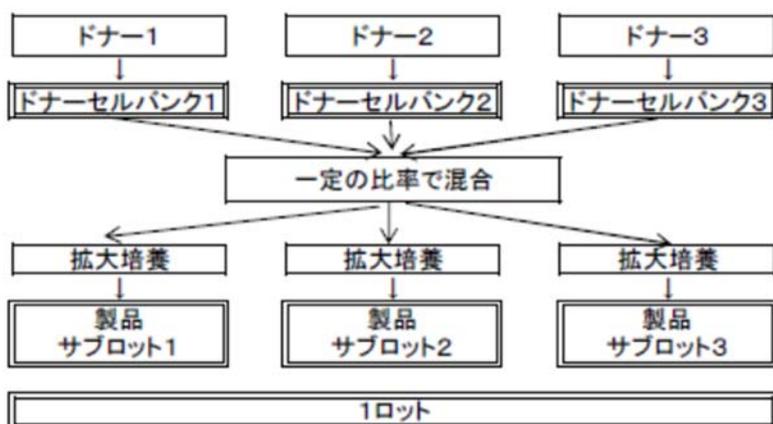
684 例-1



685

686

687 例-2



688

689

690 Q18. 原材料の受入検査として、どのような検査項目を設定するのか。

691 A 例えば、目視検査、顕微鏡検査、採取収率、生存率、細胞の特性解析及び微生物試験

692 等がある。

693

694 Q19. 原材料となる細胞・組織について、細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去法  
695 としてどのような方法があるか。

696 A 本来、細胞・組織は、無菌的に採材することが原則であり、原材料の表面等を適切な  
697 殺菌・殺ウイルス方法で処理することも考慮する。また、細菌・真菌に対しては必要最小  
698 限の抗生物質を使用する方法もある。

699

700 Q20. Q19で実施する試験について、どのように評価するのか。

701 A 直接、無菌試験等で評価するか、適切なウイルスクリアランス試験で評価する。

702 なお、ウイルスクリアランス試験については、「ヒト又は動物細胞株を用いて製造される  
703 バイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」(厚生省医薬安全局審査管理課長  
704 通知 平成12年2月22日付け医薬審第329号)を参考にされたい。

705

706 Q21. 継代数はどの様に規定すべきか。

707 A 継代数 ( Passage Number : PN ) とは、培養に移された細胞を植え継いだ回数であ  
708 る。細胞によって継代方法が異なるため、取り扱う細胞の特性に合わせて継代方法を定義  
709 すべきである。例えば、細胞の剥離・回収方法 ( トリプシン処理や遠心操作等 )、継代時  
710 の希釈率(例えば4対1に希釈する) 又は播種細胞数 ( シャーレ又はボトル当たりの細胞  
711 数 ) 及び継代間隔等を規定するとともに、接着細胞の場合には、継代時のコンフルエント  
712 状態 ( 80 ~ 90%コンフルエント ) を、浮遊細胞の場合には継代時の細胞密度を規定す  
713 る。

714

715 Q22. 株化細胞とは何か。

716 A 株化細胞とは、製品の製造に使用されることを目的として樹立された均質な細胞群で  
717 あって、特性解析が十分になされ、無限増殖能ないしはそれに準じた増殖能を有するもの  
718 である。( 例えば、胚性幹細胞、人工多能性幹細胞等がそれにあたる。 )

719

720 Q23. 細胞をバンク化する場合、特性解析等はどのように実施するのか。

721 A ここでいうバンクとは、製品を作る目的で一定の品質規格内にある細胞群の保管単位  
722 のことである。バンク化された細胞の特性解析試験としては、実施可能な試験を全て行う  
723 必要はなく、適切な試験を選択すべきである。表現型又は遺伝型が一般的に利用される。

724 ( 1 ) 動物又はヒト細胞株の場合、例えば形態学的特徴、アイソザイム解析、細胞種特有

725 のマーカー、目的タンパク質の発現が特性解析試験として利用できる。

726 ( 2 ) 微生物細胞の場合、例えば選択培地上での増殖、ファージ型分析、目的タンパク質  
727 の発現が特性解析試験として利用できる。

728 なお、詳細は、「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造  
729 用細胞基剤の由来、調整及び特性解析について」(厚生省医薬安全局審査管理課長通知  
730 平成12年7月14日付け医薬審第873号)を参考にされたい。

731

732 Q24. 開発途中に製造方法を変更した場合、変更前後の製品の同等性及び同質性を示す  
733 には。

734 A 同等性及び同質性を示すには、①直接試験を実施して明らかにする内容、②主に考察  
735 (リスクマネジメントを含む)により示す内容、が存在する。このうち①直接試験を実施  
736 して明らかにする内容としては、当該製品の特性解析項目、並びに品質規格に供する項目  
737 について、(統計学的考察等を含め)合理的に同等性、同質性が説明できるべきである。  
738 さらに、前項の製造方法の恒常性に記載された内容を添付することも望ましい。一方、②  
739 主に考察により示す内容としては、変更内容の軽重、用いる試薬等のリスクに起因する安  
740 全性の変化、その他、リスクマネジメントの観点からの同等性、同質性に対する言及も重  
741 要である。

742

743 Q25. 最終製品の品質管理法である細胞の純度試験として、どのような試験を実施すれ  
744 ば良いのか。

745 A 再生医療等製品は、必ずしも単一の細胞で構成されているわけではないため、必然的  
746 に目的外の細胞が混入している可能性がある。ここでいう、最終製品の品質管理法とし  
747 て実施する細胞の純度試験は、目的外の細胞が製品の品質に悪影響をもたらすことが想定  
748 される場合に実施するものである。例えば、目的外の細胞によって有害な反応が生じる恐  
749 れがある場合、目的細胞の存在比率が下がることによって有効性が発揮できなくなる場  
750 合、等がこれに相当する。純度試験は必ずしも最終製品で全て実施する必要はなく、その  
751 場合は各細胞の純度(構成比率)に関してバリデーション試験等で担保できることが望ま  
752 しい。

753

754 Q26. 最終製品の製造工程由来不純物の存在許容量を規定する方法とは。

755 A 製造工程由来不純物質としては、培養に用いた血清・抗生物質等を含む培地成分や加  
756 工に用いた酵素等が考えられる。これらの中で対象動物への影響が大きいと考えられる成  
757 分に関しては、分析が可能な場合には規格に設定すべきである。不純物に関する規格値に

758 ついては、臨床試験及び非臨床試験で用いたロット等から得られたデータに基づいて設定  
759 する必要がある。抗生物質や化学物質など、その化合物の毒性等が明らかな場合には、最  
760 大無作用量に100倍等の安全係数をかけ、規格値を設定してもよい。なお、不純物のうち  
761 のあるものについては、適切な製造工程の管理により許容できるレベル内に収まっている  
762 か、あるいは容認できるレベル以下まで効率的に除去できることを適切な検討によって実  
763 証していれば、規格値を必ずしも設定する必要がないものもある。

764

765 Q27. 抗生物質を細胞培養系で使用した場合、無菌試験に影響を及ぼさないための処置  
766 とは。

767 A 抗生物質を含む可能性のある最終製品では、動物用生物学的製剤基準の一般試験法に  
768 規定する無菌試験法及び日本薬局方一般試験法に規定する無菌試験法の直接法において試  
769 験系への影響を与える可能性がある。一般的に、最終製品に無菌試験への影響を与える抗  
770 生物質等の成分が含まれる場合には、日本薬局方一般試験法に規定する無菌試験法のメン  
771 ブランフィルター法が用いられるが、細胞等が含まれる最終製品においては、メンブラン  
772 フィルターの目詰まり等の影響が考えられるので最終製品そのものを分析することは困難  
773 である。従って、遠心操作等により細胞等を除いた上清を用いてメンブランフィルター法  
774 にて無菌試験を行う方法が考えられる。なお、日本薬局方一般試験法の無菌試験法で規定  
775 された「手法の適合性試験」により、遠心操作等の前処理法も含め、手法の適合性は確認  
776 する。あるいは、最終製品を無菌試験に影響を及ぼさない濃度まで希釈し、動物用生物学的  
777 製剤基準の一般試験法に規定する無菌試験法及び日本薬局方一般試験法に規定する無菌  
778 試験法の直接法にて実施することが考えられる。但し、上記の両試験において、検出感度  
779 (偽陰性)の課題が残る。望ましくは、製造の最終段階での培養では抗生物質を含まない  
780 培地を用いて、直接法にて無菌試験を実施すべきである。

781

782 Q28. 最終製品試験または工程内管理試験として設定したエンドトキシン試験の妥当性を  
783 確認するにはどのような方法があるか。

784 A 日本薬局方一般試験法のエンドトキシン試験法を設定する場合は、予備試験として規  
785 定された試験を行うことにより、試験法の精度と有効性を確認する。なお、工程管理試験  
786 の基準値等については、臨床試験及び非臨床試験で用いたロット等の実測値に基づいて設  
787 定することで、その妥当性を説明することが可能である。

788

789 Q29. 最終製品の品質管理法(8)ウイルス等の試験に指摘される「動物福祉上又は公衆衛生  
790 上のリスクが高いと考えられるウイルス等」とは。

791 A 動物福祉上のリスクとは再生医療等製品を介して患畜等の動物に健康被害を及ぼす恐  
792 れがあるウイルス等の感染性病原体を指し、公衆衛生上のリスクとはその製造工程、中間  
793 製品を含む再生医療等製品を介してヒトに健康被害が及ぶ恐れのあるものをいう（解説書  
794 Q3、Q4参照）。

795 最終製品の品質管理法におけるウイルス等の試験については、生物学的製剤基準に定める  
796 迷入ウイルス否定試験法等を参照する。

797

798 Q30. 最終製品の効能を担保する試験とは。

799 A 最終製品の効能を推定できる *in vitro* もしくは *in vivo* の試験である。例えば、幹細  
800 胞の場合には、分化能の評価やモデル動物での評価等がある。

801

802 Q31. 異種遺伝子が導入された細胞を動物に投与する場合に注意すべき法令とは。

803 A 異種遺伝子を移入した細胞等を動物に接種するとその動物は接種された細胞が存在す  
804 る間、あるいは移入した遺伝子が動物の細胞に取り込まれる場合は「遺伝子組換え生物等  
805 の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(平成15年法律第97号)」の対象と  
806 なる。

807

808 Q32. 最終製品の力価を担保する試験とは。

809 A 最終製品から分泌されるサイトカインや遺伝子導入された産物の量を測定する試験で  
810 ある。サイトカイン等の分泌量や遺伝子導入産物に関しては、遺伝子発現量、タンパク量  
811 及び生理活性（力価）などの内で十分に検証された方法により測定することが望ましい。

812

813 Q33. 最終製品の保存や輸送に伴う安定性を確認する試験とは。

814 A 申請する保存温度、容器、容量、細胞数、保存液、期間等の条件を考慮した試験系に  
815 より保存期間中の安定性を確認する。また、出荷後の最終製品について、輸送時の温度変  
816 化、振動、輸送形態等を考慮した安定性の評価も必要であるが、実際に輸送試験を行い、  
817 必要とされる品質が保たれていることを確認することでもよい。

818

819 Q34. 安全性試験においてどのような場合に高用量試験を実施するか。また高用量群へ  
820 の投与量が臨床適用量の10倍である理由とは。

821 A 例えば当該製品の有する特徴、用量・用法等を考慮して、投与された動物の生命に重  
822 大な影響を及ぼす可能性があるような製品の場合には、高用量群を置くべきであろう。臨  
823 床適用量の10倍量は、動物用医薬品の安全性試験でよく使用される用量であるが、製品特

824 性を考慮してその用量を設定すること。

825

826 Q35. 安全性試験において、予定された投与回数終了後、適当な間隔をおいてもう一度投  
827 与する理由とは。

828 A 当該生剤そのものが抗原となり宿主の免疫反応を惹起することも予想されるため、も  
829 う一度投与してアナフィラキシー等の出現を観察するためである。従って、治療が単回投  
830 与である製品では、もう一度投与する必要はない。

831 なお、細胞加工製品では製造できる数量が少量であったり、有効期限が短い等の理由から  
832 投与できる製品が不足する場合が想定される。このような場合は、同一ドナーから新たに  
833 製造した製品を投与に使用すること。

834

835 Q36. 製品及び導入遺伝子の発現産物等による望まない免疫反応が生じる可能性につい  
836 て、どのように検討又は考察するか。

837 A 製品から由来するサイトカイン等が抗原となり、宿主の免疫反応を惹起することも予  
838 想されるために、3頭以上の動物を用いてアレルギー反応やアナフィラキシーショックの  
839 発現を観察することが評価すべき項目として重要である。また製品特性を考慮したときに  
840 これら以外の望まない免疫反応についても注意し、必要により全部又は一部について血液  
841 学的検査及び血液生化学的検査を実施して多元的に観察し、起こったときの対応を考察す  
842 る。

843

844 Q37. ウイルスベクターを使用した場合、増殖性ウイルスの存在程度についてどのよう  
845 に検討又は考察するか。

846 A 投与する細胞にウイルスが残存している可能性が否定できない場合は、細胞を投与し  
847 た対象動物の主要臓器、血液、リンパ節、投与部位等で投与した細胞あるいはウイルスが  
848 移行している可能性が有る部位について、遺伝子検査法（リアルタイムPCR、nested  
849 PCRなど）（感度100コピー/μg以上）にてウイルスの遺伝子検出を実施する。遺伝子が検  
850 出された部位については組織のホモジネートを作製してウイルス分離試験（プラーク試験  
851 など）を実施する。

852

853 Q38. 薬理試験における用量設定の根拠とは。

854 A 通常の医薬品であれば、用量設定試験及び用量確認試験を実施し、臨床適用量を決定  
855 するが、動物細胞加工製品ではそれらの実施が困難な場合がある。製品の特性に合わせ、  
856 内外の文献・知見等を根拠に用量を設定してもよい。また、極めて少数の試験例を根拠に

857 してもよい。

858

859 Q39. 製品を構成する細胞が特定の部位（組織等）に到達して作用する場合には、どの  
860 ようにしてその局在を明らかにするか。

861 A 本項で明らかにすべき局在については、当該細胞が所望の部位に到達していることを  
862 示すと共に、有害事象の発生が想定できる部位に集積していないことを示す。具体的に  
863 は、例えば標識細胞などを用いて目的組織への到達程度（局在化の程度）を実測定すると  
864 共に、機能発現の程度（治療効果）などを指標に当該細胞の目的組織への到達程度を考察  
865 することが望ましい。

866

867 Q40. 動物細胞加工製品の特性に応じた適切な試験デザインとは。

868 A 目的とする細胞・組織の由来、対象疾患、適用方法等を踏まえて、有効性の確認又は  
869 推定及び安全性を評価できるように適切な試験デザインを設定することになるが、通常の  
870 医薬品と異なり、対照群の設定、統計処理等が困難なことが想定されるので、個々の症例  
871 について正確かつ詳細な観察・試験データを取るようデザインされたい。なお、薬理試  
872 験や文献的知見、臨床試験での少数の症例等で有効性の推定ができれば、条件付きの承認  
873 が与えられることから、少数例であっても十分な解析をされたい。

874

875 Q41. 飼い主の所有する患畜を用いるとき、臨床試験として実施が必要な場合とは。

876 A ・モデル動物が利用できない場合は、動物病院等の獣医師の協力の下で、臨床活動の  
877 一環として用法用量設定試験を実施することになる。

878 ・この場合は、開発者から獣医師に対する被検製品の譲渡が生じるため、臨床試験の枠組  
879 みで実施しない場合、医薬品医療機器等法違反に抵触する可能性がある。

880

881 Q42. 動物細胞加工製品の臨床試験において設定すべきエンドポイントとは。

882 A 統計学的な有意差が出ないとき、サロゲートマーカーでも承認が可能な場合がある。

表1. 動物用再生医療等製品のドナー動物の適格性に影響する犬、猫、馬の感染症概要

(ウイルス)	人獣共通	致死率	有病率	感染リスク*	感染標的細胞	持続・潜伏感染	ワクチンの有無	検査の要否	治療
犬・猫									
狂犬病	○	高	低	低	神経細胞		有	低	
ジステンパー	×	高～低	低	低	リンパ組織、上皮組織	終生免疫	有	低	
犬パルボウイルス感染症	×	子犬で高	中	低	リンパ組織、全身		有	低	
犬伝染性肝炎(犬アデノウイルス1型感染症)	×	高～低	低	低	血管内皮、全身		有	低	
犬アデノウイルス2型感染症*	×	高	高	低	呼吸器上皮		有	低	
犬ヘルペスウイルス感染症	×	子犬で高	高	高	全身、神経節、扁桃	○	無	中	
猫									
猫白血病ウイルス感染症 (FeLV)	×		低	高	リンパ組織	○	有	中	
猫免疫不全ウイルス感染症 (FIV)	×		3～12%	高	リンパ組織	○	有	中	
猫汎白血球減少症 (FPLV)	×	子猫で高		低	リンパ組織		有	低	
猫伝染性腹膜炎 (FIP)/猫腸コロナウイルス感染症 (FECV)	×		20% (抗体)		リンパ組織・全身	○	無	中	
馬									
日本脳炎	○	高	低	低	神経細胞		有	低	
(細菌・寄生虫)									
犬									
レプトスピラ症	○	低	低	中	腎、泌尿器	○	有	低	有
ブルセラ症*	○	低	低	中	生殖器	○	無	低	有
猫									
クラミジア症	○	低			角・結膜上皮		有	低	有
犬・猫									
トキソプラズマ症*	○	子猫で高					無	低	有

疾病名は日本獣医学会の「疾患名用語集」に準拠した。

\*1 見た目上健康な動物の保菌・保毒の頻度を指す。

\*2 犬伝染性喉頭気管炎

\*3 家伝法では「ブルセラ病」である。

\*4 家伝法では「トキソプラズマ病」である。