

平成 30 年度新技術を活用した動物用医薬品等の
基準等作成事業
事業報告書

平成 31 年 3 月

動物用ワクチン-バイオ医薬品研究会

平成 30 年度新技術を活用した動物用医薬品等の基準等作成事業

事業報告書 目次

平成 30 年度新技術を活用した動物用医薬品等の基準等作成事業 事業報告書・・・ 1

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（案）及び
解説書（案）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5

別添 2

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（案）及び
解説書（案）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 35

別添 3

動物細胞加工製品の品質及び安全性確保に関する指針（素案）及び解説書（素案）
に対するコメントについて・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 63

謝辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 73

平成 30 年度新技術を活用した動物用医薬品等の基準等作成事業 事業報告書

動物用ワクチン-バイオ医薬品研究会
会長 濱岡 隆文

1. 事業目的

iPS 細胞等の多能性幹細胞の活用分野は、大きく再生医療分野と創薬応用になるといわれている。動物は人と異なり、試験動物として直接使用できるという利点があり、獣医療における先進的な応用が期待される。その中で、平成 26 年 11 月に施行された「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」では再生医療等製品というジャンルが新たに取り入れられ、その製造販売承認の取得が通常の医薬品より緩和されたことから、再生医療等製品が臨床現場へ提供されやすくなるものと考えられる。動物用再生医療等製品としては、イヌの間葉系幹細胞を用いた細胞医薬品等の実用化が進められており、これらの製品の普及を図るためには、その特性を踏まえた安全性等の新たな基準作りが不可欠である。

そこで、動物用再生医療等製品の安全性等基準の作成に寄与するため、本研究会が実施主体となって、平成 26 年及び平成 27 年度の本事業で、「動物細胞加工製品の品質及び安全性の確保に関する指針（素案）及び解説書（素案）」を作成した。さらに、平成 28 年度及び平成 29 年度の本事業では、動物再生医療推進協議会が実施主体となって、上記素案で実施すべきとされた安全性試験法の実証試験を実施した。平成 30 年度は、これらの実証試験の成果や関係団体及び関係学会等において収集する情報等を踏まえて、「動物細胞加工製品（自己由来）の品質及び安全性の確保に関する指針（案）及び解説書（案）」及び「動物細胞加工製品（同種由来）の品質及び安全性の確保に関する指針（案）及び解説書（案）」を作成する。これにより、試験実施方法や審査基準を明確にすることが可能となり、当該製品の申請者の負担軽減及び審査の迅速化が図られる。

2. 事業内容

学識経験者や再生医療の専門家から成る検討委員会を組織し、平成 26 年及び平成 27 年度に作成した、「動物細胞加工製品の品質及び安全性の確保に関する指針（素案）及び解説書（素案）」を基に、平成 28 年度及び平成 29 年度に実施した実証試験の試験結果や、関係団体及び関係学会等から収集する情報等を踏まえ、「動物細胞加工製品（自己由来）の品質及び安全性の確保に関する指針（案）及び解説書（案）」及び

「動物細胞加工製品（同種由来）の品質及び安全性の確保に関する指針（案）及び解説書（案）」を作成した。

（１）動物用再生医療等製品安全性試験等開発検討委員会の開催

「動物細胞加工製品（自己由来）の品質及び安全性の確保に関する指針（案）及び解説書（案）」及び「動物細胞加工製品（同種由来）の品質及び安全性の確保に関する指針（案）及び解説書（案）」を作成するため、専門家からなる「動物用再生医療等製品安全性試験等開発検討委員会」を設置し、具体的検討を行った。

（２）「動物細胞加工製品の品質及び安全性の確保に関する指針（素案）及び解説書（素案）」に関する意見及び情報収集

上記目的を達成するため、「動物細胞加工製品（自己由来）の品質及び安全性の確保に関する指針（素案）及び解説書（素案）」及び「動物細胞加工製品（同種由来）の品質及び安全性の確保に関する指針（素案）及び解説書（素案）」について、関連学会や関連団体等を対象にアンケート調査を実施し、さらに関連学会において有識者や専門家等から情報を収集した。

3. 事業成果

動物用再生医療等製品安全性試験等開発検討委員会を5回開催し、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（案）及び解説書（案）並びに動物細胞加工製品（自己由来）の品質及び安全性確保に関する指針（案）及び解説書（案）について、それぞれ別添1、別添2のとおり取りまとめた。取りまとめにあたって、平成28年度及び平成29年度に一般社団法人動物再生医療推進協議会が実施した本事業における実証試験結果を動物細胞加工製品（自己由来）の品質及び安全性確保に関する指針（案）及び解説書（案）に反映させた。さらに、動物用再生医療等製品に関連する学会、団体並びに企業等へのアンケート調査を実施し、アンケートで得られた意見及び質問並びに検討委員会における回答について別添3に取りまとめた。

1) 検討委員会の開催

大学・研究機関等の学識経験者及び再生医療の専門家等から11名を選任し、「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（案）及び解説書（案）」並びに「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（案）及び解説書（案）」作成のため、検討委員会を5回（第1回：平成30年7月12日、第2回：平成30年9月21日、第3回：平成30年11月22日、第4回：平成31年1月28日、第5回：平成31年3月7日）開催し、当該指針（案）及び解説書（案）の検討に必要な情報を収集してそれらを作成した。検討事項並びに検討委員については以下のとおりである。

[検討委員会における検討事項]

第1回：事業方針等の検討

第2回：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（素案）の解説書（素案）に関する検討、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（素案）に関する検討、各指針（素案）に対する関連団体への意見収集結果の検討

第3回：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（素案）の解説書（素案）に関する検討、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（素案）に関する検討、各指針（素案）に対する関連団体への意見収集結果の検討、再生医療に関する情報収集結果の検討

第4回：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（素案）の解説書（素案）に関する検討、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（素案）に関する検討、各指針（素案）に対する関連団体への意見収集結果の検討

第5回：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（素案）の解説書（素案）に関する検討、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（素案）に関する検討、各指針（素案）に対する関連団体への意見収集結果の検討、事業報告書の構成に関する検討

[検討委員]

稲葉 俊夫	一般社団法人日本獣医再生医療学会 理事長
犬丸 茂樹	元 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門
小沼 操	国立大学法人北海道大学 名誉教授
岡田 邦彦	株式会社 J-ARM 相談役
笠嶋 快周	日本中央競馬会 競走馬総合研究所 企画調整室 室長
木ノ下 千佳子	日本全薬工業株式会社 研究開発本部 開発部長
佐藤 陽治	国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 部長
野村 明德	DS ファーマアニマルヘルス株式会社 開発本部 開発部 主席部員
濱岡 隆文	一般財団法人生物科学安全研究所 理事長
平山 紀夫	麻布大学 客員教授
山口 智宏	株式会社ケーナインラボ 代表取締役

(五十音順 敬称略)

2) 「動物細胞加工製品の品質及び安全性の確保に関する指針（素案）及び解説書（素案）」に関する意見及び情報の収集

平成26年及び平成27年度に作成した「動物細胞加工製品の品質及び安全性の確保

に関する指針（素案）及び解説書（素案）」について、一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム、一般社団法人日本獣医再生医療学会、一般社団法人日本再生医療学会、公益社団法人日本獣医師会並びに公益社団法人日本動物用医薬品協会及びその会員社に対してアンケート調査を実施し、アンケートで得られた意見及び質問に対する検討委員会の判断を、別添3のようにとりまとめるとともに、これを「動物細胞加工製品の品質及び安全性の確保に関する指針（案）及び解説書（案）」に反映させた。また、再生医療等製品に関わる学会等に検討委員が出席し、「動物細胞加工製品の品質及び安全性の確保に関する指針（素案）及び解説書（素案）」のブラッシュアップに必要な情報を収集した。

(1) 再生医療 JAPAN（参加者：犬丸委員、平山委員）

平成30年10月10日～12日 パシフィコ横浜

国立医療研究開発機構（AMED）が実施する「再生医療実現プロジェクト」における再生医療の実現化と創薬等への活用を目指した基礎・応用研究から臨床研究・治験等の事業の成果や、一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）が作成した、品質管理のための試験法として無菌試験、マイコプラズマ試験、エンドトキシン試験、ウイルス試験、培養由来不純物試験等についての基準である「試験検査法・機器の FIRM 事例集（第1集）」について情報を得た。さらに、出展企業から細胞活性、微生物迅速検査及び細胞培養工程管理並びに遺伝子組換え細胞の取扱いに関する情報等について情報を得た。

(2) 第18回日本再生医療学会（参加者：稲葉委員）

平成30年3月21日～23日 神戸国際会議場・神戸国際展示場

再生医療等製品の安全性・品質管理について、従来の無菌試験に比して時間短縮できる方法や次世代シーケンサーを用いたセルバンクのウイルス試験法等の6題、多能性幹細胞の初期化・品質管理について、ヒト iPS 細胞の分化を抑制した安定的作製法や iPS 細胞の品質を形態パラメータにより非破壊的かつ定量的に評価・予測する方法等の6題、再生医療等製品の若手開発者による薬事承認に向けた開発と課題に関するシンポジウムにおいて5題聴講し、再生医療に係る現状について最新の情報を得た。

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（案）及び解説書（案）

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。

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、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、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・バイ・ケースで柔軟に対応することが必要である。

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、本指針に沿って充実整備されることを前提としている。

しかしながら、当該製品の由来、対象疾患、対象罹患動物、適用部位、適用方法及び加工方法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	9
第1 目的	9
第2 定義	9
第2章 製造方法	9
第1 原材料及び製造関連物質	9
1 目的とする細胞・組織	9
(1) 起源及び由来、選択理由	9
(2) 原材料となる細胞・組織の特性と適格性	9
(3) ドナーに関する記録	10
(4) 細胞・組織の採取・保存・運搬	10
2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質	11
(1) 細胞の培養を行う場合	11
(2) 非細胞成分と組み合わせる場合	12
(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合	13
第2 製造工程	13
1 ロット構成の有無とロットの規定	13
2 製造方法	13
(1) 受入検査	13
(2) 細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去	14
(3) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等	14
(4) 培養工程	14
(5) 株化細胞の樹立と使用	14
(6) 細胞のバンク化	14
(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	14
3 加工した細胞の特性解析	14
4 最終製品の形態、包装	15
5 製造方法の恒常性	15
6 製造方法の変更	15
第3 最終製品の品質管理	15
1 総論	15
2 最終製品の品質管理法	15
(1) 細胞数並びに生存率	15
(2) 確認試験	16
(3) 細胞の純度試験	16
(4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験	16
(5) 製造工程由来不純物試験	16
(6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験	16
(7) エンドトキシン試験	17
(8) ウイルス等の試験	17
(9) 効能試験	17
(10) 力価試験	17
(11) 力学的適合性試験	17
第3章 再生医療等製品の安定性	18

第4章 安全性試験	18
1 総論	18
2 安全性に関する試験	18
(1) 動物	18
(2) 動物数	18
(3) 投与経路	19
(4) 投与量及び群分け	19
(5) 投与回数及び投与期間	19
(6) 観察及び検査項目	19
第5章 薬理試験	19
1 総論	19
2 効力又は性能を裏付ける試験	20
第6章 体内動態	20
1 総論	20
2 体内分布	20
第7章 臨床試験を始めるにあたって	20
1 総論	20
2 臨床試験（治験実施計画書）	21
解説書	22

22 第1章 総則

23

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「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
32 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
33 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、組織の
34 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分離す
35 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、解凍等は
36 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として
37 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「原材料として用い
68 られる細胞・組織について、その生物学的構造・機能の特徴とは具体的にどのようなこと
69 か。」参照）

70 ②ドナーの選択基準、適格性

71 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、
72 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
73 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「ドナー動物と
74 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。」、Q3「動物衛生上ドナー候補
75 動物について感染の有無を検査すべき感染症とは何か。」、Q4「公衆衛生上感染の有無を
76 検査すべき感染症とは。」、Q5「同種他家製品の原材料（細胞・組織）を提供するドナー
77 動物として適切な動物とはどのような動物か。」、Q6「馬、牛等の食用動物に再生医療等
78 製品が適用された場合、食品としての安全性をどのように担保するのか。」参照）

79 ③ドナーの主要組織適合性抗原のタイプの特定

80 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
81 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「動
82 物における主要組織適合性の型別をする必要性とは。」参照）

84 (3) ドナーに関する記録

85 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
86 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。

88 (4) 細胞・組織の採取・保存・運搬

89 ①採取者及び採取診療施設等の適格性

90 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。

91 ②採取部位及び採取方法の妥当性

92 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
93 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、
94 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
95 すこと。

96 ③ドナーの飼い主に対する説明及び同意

97 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。

98 ④ドナーの飼い主の個人情報の保護

99 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。

100 ⑤ドナーの安全性確保のための試験検査

101 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
102 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
103 的に規定すること。（解説書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
104 合にどのような試験検査を行い、その結果に問題があった場合はどのように対処するの
105 か。」、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何らか
106 のトラブルが生じた場合はどのように対処するか。」参照）

107 ⑥保存方法及び取り違い防止策

108 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
109 の設定の妥当性について明らかにすること。また、取り違いを避けるための手段や手順等

110 について具体的に説明すること。

111 ⑦運搬方法

112 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
113 む。）を定め、その妥当性について明らかにすること。

114 ⑧記録の作成及び保管方法

115 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
116 明らかにすること。

117

118 2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質

119 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
120 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。

121 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、
122 「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
123 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
124 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。

125

126 (1) 細胞の培養を行う場合

127 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
128 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
129 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
130 と。

131 ②培地成分については、以下の点に留意すること。

132 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
133 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「培地に使用す
134 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ものとはどのよう
135 なものか。」、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
136 何か。」参照）

137 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
138 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
139 のもので、市販品等が一般的に使用されているDMEM、MCDB、HAM、RPMI のような培地は1
140 つのものと考えてよい。

141 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
142 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
143 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
144 がある。（解説書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
145 試験を実施するのか。」参照）

146 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
147 菌、ウイルス及び異常プリオンタンパク質等の混入・伝播を防止するとともに、最終製品
148 から可能な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
149 る場合でも無血清培養に用いる添加タンパク質との安全性を比較し、十分に除去されるこ
150 とが立証される場合には、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
151 性のある製品では可能な限り安全性に留意すること。

152 ア 血清等の由来を明確にすること。

153 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

154 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「使用する
155 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るための適切な
156 試験とはどのようなものか。」参照）

157 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
158 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
159 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
160 て行うこと。

161 エ 培養細胞でのウイルス感染のモニター、罹患動物レベルでのウイルス性疾患の発症に
162 対す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
163 部を保管すること。

164 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
165 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
166 質に過敏症の既往歴のある罹患動物の場合には、十分に注意すること。なお、抗生物質を
167 使用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
168 はない。

169 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
170 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。

171 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
172 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。

173 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
174 リスクの観点から安全性を確保すること。

175

176 (2) 非細胞成分と組み合わせる場合

177 ①細胞以外の原材料の品質及び安全性について

178 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
179 キャフォールド、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
180 性に関する知見について明らかにすること。（解説書Q14「細胞とともに最終製品の一部
181 を構成する細胞以外の原材料について、その品質及び安全性に関する知見はどの程度必要
182 か、また、必要な試験とは。」参照）

183 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
184 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
185 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。

186 ②目的とする細胞との相互作用について

187 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。

188 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
189 に悪影響を与えないこと。

190 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
191 考慮し、その影響を可能な範囲で評価すること。

192 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
193 質が損なわれないこと。

194 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

195 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、
196 安全性を確認すること。

197 ア 免疫隔離の程度

198 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
199 ウ 栄養成分及び排泄物の拡散（解説書Q15「排泄物とは？」参照）
200 エ 非細胞成分が適用部位周辺に及ぼす影響

201

202 (3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合

203 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。

204 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
205 法、管理方法及び更新方法等に関する情報

206 ②導入遺伝子の性質

207 ③目的遺伝子産物の構造、生物活性及び性質

208 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
209 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）

210 ⑤遺伝子導入構成体の構造や特性

211 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
212 管理方法

213 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
214 Q16「遺伝子導入細胞の製造方法の妥当性とは。」参照）

215 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
216 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、又は分
217 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、「ウイル
218 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、別途手続きが必要
219 となるので留意すること。（解説書Q17「どのような事例が遺伝子組換え生物等の使用等
220 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）（カルタヘナ法）の
221 対象となるか。」参照）

222

223 第2 製造工程

224 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
225 下の項目で検証し、品質の一定性を保持すること。

226

227 1 ロット構成の有無とロットの規定

228 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
229 の内容について規定しておくこと。（解説書Q18「ロットはどのように規定すべきか。」
230 参照）

231

232 2 製造方法

233 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とも
234 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こと。

235

236 (1) 受入検査

237 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
238 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Q19「原材料の受入検査とし
239 て、どのような検査項目を設定するのか。」参照）

240

241

242 (2) 細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去
243 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
244 の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
245 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
246 て明らかにすること。（解説書Q20「原材料となる細胞・組織について、細菌、真菌及び
247 ウイルス等の不活化・除去法としてどのような方法があるか。」、Q21「Q20で実施する試
248 験について、どのように評価するのか。」参照）

249
250 (3) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等
251 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
252 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
253 う場合には、その確認方法を設定すること。

254
255 (4) 培養工程
256 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
257 にすること。

258
259 (5) 株化細胞の樹立と使用
260 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
261 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。
262 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、
263 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
264 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。
265 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
266 て考察し、明らかにすること。（解説書Q22「継代数はどの様に規定すべきか。」、Q23
267 「株化細胞とは何か。」参照）

268
269 (6) 細胞のバンク化
270 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
271 ・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
272 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。
273 （解説書Q24「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。」参
274 照）

275
276 (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
277 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
278 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。

279
280 3 加工した細胞の特性解析
281 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
282 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
283 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
284 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
285 の変化がないことを示すこと。

286 4 最終製品の形態、包装

287 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。

288

289 5 製造方法の恒常性

290 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、
291 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
292 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
293 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
294 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
295 験を行うなど、無菌性が確保されることを確認すること。

296

297 6 製造方法の変更

298 開発途中で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
299 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。
300 （解説書Q25「開発途中で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
301 を示すには。」参照）

302

303 第3 最終製品の品質管理

304

305 1 総論

306 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
307 別罹患動物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
308 理のほか、中間製品の品質管理を適正に行うこと等が挙げられる。

309 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
310 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
311 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
312 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
313 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
314 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
315 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
316 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
317 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、
318 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。

319

320 2 最終製品の品質管理法

321 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
322 な規格及び試験方法を設定すること。

323 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
324 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
325 踏まえてそれぞれ適切な規格、試験方法を設定すること。

326

327 (1) 細胞数並びに生存率

328 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
329 ること。なお、少数の試験的検体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

330 良い。

331

332 (2) 確認試験

333 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
334 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
335 と。（解説書Q26「目的とする細胞の免疫学的指標としてどのようなものがあるか。」参
336 照）

337

338 (3) 細胞の純度試験

339 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
340 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
341 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
342 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Q27「最終製品の
343 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良いのか。」、
344 Q28「純度試験としてどのような試験法が応用可能か。」参照）

345

346 (4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験

347 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罹患動物に安全性上
348 の重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
349 定すること。なお、治験開始時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定
350 的な規格を設定することでも良い。

351

352 (5) 製造工程由来不純物試験

353 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
354 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、
355 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
356 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
357 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
358 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
359 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
360 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Q29「最終製品の製
361 造工程由来不純物の存在許容量を規定する方法とは。」参照）

362

363 (6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

364 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
365 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、罹患動物に適用
366 する前に無菌性（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
367 ラズ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、罹患動物への投与後に
368 しか得られない場合には、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
369 定しておくこと。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
370 工程の無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罹患
371 動物への適用例がある場合には、全例において試験により無菌性が確認されていること。
372 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
373 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、罹患動物への投与後に

374 しか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
375 合でも最終製品の無菌試験等は必ず行うこと。

376 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
377 に影響を及ぼさないよう処置すること。（解説書Q30「抗生物質を細胞培養系で使用した
378 場合、無菌試験に影響を及ぼさないための処置とは。」参照）

379

380 (7) エンドトキシン試験

381 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
382 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
383 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、
384 バリデーシヨ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
385 Q31「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
386 確認するにはどのような方法があるか。」参照）

387

388 (8) ウイルス等の試験

389 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
390 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
391 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
392 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
393 合には、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
394 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
395 定されていることが望ましい。（解説書Q32「最終製品の品質管理法(8)ウイルス等の試験
396 に指摘される「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」と
397 は。」、Q33「品質管理のウイルス試験において迅速に行える方法があるか。」参照）

398

399 (9) 効能試験

400 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
401 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
402 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Q34「最終
403 製品の効能を担保する試験とは。」参照）

404

405 (10) 力価試験

406 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
407 質である場合には、その目的としている必要な効果が発揮されることを示すために、当該
408 生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
409 物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
410 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
411 格を設定することでも良い。（解説書Q35「最終製品の力価を担保する試験とは。」参
412 照）

413

414 (11) 力学的適合性試験

415 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
416 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
417 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。

418 第3章 再生医療等製品の安定性

419

420 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
421 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
422 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
423 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
424 と。

425 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
426 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
427 使用するような場合はこの限りではない。

428 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
429 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Q36「最終製品の
430 保存や輸送に伴う安定性を確認する試験とは。」参照）

431

432

433 第4章 安全性試験

434

435 1 総論

436 製品あるいは同等のものを用いて、临床上の適用に関連する有用な安全情報を収集するこ
437 と。動物用医薬品の安全性試験については、既存のガイドラインに詳細が示されているの
438 で、動物細胞加工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
439 を応用することが望ましい。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
440 試験は、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
441 （平成26年農林水産省令第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
442 導入された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
443 性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）に従うこと。（解説書Q17「どのような事例
444 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に関する法律（平成15年
445 法律第97号）（カルタヘナ法）の対象となるか。」、Q37「動物用医薬品の安全性試験の既
446 存のガイドラインとは。」、Q38「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医
447 療機器の品質及び安全性の確保について（平成20年2月8日付け薬食発第0208003号）で求
448 められている、増腫瘍性の変化、腫瘍形成及びがん化の可能性についての考察を必要とし
449 ない理由は何か。」参照）

450

451 2 安全性に関する試験

452 （1）動物

453 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
454 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
455 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
456 物を用いること。

457

458 （2）動物数

459 各群について3頭以上を用いる。

460

461

462 (3) 投与経路
463 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
464 して差し支えない。

465 (4) 投与量及び群分け
466 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
467 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
468 は、臨床適用量の10倍程度を投与すること。(解説書Q39「安全性試験においてどのよう
469 な場合に高用量試験を実施するか。また高用量群への投与量が臨床適用量の10倍である理
470 由とは。」参照)

471 (5) 投与回数及び投与期間
472 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
473 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
474 与期間を短縮して差し支えない。(解説書Q40「安全性試験において、予定された投与回
475 数終了後、適当な間隔をおいてもう一度投与する理由とは。」参照)

476 (6) 観察及び検査項目

477 ①動物の観察と血液検査

478 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
479 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
480 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
481 こと。(解説書Q41「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
482 可能性について、どのように検討又は考察するか。」参照)

483 ②妊娠動物

484 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
485 いても投与群に準じて観察を行うこと。

486 ③その他

487 必要に応じて、製品の適用が罹患動物の正常な細胞・組織に影響を与える可能性及びウイ
488 ルスペ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
489 と。(解説書Q42「ウイルスペ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
490 てどのように検討又は考察するか。」参照)

491 第5章 薬理試験

492 1 総論

493 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
494 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
495 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
496 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
497 ずしも詳細な実験的検討は必要とされない。

- 506 2 効力又は性能を裏付ける試験
- 507 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
- 508 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
- 509 検討すること。
- 510 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、
- 511 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
- 512 すること。（解説書Q43「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
- 513 き法令とは。」参照）
- 514 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
- 515 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。飼い主の所有する罹患
- 516 動物を用いる場合は、臨床試験としての実施が必要な場合がある。（解説書Q44「薬理
- 517 試験における用量設定の根拠とは。」参照）

518

519

520 第6章 体内動態

521

522 1 総論

523 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

524 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。

525

526 2 体内分布

527 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

528 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

529 書Q43「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。」参

530 照）

531 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、技術的に可能で、か

532 つ、科学的合理性がある範囲で、その局在性を明らかにすること。（解説書Q45「製品を

533 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、どのようにしてその

534 局在を明らかにするか。」参照）

535

536

537 第7章 臨床試験を始めるにあたって

538

539 1 総論

540 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

541 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

542 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

543 （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Q43「異種

544 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。」、Q46「動物細

545 胞加工製品の特性に応じた適切な試験デザインとは。」、Q47「飼い主の所有する罹患動

546 物を用いるとき、臨床試験として実施が必要な場合とは。」、Q48「動物細胞加工製品の

547 臨床試験において設定すべきエンドポイントとは。」参照）

548

549

550 2 臨床試験（治験実施計画書）

551 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。

552 ①対象疾患

553 ②対象とする被験動物及び被験動物から除外すべき罹患動物の考え方

554 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

555 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

556 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
557 主への説明事項の案

558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601

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・機能の特徴とは具体的にどのようなことか。

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、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、その他適切な遺伝型又は表現型の指標のことである。

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。

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判断すること。

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。

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、再生医療等製品を介した伝播によりレシピエント動物（罹患動物）の生命へ重大な危害を及ぼす感染症（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ェックを、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要があることは言うまでもない。

Q4. 公衆衛生上感染の有無を検査すべき感染症とは。

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、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

602
603

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。

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	○	高	低	低	神経細胞		有	低	
犬	×	高～低	低	低	リンパ組織、上皮組織	終生免疫	有	低	
	×	子犬で高	中	低	リンパ組織、全身		有	低	
	×	高～低	低	低	血管内皮、全身		有	低	
	×	高	高	低	呼吸器上皮		有	低	
	×	子犬で高	高	高	全身、神経節、扁桃	○	無	中	
猫	×		低	高	リンパ組織	○	有	中	
	×		3～12%	高	リンパ組織	○	有	中	
	×	子猫で高	低	低	リンパ組織		有	低	
	×		20%(抗体)		リンパ組織・全身	○	無	中	
(細菌・寄生虫)									
犬	○	低	低	中	腎、泌尿器	○	有	低	有
	○	低	低	中	生殖器	○	無	低	有
猫	○	低			角・結膜上皮		有	低	有
犬・猫	○	子猫で高					無	低	有
馬の感染症									
(ウイルス)	○	高	低	低	神経細胞		有	低	

疾病名は日本獣医学会の「疾患名用語集」に準拠
*見た目上健康な動物の保菌・毒の頻度

604

605 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
606 どのような動物か。

607 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
608 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
609 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
610 集団からドナーを選択することが望ましい。
611

612
613 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
614 ように担保するのか。

615 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
616 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
617 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
618 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
619 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
620 るべきである。
621

622 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。

623 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
624 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
625 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。一般的に、
626 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、バイオアッセ
627 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ら
628 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。用いる
629 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が、
630 その場合妥当性を考察する必要があると考える。
631

632 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
633 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。

634 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
635 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
636 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
637 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
638 ある。
639

640 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
641 ルが生じた場合はどのように対処するか。

642 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
643 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で述べた試験検査を
644 しっかり実施すること肝要である。
645

646 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れ
647 たものとはどのようなものか。

648 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。

649 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
650 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
651 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。

652

653 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。

654 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。

655

656 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の
657 か。

658 A 細胞培養に使用する培地の最終製品に対する性能試験として、当該細胞あるいは類似
659 細胞の増殖性・分化能その他の生物学的特性等から選択する。

660

661 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す
662 るための適切な試験とはどのようなものか。

663 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
664 じて実施されたい。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た上で
665 利用されたい。なお、供給メーカーにおける検査証明がなされている場合には、その成績
666 書等で代用しても良い。

667

668 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、その品質及び
669 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。

670 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
671 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。
672 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局
673 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的
674 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）承認申請に必要な生
675 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と
676 の妥当性を示すこと。また、必ずしも試験を実施しなくても、文献からの知見、情報を合
677 理的に活用すること。

678

679 Q15. 排泄物とは？

680 A 細胞由来の目的外物質であって、ハザードとなりうるものである。

681

682 Q16. 遺伝子導入細胞の製造方法の妥当性とは。

683 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
684 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
685 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A
686 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）に準じて
687 妥当性を示すこと。

688 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
689 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。

690 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。
691 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
692 かにすること。

693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736

Q17. 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。

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。

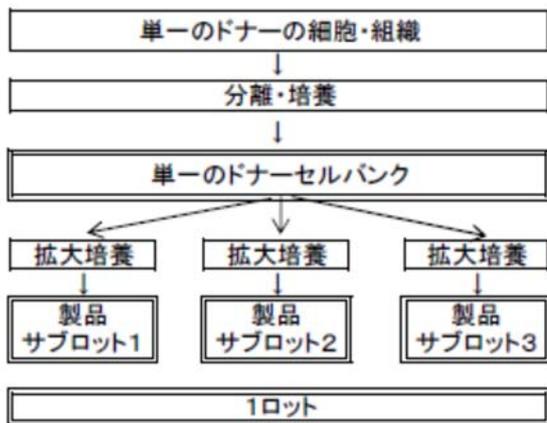
また、カルタヘナ法の対象にならない細胞等であっても、異種遺伝子を導入した細胞等を動物に接種するとその動物は接種された細胞が存在する間、あるいは導入した遺伝子が動物の細胞に取り込まれる場合は組換え動物として扱われ、カルタヘナ法の対象になる。またその遺伝子が配偶子に入り生まれた子は組換え動物である。これらに該当する動物はカルタヘナ法に規定されている拡散防止措置を執って第二種使用として飼育するか、拡散防止措置を執らずに飼育する場合は第一種使用規程の承認を受ける必要がある。

Q18. ロットはどのように規定すべきか。

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、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。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、必要とされる罹患動物への投与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ットの考え方として、以下のように規定すべきである。

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均質性を有するように製造された製品の一群をサブロットとし、一連の製造工程により製造された複数のサブロットを1つのロットとして規定することができる(例-1)。また、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(例-2)。

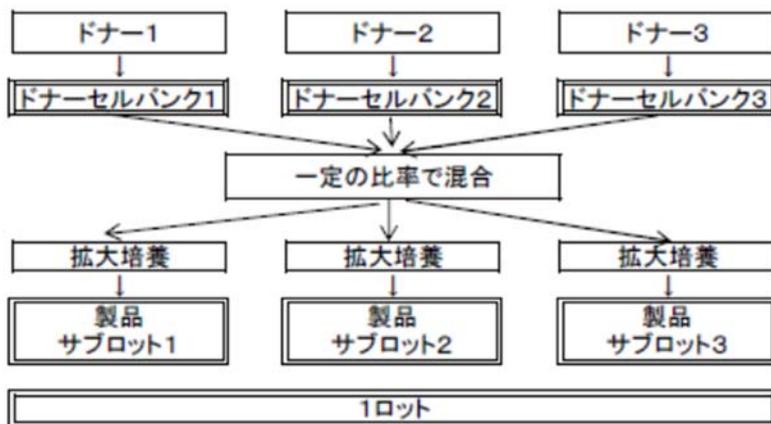
737 例-1



738

739

740 例-2



741

742

743 Q19. 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。

744 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
745 等がある。

746

747 Q20. 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
748 してどのような方法があるか。

749 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
750 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
751 限の抗生物質を使用する方法もある。

752

753 Q21. Q20で実施する試験について、どのように評価するのか。

754 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。

755 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
756 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
757 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。

758

759 Q22. 継代数はどの様に規定すべきか。

760 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。
761 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

762 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
763 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
764 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
765 （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る。
766

767 Q23. 株化細胞とは何か。

768 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
769 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
770 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。）
771

772 Q24. 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。

773 A 細胞加工製品の原料となる細胞のバンク化についてのガイドラインは現在存在しな
774 い。動物用生物学的製剤基準のシードロット規格にある株化細胞のマスターセルシードの
775 規格検査法は、ワクチンの製造に使用する培養細胞としての適性を測るために決められて
776 いる。このため、規格検査項目のうち、今回指針で述べている特性解析の項目と合致する
777 のは形態学的特徴のみであることから、動物用生物学的製剤基準の試験の適用は行わな
778 い。ただし、動物用生物学的製剤基準のシードロット規格の適用が適切であることが示せ
779 る場合は、これを適用することも可能である。
780

781 Q25. 開発途中で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
782 は。

783 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
784 （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
785 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
786 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。
787 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
788 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
789 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
790 要である。
791

792 Q26. 目的とする細胞の免疫学的指標としてどのようなものがあるか。

793 A 製品の有効性・安全性の指標となると開発者が判断したものをいれれば良い。例えば、
794 犬の間葉系幹細胞の場合、CD29、CD44、CD73、CD90 および CD105 等が幹細胞特異的な細胞
795 表面マーカーとして利用されていることが多い。しかし、実証試験では、その陽性率や陰
796 性率には、個体間や犬種間において大きくばらつくことがわかっている。ただし、目的と
797 する細胞を確認できる陽性率や陰性率を適切に規格設定することで細胞表面マーカーを免
798 疫学的指標として確認試験に利用できる場合もある。
799

800 Q27. 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
801 良いのか。

802 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
803 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
804 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
805 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

806 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
807 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
808 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
809 しい。

810

811 Q28. 純度試験としてどのような試験法が応用可能か。

812 A 目的以外の細胞として造腫瘍性細胞等が含まれる可能性がある細胞加工製品の場合に
813 は、*in vivo* 造腫瘍性試験、細胞増殖特性評価試験等が純度試験として応用できる。また、
814 目的細胞の細胞マーカーや混入が想定される目的以外の細胞の細胞表面マーカーがある場
815 合には、その評価が学術的に定まっていなくても試験に応用することは可能である。例え
816 ば、犬の間葉系幹細胞の場合、CD29、CD44、CD73、CD90 および CD105 等が幹細胞特異的な
817 細胞表面マーカーとして利用されていることが多い。しかし、実証試験では、その陽性率
818 や陰性率には、個体間や犬種間において大きくばらつくことがわかっている。ただし、目
819 的とする細胞を確認できる陽性率や陰性率を適切に規格設定することで細胞表面マーカー
820 を免疫学的指標として純度試験に利用できる場合もある。更に、目的細胞以外として死細
821 胞を想定する場合には、生存率試験も純度試験として応用可能である。その他に、細胞の
822 形態学的な評価も純度試験として応用可能である。

823

824 参考文献 1 : Hall M.N. et al. (2010) Vet Ther. 11(2): E1-14.

825

826 Q29. 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。

827 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
828 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
829 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
830 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
831 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
832 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
833 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
834 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
835 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。

836

837 Q30. 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
838 は。

839 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
840 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
841 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
842 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
843 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
844 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
845 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
846 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
847 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
848 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
849 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

850 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
851 (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
852 培地を用いて、直接法にて無菌試験を実施すべきである。

853

854 Q31. 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
855 確認するにはどのような方法があるか。

856 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
857 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
858 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
859 定することで、その妥当性を説明することが可能である。

860

861 Q32. 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
862 上のリスクが高いと考えられるウイルス等」とは。

863 A 動物福祉上のリスクとは再生医療等製品を介して罹患動物等の動物に健康被害を及ぼ
864 す恐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、
865 中間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
866 説書Q3、Q4参照)。

867 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
868 迷入ウイルス否定試験法等を参照する。

869

870 Q33. 品質管理のウイルス試験において迅速に行える方法があるか。

871 A 品質管理としてのウイルス試験には様々な方法があるが、そのうち高感度で迅速に病原
872 体を検出できる方法として「遺伝子検査法」がある。

873 特に、細胞加工製品において検査すべき病原体は、解説書 Q3 及び Q4 で回答されている
874 ように、再生医療等製品を介した伝播によりレシピエント動物(罹患動物)の生命へ重大
875 な危害をおよぼす感染症(病原体)、見た目上健康でドナー動物でも持続潜伏感染が考え
876 られる病原体、及び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
877 や飼育管理者、所有者などに健康被害が予想される人獣共通感染症に該当する病原体で
878 ある。

879 平成 28・29 年度動物用再生医療等製品の安全性試験等開発事業で実施した実証試験にお
880 いては、これらの条件を満たす病原体を選定し、それらを網羅的に迅速に検出する遺伝子
881 検査法を確立した。対象とした病原体は、表 2 に示した 27 種類である。これらの病原体を
882 網羅的に検出する遺伝子解析法(Real-time PCR 法)を図 1 に示す。

883 なお、DNA シーケンシング技術も進歩し、様々な次世代 DNA シーケンサーが開発されて、
884 感染する病原体全てを解析する方法としても応用できるようになった。目的に応じて、従
885 来の real time-PCR 法や DNA シーケンシング法を選択すれば良い。ただし、標準化されて
886 いない分析法を用いるときは、バリデーションが必要である。

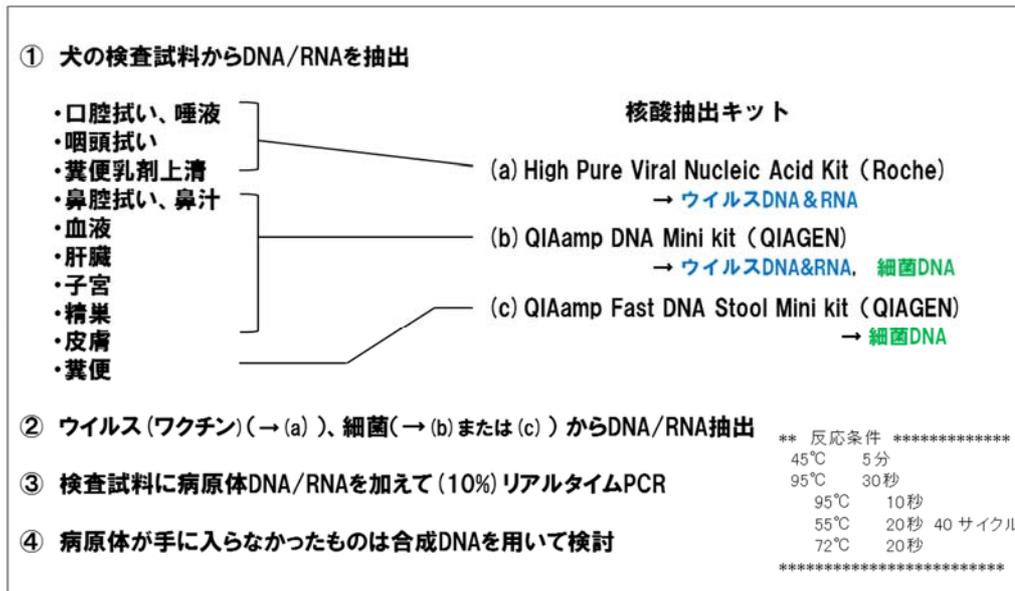
887

888

889

表2. 選択した病原体

No.	病原体の種類	核酸	1反応あたりの検出限界			プローブ配列 5'-3' (FAM/ZEN/ABkFQ, FAM/TAMRAなど)	プライマー配列 5'-3'
			種類	値	単位		
1	狂犬病ウイルス	(-)ssRNA	合成DNA	100	コピー	ACCGAACTTCAGATTCTTAGCTGGAACC	GATGTGTGCCAACTGGAGTA AGATGTTCAATCCGGGAGAAAG
2	犬ジステンパーウイルス	(-)ssRNA	ワクチン株	1	TCID50	ACCCAAGAGCCGGATACATAGTTTCAATGC	AGCTAGTTTCATCTTAAGTATGAAATT TTAACTCTCCAGAAAACATCATGC
3	犬パルボウイルス2型	(-)ssDNA	ワクチン株	0.1	TCID50	CAGGTGATGAATTTGCTACAGG	TGGAAGTAGTGGCACACCAA AAATGGTGTAAAGCCCAATG
4	犬アデノウイルス1型	dsDNA	合成DNA	100	コピー	TGTCTCTATGTCCAGAAAGGGCCC	TGTCAAGACTTCTGGGTCT CGCACACACAAGTGAAGTA
5	犬アデノウイルス2型	dsDNA	ワクチン株	0.1	TCID50	TGACCTTAGCAATGTGGCTGGTA	CTCTTCTATCCCGCTTTCTG CTCGGTCTGACTTTAGAGATT
6	犬パラインフルエンザウイルス	(-)ssRNA	ワクチン株	0.1	TCID50	AATCATTGAACCCACTTCTGCCGG	TGGATGCCGGATCATGTA TAGGGTTCGAAAGGATGGAAC
7	犬ヘルペスウイルス	dsDNA	合成DNA	100	コピー	TCTCTGGGGTCTTCACTCTATCAAAATGCG	ACAGAGTTGATGATAGAAAGGATG CTGGGTATTAAACTTTGAAAGGCTTTA
8	犬コロナウイルス	(+)ssRNA	ワクチン株	100	TCID50	ACCTCAATTTAGCTGGTGGTATGGCAATT	TTGATCGTTTTATAACGGTTCACAA AATGGCCATAAATGCCACATAAT
9	犬パピローマウイルス	dsDNA	合成DNA	10	コピー	AGCCGACGCCGCTCCTGCTGCT	GGAGGAAGCGGAGAAATTACC GCTGCTGGTTCGTAGTT
10	レプトスピラ	DNA	合成DNA	100	コピー	AAAGCCAGGCAAGCGCCG	AAGCAATTCGCCCTTGTGGTG GAACTCCCATTTACGCGATT
11	ブルセラ	DNA	合成DNA	1000 (非特異反応あり)	コピー	AAGCCAACACCCGGCCATTATGGT	GGCCTACCGCTCGCAAT GCTTGAAGCTTGGCGACGT
12	ボレリア	DNA	合成DNA	100	コピー	TGCTACAACCTCATCTGCTATTGATGACTTTTTATTG	AGCAAATTTAGGTGCTT CCAA GCAATCATTTGCCATTGCAGA
13	カンピロバクター	DNA	合成DNA	100	コピー	CATTTTGACGATTTTGGCTTGA	CTGCTAAACCATAGAAAATAAATTTCTCAC CTTTGAAGGTAATTTAGATATGGATAATCG
14	サルモネラ	DNA	細菌株	10	CFU	CGCTCAGACCTCTGGCAGTACCTTCCTC	GTTGAGGATGTTATTCGCAAAAGG GGAGGCTTCGGGTCAG
15	ボルデテラ	DNA	細菌株	100	CFU	ACCGGGACGCTAGGCCGC	AGGCTCCCAAGAGAGAAAGGCTT AAACCTGCCGTAATCCAGGC
16	パスツレラムルトシダ	DNA	細菌株	1	CFU	CGGCGCAACTGATTGGAAGTTATT	GGGCTGTGGTGTGCTTT CGGCAATAACAATAAGCTGAGTA
17(1)	結核菌群	DNA	合成DNA	1000	コピー	TGTCGACCTGGCAGGGTTCG	GGCTGTGGGTAGCAGACC CGGTCACGATGGCTTGC
17(2)	非定型抗酸菌(結核菌群含む)	DNA	合成DNA	100	コピー	CACGCGTAAACGGTGGTACTAG	GGGAGCGAACAGGATAGATAC CCAAGGAAGGAAACCCACA
18	コクシエラ	DNA	合成DNA	10	コピー	TCATCAAGGCCAACATGGTGGCCA	GATAGCCGATAAAGCATCAAC GCATTCGTATATCCGGCATC
19	バベシア	DNA	合成DNA	100	コピー	AATGCGTGCTACGTTGTACTTCCCAA	GCTCTTGGCTCATCATCTTTTC GTTCCATGTAGTCAAGCATC
20	ジアルジア	DNA	犬に感染する遺伝子型A、B、C、Dすべてを検出できる遺伝子領域はGC含量が高く、この反応系では検出できなかった。さらに検討を進める。				
21	ヘモプラズマ <i>Mycoplasma haemocanis</i>	DNA	合成DNA	10	コピー	TGTGTTGCAAAACCAGCGATGGT	GTGCTACAATGGGAAACACA TCCTATCCGAACTGAGACGAA
22	ヘモプラズマ <i>Candidatus Mycoplasma haematoparvum</i>	DNA	合成DNA	10	コピー	CTTCGGGAGCCCGCGC	GGAGAATAGCAATCCGAAAGG GCATTTACCCRACCAACAAC
23	アクネ菌	DNA	合成DNA	10	コピー	AGGTTGTCCGGATTTATTGGGCG	GCGTGAGTGACGGTAATGGTA TTCCGACGCGATCAACCA
24	トキソプラズマ	DNA	合成DNA	10	コピー	AGCACTCTTGGTCTGTCAAGTTGT	GCCTCATGGTCTGCAATAA GTCATTTGATGGGTCCTTCC
25	ネオスポラ	DNA	合成DNA	100	コピー	TCACGTTGAAATCAGCCTGCGTCA	GGGATACGTTGTTGGTTAG CACAGAACACTGAACTCTGGATAAG
26	毒素原性大腸菌(ETEC)	DNA	細菌株	1.3	CFU	ATTTTAACTAAAACCAAGCGCCGGCA	GCTATTAGTGGTATGGCACTGTAG TTTGTTTGGCTAGGCAGTCATTA
27	リステリア	DNA	合成DNA	10	コピー	CGCCTGCAAGTCTCAAGAGCGCA	CATGGCACCACCGCATCT ATCCGCGTGTTCCTTTTCGA



※ 今回は、これまで当研究室で行っていた方法を参考に抽出キットを選定したが、今後、糞便以外の検体からの抽出には QIAamp DNA Mini Kit に統一できると考えられる。

図 1. 実証試験の材料と方法

891

892

893

894

895

896

897

898

899

900

901

902

903

904

905

906

907

908

909

910

911

912

913

914

915

916

917

918

919

Q34. 最終製品の効能を担保する試験とは。

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。

Q35. 最終製品の力価を担保する試験とは。

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。

Q36. 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。

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、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。

Q37. 動物用医薬品の安全性試験の既存のガイドラインとは。

A ①動物用医薬品のための安全性試験法ガイドライン、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)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:動物用医薬品等の承認申請資料のためのガイドライン等の10)を参考にされたい。

Q38. 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(平成20年2月8日付け薬食発第0208003号)で求められている、増腫瘍性の変化、腫瘍形成及びがん化の可能性についての考察を必要としない理由は何か。

A 動物細胞加工製品の安全性試験は、主に臨床的症状、血液学的検査、血液生化学的検

920 査、必要に応じて病理学的検査等から総合的に安全性を評価しており、これらの検査にお
921 いても腫瘍形成やがん化の可能性が考察できる。さらに安全性試験以外の試験項目で、発
922 がん性の可能性が高い株化細胞での検査実施や発がん性に関わるウイルスの迷入否定試験
923 を実施することから、本指針全体で十分カバーできると考える。

924

925 Q39. 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。また高用量群への
926 投与量が臨床適用量の10倍である理由とは。

927 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
928 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
929 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
930 性を考慮してその用量を設定すること。

931

932 Q40. 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
933 与する理由とは。

934 A 当該製品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
935 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
936 与である製品では、もう一度投与する必要はない。

937 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
938 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、同ドナーから新たに
939 製造した製品を投与に使用すること。

940

941 Q41. 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
942 て、どのように検討又は考察するか。

943 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
944 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
945 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
946 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
947 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
948 る。

949

950 Q42. 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
951 検討又は考察するか。

952 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
953 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
954 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
955 など）（感度100コピー/μgDNA以上）にてウイルスの遺伝子検出を実施する。遺伝子が検
956 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
957 など）を実施する。

958

959 Q43. 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。

960 A 異種遺伝子を導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
961 る間、あるいは導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
962 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
963 なる。

- 964 Q44. 薬理試験における用量設定の根拠とは。
- 965 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
- 966 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、
- 967 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
- 968 してもよい。
- 969
- 970 Q45. 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
- 971 うにしてその局在を明らかにするか。
- 972 A 本項で明らかにすべき局在については、技術的に可能であってかつ科学的に合理的な
- 973 範囲で当該細胞が所望の部位に到達していることを示すと共に、有害事象の発生が想定で
- 974 きる部位に集積していないことを示す。具体的には、例えば標識細胞などを用いて目的組
- 975 織への到達程度（局在化の程度）を実測定すると共に、機能発現の程度（治療効果）など
- 976 を指標に当該細胞の目的組織への到達程度を考察することが望ましい。
- 977
- 978 Q46. 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。
- 979 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
- 980 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
- 981 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
- 982 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
- 983 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
- 984 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。
- 985
- 986 Q47. 飼い主の所有する罹患動物を用いるとき、臨床試験として実施が必要な場合とは。
- 987 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
- 988 一環として用法用量設定試験を実施することになる。
- 989 ・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
- 990 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。
- 991
- 992 Q48. 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。
- 993 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。

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（案）及び解説書（案）

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。

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、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、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・バイ・ケースで柔軟に対応することが必要である。

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、本指針に沿って充実整備されることを前提としている。

しかしながら、当該製品の由来、対象疾患、対象罹患動物、適用部位、適用方法及び加工方法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でないことも少なくないので、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	39
第1 目的	39
第2 定義	39
第2章 製造方法	39
第1 原材料及び製造関連物質	39
1 目的とする細胞・組織	39
(1) 原材料となる細胞・組織の特性と適格性	39
(2) ドナーに関する記録	40
(3) 細胞・組織の採取・保存・運搬	40
2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質	40
(1) 細胞の培養を行う場合	41
(2) 非細胞成分と組み合わせる場合	42
(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合	42
第2 製造工程	43
1 ロット構成の有無とロットの規定	43
2 製造方法	43
(1) 受入検査	43
(2) 細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去	43
(3) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等	43
(4) 培養工程	43
(5) 株化細胞の樹立と使用	44
(6) 細胞のバンク化	44
(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	44
3 加工した細胞の特性解析	44
4 最終製品の形態、包装	44
5 製造方法の恒常性	44
6 製造方法の変更	44
第3 最終製品の品質管理	45
1 総論	45
2 最終製品の品質管理法	45
(1) 細胞数並びに生存率	45
(2) 確認試験	45
(3) 細胞の純度試験	45
(4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験	46
(5) 製造工程由来不純物試験	46
(6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験	46
(7) エンドトキシン試験	46
(8) ウイルス等の試験	46
(9) 効能試験	47
(10) 力価試験	47
(11) 力学的適合性試験	47
第3章 再生医療等製品の安定性	47

第4章 安全性試験	48
1 総論	48
2 安全性に関する試験	48
(1) 動物	48
(2) 動物数	48
(3) 投与経路	48
(4) 投与量及び群分け	48
(5) 投与回数及び投与期間	48
(6) 観察及び検査項目	49
第5章 薬理試験	49
1 総論	49
2 効力又は性能を裏付ける試験	49
第6章 体内動態	50
1 総論	50
2 体内分布	50
第7章 臨床試験を始めるにあたって	50
1 総論	50
2 臨床試験（治験実施計画書）	50
解説書	51

21 第1章 総則

22 第1目的

23 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
24 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「本指針と「動物細
25 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」の二つの指針があるが、そ
26 の違いから特に留意する点は何か。」参照）

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「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
32 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
33 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、組織の
34 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分離す
35 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、解凍等は
36 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として
37 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「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。
48

49 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
50 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。
51

52
53 第2章 製造方法

54
55 第1原材料及び製造関連物質

56 1目的とする細胞・組織

57 (1)原材料となる細胞・組織の特性と適格性

58 ①生物学的構造・機能の特徴と選択理由

59 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
60 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「原材料として用い
61 られる細胞・組織について、その生物学的構造・機能の特徴とは具体的にどのようなこと
62 か。」参照）

63 ②ドナーの感染症に対する留意点

64 罹患動物、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

65 介し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
66 妥当性を明らかにすること。（解説書Q3「自己由来細胞加工製品の適用対象となる罹患動
67 物について留意すべき感染症の影響とは何か?」、Q4「ドナー動物について公衆衛生上感
68 染の有無を検査すべき感染症とは?」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
86 け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
87 体的に規定すること。（解説書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
88 合にどのような試験検査を行い、その結果に問題があった場合はどのように対処するの
89 か。」、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
90 のトラブルが生じた場合はどのように対処するか。」参照）

91 ⑥保存方法及び取り違い防止策

92 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
93 の設定の妥当性について明らかにすること。また、取り違いを避けるための手段や手順等
94 について具体的に説明すること。

95 ⑦運搬方法

96 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。）
97 を定め、その妥当性について明らかにすること。

98 ⑧記録の作成及び保管方法

99 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
100 明らかにすること。

101

102 2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質

103 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
104 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。

105 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、
106 「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
107 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
108 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。

109 (1) 細胞の培養を行う場合

110 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
111 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
112 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。

113 ②培地成分については、以下の点に留意すること。

114 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
115 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「培地に使用する
116 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ものとはどのような
117 ものか。」、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。」
118 参照）

119 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
120 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
121 のもので、市販品等が一般的に使用されているDMEM、MCDB、HAM、RPMI のような培地は1
122 つのものと考えてよい。

123 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
124 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、
125 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
126 る。（解説書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
127 実施するのか。」参照）

128 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、
129 ウイルス及び異常プリオンタンパク質等の混入・伝播を防止するとともに、最終製品から
130 可能な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
131 合でも無血清培養に用いる添加タンパク質との安全性を比較し、十分に除去されることが
132 立証される場合には、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
133 ある製品では可能な限り安全性に留意すること。

134 ア 血清等の由来を明確にすること。

135 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
136 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「使用する血
137 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るための適切な試
138 験とはどのようなものか。」参照）

139 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
140 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
141 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
142 て行うこと。

143 エ 培養細胞でのウイルス感染のモニター、罹患動物レベルでのウイルス性疾患の発症に
144 対す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
145 部を保管すること。

146 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
147 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
148 質に過敏症の既往歴のある罹患動物の場合には、十分に注意すること。なお、抗生物質を
149 使用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
150 はない。

151 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
152 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。

153 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、
154 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。

155 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
156 リスクの観点から安全性を確保すること。

157

158 (2) 非細胞成分と組み合わせる場合

159 ①細胞以外の原材料の品質及び安全性について

160 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
161 キャフォールド、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
162 性に関する知見について明らかにすること。（解説書Q11「細胞とともに最終製品の一部を
163 構成する細胞以外の原材料について、その品質及び安全性に関する知見はどの程度必要か、
164 また、必要な試験とは。」参照）

165 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
166 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
167 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。

168 ②目的とする細胞との相互作用について

169 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。

170 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
171 に悪影響を与えないこと。

172 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
173 考慮し、その影響を可能な範囲で評価すること。

174 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
175 質が損なわれないこと。

176 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

177 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、
178 安全性を確認すること。

179 ア 免疫隔離の程度

180 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

181 ウ 栄養成分及び排泄物の拡散（解説書Q12「排泄物とは？」参照）

182 エ 非細胞成分が適用部位周辺に及ぼす影響

183

184 (3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合

185 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。

186 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、
187 管理方法及び更新方法等に関する情報

188 ②導入遺伝子の性質

189 ③目的遺伝子産物の構造、生物活性及び性質

190 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
191 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）

192 ⑤遺伝子導入構成体の構造や特性

193 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
194 管理方法

195 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
196 Q13「遺伝子導入細胞の製造方法の妥当性とは。」参照）

197 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
198 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
199 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」
200 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
201 なるので留意すること。(解説書Q14「どのような事例が遺伝子組換え生物等の使用等の規
202 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) (カルタヘナ法)の対象
203 となるか。」参照)

204

205 第2 製造工程

206 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
207 下の項目で検証し、品質の一定性を保持すること。

208

209 1 ロット構成の有無とロットの規定

210 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
211 の内容について規定しておくこと。(解説書Q15「ロットはどのように規定すべきか。」参
212 照)

213

214 2 製造方法

215 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とともに、
216 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こと。

217

218 (1) 受入検査

219 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
220 査の項目と各項目の判定基準を設定すること。(解説書Q16「原材料の受入検査として、ど
221 のような検査項目を設定するのか。」参照)

222

223 (2) 細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去

224 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
225 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
226 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
227 らかにすること。(解説書Q17「原材料となる細胞・組織について、細菌、真菌及びウイル
228 ス等の不活化・除去法としてどのような方法があるか。」、Q18「Q17で実施する試験につ
229 いて、どのように評価するのか。」参照)

230

231 (3) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等

232 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、
233 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
234 合には、その確認方法を設定すること。

235

236 (4) 培養工程

237 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
238 にすること。

239

240

241 (5) 株化細胞の樹立と使用
242 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
243 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。（解説書Q19「株化細胞
244 とは何か。」参照）
245 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、
246 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
247 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。（解説書Q20「継代数はどの様
248 に規定すべきか。」参照）
249 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
250 て考察し、明らかにすること。

251
252 (6) 細胞のバンク化
253 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
254 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
255 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。
256 （解説書Q21「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。」参照）

257
258 (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
259 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
260 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。

261
262 3 加工した細胞の特性解析
263 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
264 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
265 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
266 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
267 変化がないことを示すこと。

268
269 4 最終製品の形態、包装
270 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。

271
272 5 製造方法の恒常性
273 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、
274 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
275 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
276 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
277 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
278 験を行うなど、無菌性が確保されることを確認すること。

279
280 6 製造方法の変更
281 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
282 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。
283 （解説書Q22「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
284 示すには。」参照）

285 第3 最終製品の品質管理

286

287 1 総論

288 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
289 別罹患動物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
290 理のほか、中間製品の品質管理を適正に行うこと等が挙げられる。

291 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
292 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
293 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
294 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
295 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
296 格及び試験方法を設定し、その根拠を示すこと。

297 なお、無菌性やマイコプラズマの否定など必須なものを除き、治験後に臨床試験成績と品
298 質の関係を論ずるために必要な品質特性については、やむを得ない場合は少数の試験的検
299 体の実測値をもとにその変動をしかるべき範囲内に設定する暫定的な規格及び試験方法を
300 設定することで差し支えない。ただし、規格及び試験方法を含む品質管理法は治験の進行
301 とともに充実・整備を図ること。

302

303 2 最終製品の品質管理法

304 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
305 な規格及び試験方法を設定すること。

306 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
307 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
308 踏まえてそれぞれ適切な規格、試験方法を設定すること。

309

310 (1) 細胞数並びに生存率

311 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
312 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
313 規格を設定することでも良い。

314

315 (2) 確認試験

316 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
317 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。
318 (解説書Q23「目的とする細胞の免疫学的指標としてどのようなものがあるか。」参照)

319

320 (3) 細胞の純度試験

321 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
322 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、
323 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
324 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Q24「最終製品の品質管
325 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良いのか。」、Q25「純度
326 試験としてどのような試験法が応用可能か。」参照)

327

328

329 (4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験
330 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罹患動物に安全性上
331 の重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
332 定すること。なお、治験開始時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定
333 的な規格を設定することでも良い。

334
335 (5) 製造工程由来不純物試験
336 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
337 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、
338 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
339 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
340 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
341 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
342 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
343 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「最終製品の製造
344 工程由来不純物の存在許容量を規定する方法とは。」参照）

345
346 (6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験
347 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
348 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、罹患動物に適用
349 する前に無菌性（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
350 ラズ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、罹患動物への投与後にし
351 か得られない場合には、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
352 しておくこと。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
353 程の無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罹患動
354 物への適用例がある場合には、全例において試験により無菌性が確認されていること。
355 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
356 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、罹患動物への投与後に
357 しか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
358 合でも最終製品の無菌試験等は必ず行うこと。
359 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
360 に影響を及ぼさないよう処置すること。（解説書Q27「抗生物質を細胞培養系で使用した場
361 合、無菌試験に影響を及ぼさないための処置とは。」参照）

362
363 (7) エンドトキシン試験
364 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、
365 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
366 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
367 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Q28「最
368 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確認す
369 るにはどのような方法があるか。」参照）

370
371 (8) ウイルス等の試験
372 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

373 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
374 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
375 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。
376 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
377 が望ましい。（解説書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「公
378 衆衛生上のリスクが高いと考えられるウイルス等」とは。」、Q30「品質管理のウイルス試
379 験において迅速に行える方法があるか。」参照）

380

381 (9) 効能試験

382 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
383 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
384 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Q31「最終製
385 品の効能を担保する試験とは。」参照）

386

387 (10) 力価試験

388 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
389 質である場合には、その目的としている必要な効果が発揮されることを示すために、当該
390 生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
391 物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
392 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
393 格を設定することでも良い。（解説書Q32「最終製品の力価を担保する試験とは。」参照）

394

395 (11) 力学的適合性試験

396 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
397 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
398 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。

399

400

401 第3章 再生医療等製品の安定性

402

403 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
404 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
405 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
406 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。
407 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
408 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
409 使用するような場合はこの限りではない。

410 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
411 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「最終製品の保
412 存や輸送に伴う安定性を確認する試験とは。」参照）

413

414

415

416

417 第4章 安全性試験

418

419 1. 総論

420 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
421 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
422 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
423 不純物等については、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
424 すること。

425 製品あるいは同等のものを用いて、臨床上の適用に関連する有用な安全情報を収集するこ
426 と。動物用医薬品の安全性試験については、既存のガイドラインに詳細が示されているの
427 で、動物細胞加工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
428 を参考にすることが望ましい。ここでは対象動物を用いた標準的な試験法を示す。なお、
429 動物を用いる本試験は、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
430 に関する省令（平成26年農林水産省令第60号）に従って実施しなければならない。また、
431 異種遺伝子が導入された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
432 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）に従うこと。（解説書Q14「ど
433 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に関する法
434 律（平成15年法律第97号）（カルタヘナ法）の対象となるか。」、Q34「動物用医薬品の安
435 全性試験の既存のガイドラインとは。」、Q35「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医
436 薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について（平成20年2月8日付け薬食発第0208003
437 号）で求められている、増腫瘍性の変化、腫瘍形成及びがん化の可能性についての考察を
438 必要としない理由は何か。」参照）

439

440 2 安全性に関する試験

441 (1) 動物

442 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
443 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
444 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
445 を用いること。（解説書Q36「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
446 を使用するのか。」参照）

447

448 (2) 動物数

449 各群について3頭以上を用いる。

450

451 (3) 投与経路

452 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
453 して差し支えない。

454

455 (4) 投与量及び群分け

456 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
457 がある場合は、その最も多い量を投与する。

458

459 (5) 投与回数及び投与期間

460 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、同一製

461 品で再度治療する場合には、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
462 いる投与期間が長期の場合は、投与期間を短縮して差し支えない。（解説書Q37「安全性試
463 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与する理由とは。」
464 参照）

466 （6）観察及び検査項目

467 ①動物の観察と血液検査

468 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
469 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
470 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
471 こと。（解説書Q38「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
472 能性について、どのように検討又は考察するか。」、Q39「動物の観察及び血液検査におい
473 て留意すべき点は。」参照）

474 ②妊娠動物

475 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
476 いても投与群に準じて観察を行うこと。

477 ③その他

478 必要に応じて、製品の適用が罹患動物の正常な細胞・組織に影響を与える可能性及びウイ
479 ルス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
480 と。（解説書Q40「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
481 どのように検討又は考察するか。」参照）

482

483

484 第5章 薬理試験

485

486 1 総論

487 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
488 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
489 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
490 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
491 ずしも詳細な実験的検討は必要とされない。

492

493 2 効力又は性能を裏付ける試験

494 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、
495 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
496 すること。

497 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、
498 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
499 すること。（解説書Q41「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
500 法令とは。」参照）

501 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
502 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。飼い主の所有する罹
503 患動物を用いる場合は、臨床試験としての実施が必要な場合がある。（解説書Q42「薬理試
504 験における用量設定の根拠とは。」参照）

505 第6章 体内動態

506

507 1 総論

508 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
509 報を得るために既の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。

510

511 2 体内分布

512 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
513 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
514 書Q41「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。」参照）

515 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、技術的に可能で、かつ、
516 科学的合理性がある範囲で、その局在性を明らかにすること。（解説書Q43「製品を構成す
517 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、どのようにしてその局在を
518 明らかにするか。」参照）

519

520

521 第7章 臨床試験を始めるにあたって

522

523 1 総論

524 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
525 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
526 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
527 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Q41「異種遺伝子
528 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。」、Q44「動物細胞加工製
529 品の特性に応じた適切な試験デザインとは。」、Q45「飼い主の所有する患畜罹患動物を用
530 いるとき、臨床試験として実施が必要な場合とは。」、Q46「動物用再生医療等製品動物細
531 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。」参照）

532

533 2 臨床試験（治験実施計画書）

534 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。

535 ①対象疾患

536 ②対象とする被験動物及び被験動物から除外すべき罹患動物の考え方

537 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

538 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

539 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
540 主への説明事項の案

541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576

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」の二つの指針があるが、その違いから特に留意する点は何か。

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慮することは同種由来と同様である。

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。

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・機能の特徴とは具体的にどのようなことか。

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、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標のことである。

Q3. 自己由来細胞加工製品の適用対象となる罹患動物について留意すべき感染症の影響とは何か？

A 動物細胞加工製品（自己由来）の製造に当たっては、治療対象である罹患動物（レシピエント）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）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ク等に留意する必要がある。（表 1、Q4 参照）

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？

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、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。一方、海外の動物を国内で治療する場合には、当該国での疫学情報、輸入時の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討すること。

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	検査の要否	治療
犬・猫	○	高	低	低	神経細胞		有	低	
犬	×	高～低	低	低	リンパ組織、上皮組織	終生免疫	有	低	
	×	子犬で高	中	低	リンパ組織、全身		有	低	
	×	高～低	低	低	血管内皮、全身		有	低	
	×	子犬で高	高	低	呼吸器上皮		有	低	
	×	子犬で高	高	高	全身、神経節、扁桃	○	無	中	
猫	×		低	高	リンパ組織	○	有	中	
	×		3～12%	高	リンパ組織	○	有	中	
	×	子猫で高	低	低	リンパ組織		有	低	
	×		20%(抗体)		リンパ組織・全身	○	無	中	
(細菌・寄生虫)									
犬	○	低	低	中	腎・泌尿器	○	有	低	有
	○	低	低	中	生殖器	○	無	低	有
猫	○	低			角・結膜上皮		有	低	有
犬・猫	○	子猫で高					無	低	有
馬の感染症									
(ウイルス) 日本脳炎	○	高	低	低	神経細胞		有	低	

疾病名は日本獣医学会の「疾患名用語集」に準拠

*見た目上健康な動物の保菌・毒の頻度

578 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
579 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。

580 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安
581 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、その状態の確認
582 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り、
583 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ある。
584 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を払う
585 必要がある。

586

587 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は何らかのトラブ
588 ルが生じた場合はどのように対処するか。

589 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同
590 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し
591 っかり実施することが肝要である。

592

593 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
594 ものとはどのようなものか。

595 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。
596 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・
597 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
598 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。

599

600 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。

601 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。

602

603 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。

604 A 細胞培養に使用する培地の最終製品に対する性能試験として、当該細胞あるいは類似細
605 胞の増殖性・分化能その他の生物学的特性等から選択する。

606

607 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
608 るための適切な試験とはどのようなものか。

609 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
610 じて実施されたい。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た上で
611 利用されたい。なお、供給メーカーにおける検査証明がなされている場合には、その成績
612 書等で代用しても良い。

613

614 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
615 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。

616 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点
617 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。
618 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
619 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物
620 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）承認申請に必要
621 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る

622 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ても、文献からの知見、情報
623 を合理的に活用すること。

624

625 Q12. 排泄物とは？

626 A 細胞由来の目的外物質であって、ハザードとなりうるものである。

627

628 Q13. 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れ
630 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添
631 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
633 じ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と。

637 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
638 すること。

639

640 Q14. 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に
641 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る、
643 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生育
644 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ナ法
645 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子組
646 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合、
647 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、異種遺伝子を導入した細胞等を
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、あるいは導入した遺伝子が動
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。

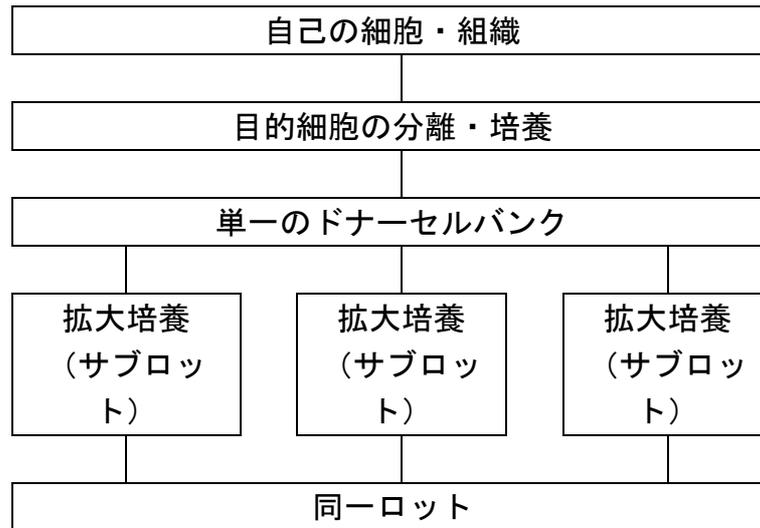
654

655 Q15. ロットはどのように規定すべきか。

656 A 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
657 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
658 れた場合には、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
659 とえば、自己の細胞・組織から均質なドナーセルバンクを作製した場合には、ドナーセル
660 バンクから同一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サブロッ
661 トとし、一連の製造工程により製造された複数のサブロットを1つのロットとして規定す
662 ることができる(例)。但し、自己の細胞・組織から複数回培養し、培養ごとに細胞加工製
663 品を製造する場合には、培養ごとの製品は別ロットとして品質管理しなければならない。

664

665



667

668

669 Q16. 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。

670 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等
671 がある。

672

673 Q17. 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
674 してどのような方法があるか。

675 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殺
676 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限
677 の抗生物質を使用する方法もある。

678

679 Q18. Q17 で実施する試験について、どのように評価するのか。

680 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。

681 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
682 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
683 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。

684

685 Q19. 株化細胞とは何か。

686 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あ
687 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で
688 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。）

689

690 Q20. 継代数はどのように規定すべきか。

691 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。細
692 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き
693 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）、継代時の希釈
694 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）及び
695 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
696 ～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。

697

698 Q21. 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。
699 細胞加工製品の原料となる細胞のバンク化についてのガイドラインは現在存在しない。動
700 物用生物学的製剤基準のシードロット規格にある株化細胞のマスターセルシードの規格検
701 査法は、ワクチンの製造に使用する培養細胞としての適性を測るために決められている。
702 このため、規格検査項目のうち、今回指針で述べている特性解析の項目と合致するのは形
703 態学的特徴のみであることから、動物用生物学的製剤基準の試験の適用は行わない。ただ
704 し、動物用生物学的製剤基準のシードロット規格の適用が適切であることが示せる場合は、
705 これを適用することも可能である。
706

707 Q22. 開発途中で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
708 は。

709 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(リ
710 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直接試験を実施して
711 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につ
712 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。さら
713 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主に
714 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全性
715 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要で
716 ある。
717

718 Q23. 目的とする細胞の免疫学的指標としてどのようなものがあるか。

719 A 製品の有効性・安全性の指標となると開発者が判断したものをいけば良い。例えば、
720 犬の間葉系幹細胞の場合、CD29、CD44、CD73、CD90 および CD105 等が幹細胞特異的な細胞
721 表面マーカーとして利用されていることが多い。しかし、実証試験では、その陽性率や陰
722 性率には、個体間や犬種間において大きくばらつくことがわかっている。ただし、目的と
723 する細胞を確認できる陽性率や陰性率を適切に規格設定することで細胞表面マーカーを免
724 疫学的指標として確認試験に利用できる場合もある。
725

726 Q24. 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
727 良いのか。

728 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、必然的に
729 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て
730 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さ
731 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れ
732 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、
733 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
734 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。
735

736 Q25. 純度試験としてどのような試験法が応用可能か。

737 A 目的以外の細胞として造腫瘍性細胞等が含まれる可能性がある細胞加工製品の場合には
738 は、*in vivo* 造腫瘍性試験、細胞増殖特性評価試験等が純度試験として応用できる。また、
739 目的細胞の細胞マーカーや混入が想定される目的以外の細胞の細胞表面マーカーがある場
740 合には、その評価が学術的に定まっていなくても試験に応用することは可能である。例え
741 ば、犬の間葉系幹細胞の場合、CD29、CD44、CD73、CD90 および CD105 等が幹細胞特異的な

742 細胞表面マーカーとして利用されていることが多い。しかし、実証試験では、その陽性率
743 や陰性率には、個体間や犬種間において大きくばらつくことがわかっている。ただし、目
744 的とする細胞を確認できる陽性率や陰性率を適切に規格設定することで細胞表面マーカー
745 を免疫学的指標として純度試験に利用できる場合もある。更に、目的細胞以外として死細胞
746 を想定する場合には、生存率試験も純度試験として応用可能である。その他に、細胞の
747 形態学的な評価も純度試験として応用可能である。
748

749 参考文献 1 : Hall M.N. et al. (2010) Vet Ther. 11(2): E1-14.
750

751 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。

752 A 製造工程由来不純物として、培養に用いた血清・抗生物質等を含む培地成分や加工
753 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分
754 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つ
755 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す
756 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、最大
757 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、不純物のうちの
758 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か、
759 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証し
760 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。
761

762 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と
763 は。

764 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規
765 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験
766 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生
767 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ブ
768 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、メンブランフ
769 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で
770 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に
771 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さ
772 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す
773 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
774 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試
775 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（偽
776 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培地
777 を用いて、直接法にて無菌試験を実施すべきである。
778

779 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
780 確認するにはどのような方法があるか。

781 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、予備試験として規定
782 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、工程管理試験の
783 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定
784 することで、その妥当性を説明することが可能である。
785

786 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「公衆衛生上のリスクが高
787 いと考えられるウイルス等」とは。

788 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に
789 健康被害が及ぶ恐れのあるものをいう。(解説書 Q3、Q4 参照)

790 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
791 迷入ウイルス否定試験法等を参照する。

792

793 Q30. 品質管理のウイルス試験において迅速に行える方法があるか。

794 A 品質管理としてのウイルス試験には様々な方法があるが、そのうち高感度で迅速に病原
795 体を検出できる方法として「遺伝子検査法」がある。

796 特に、細胞加工製品において検査すべき病原体は、解説書 Q3 及び Q4 で回答されている
797 ように、再生医療等製品を介した伝播によりレシピエント動物(罹患動物)の生命へ重大
798 な危害をおよぼす感染症(病原体)、見た目上健康でドナー動物でも持続潜伏感染が考え
799 られる病原体、及び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
800 者や飼育管理者、所有者などに健康被害が予想される人獣共通感染症に該当する病原体
801 である。

802 平成 28・29 年度動物用再生医療等製品の安全性試験等開発事業で実施した実証試験にお
803 いては、これらの条件を満たす病原体を選定し、それらを網羅的に迅速に検出する遺伝子
804 検査法を確立した。対象とした病原体は、表 2 に示した 27 種類である。これらの病原体を
805 網羅的に検出する遺伝子解析法(Real-time PCR 法)を図 1 に示す。

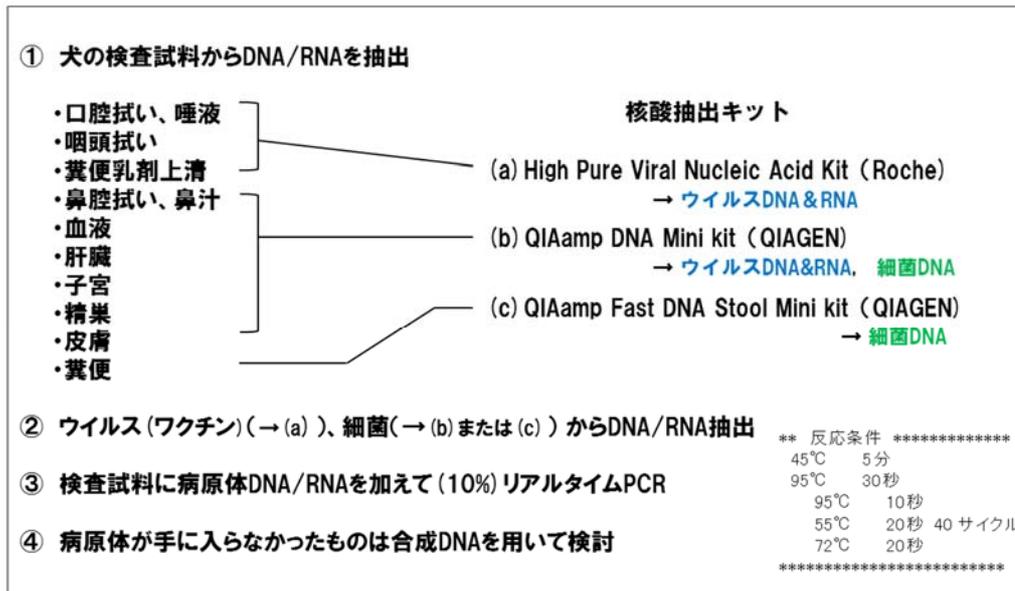
806 なお、DNA シーケンシング技術も進歩し、様々な次世代 DNA シーケンサーが開発されて、
807 感染する病原体全てを解析する方法としても応用できるようになった。目的に応じて、従
808 来の real time-PCR 法や DNA シーケンシング法を選択すれば良い。ただし、標準化されて
809 いない分析法を用いるときは、バリデーションが必要である。

810

811

表 2. 選択した病原体

No.	病原体の種類	核酸	1反応あたりの検出限界			プローブ配列 5'-3' (FAM/ZEN/ABKFG, FAM/TAMRAなど)	プライマー配列 5'-3'
			種類	値	単位		
1	狂犬病ウイルス	(-)ssRNA	合成DNA	100	コピー	ACCGAACTTCAGATTCTTAGCTGGAACC	GATGTGTGCCAACTGGAGTA AGATGTTCAATCCGGGAGAAG
2	犬ジステンパーウイルス	(-)ssRNA	ワクチン株	1	TOID50	ACCCAAAGAGCCGGATACATAGTTTCAATGC	AGCTAGTTTCACTTAACTATCAAATT TTAACTCTCCAGAAAACCTCATGC
3	犬パルボウイルス2型	(-)ssDNA	ワクチン株	0.1	TOID50	CAGGTGATGAATTTGCTACAGG	TGGAAGTGTGGCACACCAA AAAATGGTGAAGCCCAATG
4	犬アデノウイルス1型	dsDNA	合成DNA	100	コピー	TGTCTCTATGTCCACAAGG30CC	TGTCAAGACTTGGGTCT CGCACACACAAGTGAAGTA
5	犬アデノウイルス2型	dsDNA	ワクチン株	0.1	TOID50	TGACCTTAGCAATGTGGCTGGTA	CTCTTCTATCCCGCTTTCTG CTCCGCTTCTGACTTAGAGATT
6	犬パラインフルエンザウイルス	(-)ssRNA	ワクチン株	0.1	TOID50	AATCATTGAACCCACTTCTGCCGG	TGGATGCCAGGATCATGTA TAGGGTTCGAAAGGATGGAAC
7	犬ヘルペスウイルス	dsDNA	合成DNA	100	コピー	TCTCTGGGTCTTCTATCTTATCAAATGCG	ACAGAGTTGATGATAGAGAGGATG CTGGTATTAAGCTTTGAAGGCTTTA
8	犬コロナウイルス	(+)ssRNA	ワクチン株	100	TOID50	ACCTCAATTTAGCTGGTTCGTATGGCATT	TTGATCGTTTTATAACGGTTCACAA AATGGGCCATAATGCCACATAAT
9	犬パピローマウイルス	dsDNA	合成DNA	10	コピー	AGCCGCAAGCCGCTCCTCGTCTGT	GGAGGAAGCCGAGAAATTACCC GCTGCTGGTGGTTCGTAGTT
10	レプトスピラ	DNA	合成DNA	100	コピー	AAAGCCAGGACAAAGGGCCG	AAGCATACCGCTTGTGGT GAACTCCCAATTCAGCGATT
11	ブルセラ	DNA	合成DNA	1000 (非特異反応あり)	コピー	AAGCCAAACCCGGCCATTATGGT	GGCCTACCGCTGCGAAT GCCTGAAAGCTTCCGGACGT
12	ボレリア	DNA	合成DNA	100	コピー	TGCTACAACCTCATCTGCTATTGATGCATTTTTATTTG	AGCAAATTTAGGTGCTT CCAA GCAATCATTGCCATTGCGA
13	カンピロバクター	DNA	合成DNA	100	コピー	CATTTTGACGATTTTTGGCTTGA	CTGCTAAACCATAGAAATAAAATTTCTCAC CTTTGAAGGTAATTTAGATATGGATAATCG
14	サルモネラ	DNA	細菌株	10	CFU	CCGTGACACCTCTGGCAGTACCTTCCTC	GTTGAGGATGTTATTCGAAAGG GGAGGCTCCGGGTCAG
15	ボルデテラ	DNA	細菌株	100	CFU	ACCGGCAAGCTAGGCCGC	AGGCTCCCAAGAGAAAGGCTT AAACCTGCCGTAATCCAGGC
16	パスツレラムルトシダ	DNA	細菌株	1	CFU	CGGCGCAACTGATTGGACGTTATT	GGGCTTGTGCGTAGTCTTT CGGCAATAACAATAAGCTGAGTA
17(1)	結核菌群	DNA	合成DNA	1000	コピー	TGTCGACCTGGCAGGTTTCG	GGGTGTGGTACGACAGCC CGGTCGACGATGGCTTCG
17(2)	非定型抗酸菌(結核菌群含む)	DNA	合成DNA	100	コピー	CACGCCGTAAACGGTGGTACTAG	GGGAGCGAACAGGATAGATAC CCAAGGAAGGAAACCCGACA
18	コクシエラ	DNA	合成DNA	10	コピー	TCATCAAGGCACCAATGGTGGCCA	GATAGCCCGATAAGCATCAAC GCATTGTAATCCGGCATC
19	バベシア	DNA	合成DNA	100	コピー	AATGCGTGTACGTTGTACTTCCCAA	GCTTTGCTCATCATTTTTTC GTTTCCATGTAGTCAAGCATC
20	ジアルジア	DNA	犬に感染する遺伝子型A、B、C、Dすべてを検出できる遺伝子領域はGC含量が高く、この反応系では検出できなかった。さらに検討を進める。				
21	ヘモプラズマ <i>Mycoplasma haemocanis</i>	DNA	合成DNA	10	コピー	TGTGTTGCAAACCGATGGT	GTGCTACAATGGCGAACACA TCCTATCCGAATGAGACGAA
22	ヘモプラズマ <i>Candidatus Mycoplasma haematoparvum</i>	DNA	合成DNA	10	コピー	CTTGGGAGCCCCGCGC	GGAGAAATAGCAATCCGAAAGG GCATTTACCRACCAACAAC
23	アクネ菌	DNA	合成DNA	10	コピー	AGCGTTGTCGGATTTATTGGGCG	GGGTGAGTGACGGTAATGGTA TTCCGACCGATCAAGCA
24	トキソプラズマ	DNA	合成DNA	10	コピー	AGCACTCTTGGTCTGCAAGTTGT	GCCTCATCGGTGTAATAA GTCAATGTAGTGGTCTCTCC
25	ネオスポラ	DNA	合成DNA	100	コピー	TCACTTGAAATCAGCCTGGTCA	GGGATACGTGGTTGTGGTTAG CACAGAACACTGAACCTCGATAAG
26	毒素原性大腸菌(ETEC)	DNA	細菌株	1.3	CFU	ATTTTAACTAAAACAGGCGCCGCA	GCTATTAGTGGTATGGCACTGTAG TTTGTGTTGGTAGGCACTTATTA
27	リステリア	DNA	合成DNA	10	コピー	CGCCTGCAAGTCTAAGACGCCA	CATGGACCCACGACATCT ATCCGCGTGTCTTTTCGA



※ 今回は、これまで当研究室で行っていた方法を参考に抽出キットを選定したが、今後、糞便以外の検体からの抽出には QIAamp DNA Mini Kit に統一できると考えられる。

図 1. 実証試験の材料と方法

814

815

816

817 Q31. 最終製品の効能を担保する試験とは。

818 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
819 細胞の場合には、分化能の評価やモデル動物での評価等がある。

820

821 Q32. 最終製品の力価を担保する試験とは。

822 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
823 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
824 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。

825

826 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。

827 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よ
828 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、輸送時の温度変化、
829 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、出荷
830 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。

831

832 Q34. 動物用医薬品の安全性試験の既存のガイドラインとは。

833 A ①動物用医薬品のための安全性試験法ガイドライン、②動物用生物学的製剤を除く動物
834 用医薬品の対象動物安全性試験(VICHGL43)及び③動物用生及び不活化ワクチンの対象動
835 物安全性試験(VICHGL44)(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
836 け12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
837 10)を参考にされたい。

838

839 Q35. 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
840 について(平成20年2月8日付け薬食発第0208003号)で求められている、増腫瘍性の変化、
841 腫瘍形成及びがん化の可能性についての考察を必要としない理由は何か。

842 A 動物細胞加工製品の安全性試験は、主に臨床的症状、血液学的検査、血液生化学的検査、

843 必要に応じて病理学的検査等から総合的に安全性を評価しており、これらの検査において
844 も腫瘍形成やがん化の可能性が考察できる。さらに安全性試験以外の試験項目で、最終製
845 品の目的細胞の増殖細胞等の混在についての検査実施や、発がん性に関わるウイルスの迷
846 入否定試験を実施することから、本指針全体で十分カバーできると考える。

847
848 Q36. 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。

849 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
850 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。

851 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
852 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
853 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。

854 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
855 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）。

856
857 Q37. 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
858 与する理由とは。

859 A 当該製品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、もう
860 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、治療が単回投与
861 である製品では、もう一度投与する必要はない。

862 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
863 の理由から投与できる製品が不足する場合は想定される。このような場合は、同一ドナー
864 から新たに製造した製品を投与に使用すること。

865
866 Q38. 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て、
867 どのように検討又は考察するか。

868 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想
869 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発
870 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こ
871 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学
872 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る。
873 なお、安全性評価にあたっては、細胞を投与されたことによるレシピエントへの影響や身
874 体を傷つけた影響についても観察しなければならない。

875
876 Q39. 動物の観察及び血液検査において留意すべき点は。

877 A 自己由来製品の場合、Q36. で回答したように、組織・細胞を採取した個体に製造した製
878 品を投与するので、投与後の観察及び血液検査等に当たっては、採取されたことによる影
879 響を十分考慮して、安全性を評価する必要がある。製品の投与による影響と採取した直後
880 から投与する直前までを区分しあるいは差し引いて判定・考察すべきである。また、腫瘍
881 を持つ個体からの製品の場合は、基礎疾患としての腫瘍の影響を除いて評価しなければな
882 らない。

883
884 Q40. 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検
885 討又は考察するか。

886 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、細胞を投与した

887 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 など）（感度 100 コピー/μgDNA 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）を実施する。

892
893 Q41. 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。

894 A 異種遺伝子を導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る間、あるいは導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)」の対象となる。

898
899 Q42. 薬理試験における用量設定の根拠とは。

900 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、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してもよい。

904
905 Q43. 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、どのようにしてその局在を明らかにするか。

906 A 本項で明らかにすべき局在については、技術的に可能であってかつ科学的に合理的な範囲で当該細胞が所望の部位に到達していることを示すと共に、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することが望ましい。

912
913 Q44. 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。

914 A 目的とする細胞・組織の由来、対象疾患、適用方法を踏まえて、有効性の確認又は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。

920
921 Q45. 飼い主の所有する罹患動物を用いるとき、臨床試験として実施が必要な場合とは。

922 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、臨床活動の一環として用法用量設定試験を実施することになる。

923 ・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。

926
927 Q46. 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ントとは。

928 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。

動物細胞加工製品の品質及び安全性確保に関する
指針（素案）及び解説書（素案）に対する
コメントについて

動物細胞加工製品の品質及び安全性確保に関する指針（素案）及び解説書（素案）に対する動物用再生医療等製品に関する学会、団体並びに企業等からのコメント

番号	指針の種別	該当箇所	関係団体からの意見、質問等の内容	検討委員会による回答
1	自己由来 同種由来	はじめに	「再生医療等製品」と記載しているが、これは人によりとらえ方が異なる可能性があり、「再生医療等製品」の定義をして使用すべきと考えるが本指針でなされていない。「第4章 安全性試験、1総論」には「動物用再生医療等製品」とあるが、これに続いて記載されている農水省令第60号で定義されているのであれば、それを引用しては如何か。	「再生医療等製品」は法律で定義され、具体的なものも省令で示されているので、本指針では定義する必要はないと考える。
2	自己由来 同種由来	はじめに	「したがって、…本指針の目的を踏まえ、…柔軟に対応する…。」 ⇒「趣旨を踏まえ柔軟」に対応、「目的を踏まえ適切」に対応等とする。	本指針を絶対的なものとして運用するのではなく、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づいて柔軟に対応することを推奨したもので、原文のまま変更しない。
3	自己由来 同種由来	はじめに	「対応することが必要であること。」 ⇒「こと」は不要である。	コメントどおり「こと」を削除する。
4	自己由来 同種由来	はじめに	次の文章を追記する。 「なお、製造販売承認申請時に求められる資料の範囲等については、獣医療の臨床現場における再生医療等製品の必要性、開発の動向、研究・開発の実施体制等を十分考慮し、獣医師や動物飼育者等が求める再生医療等製品の開発、迅速かつ安定的な供給等が阻害されないよう留意する必要がある。」	コメントにあるよう、再生医療等製品の開発、迅速かつ安定的な供給等が阻害されないように配慮して本指針を作成しているが、指針本文にその旨を記載することは相応しくないと考える。
5	自己由来 同種由来	第1章総則 第2定義	「第2定義 本指針における用語の定義は以下のとおり」 例 患畜、レシピエント動物(患畜) ⇒例えば、「ドナー」があつて「レシピエント」がない。定義すべき言葉が足りない。患畜、レシピエント動物(患畜等語句の統一が取れない。	定義する用語は、本指針上重要な用語を選んでおり、単に当該用語の対となる観点で選択していない。なお、患畜は罹患動物に統一する。
6	自己由来 同種由来	第1章総則 第2定義	「細胞の加工」とは、…細胞・組織の…等を目的とした…等を施すことという。」 ⇒次項「製造」との整合性から「細胞の加工」は不要である。	コメントどおり「細胞の」を削除する。

番号	指針の種別	該当箇所	関係団体からの意見、質問等の内容	検討委員会による回答
7	自己由来 同種由来	第1章総則 第2定義	1「細胞の加工」の定義の文中に、「細胞の株化」の言葉が記載されていないが、本文中に「株化細胞の樹立と使用」が記載されているので、追記した方が良いと考える。なお、同種由来指針の当該定義では記載があるので、記載もれの可能性がある。	コメントどおり、「細胞の株化」を追記する。
8	自己由来 同種由来	第2章製造方法及び製造関連物質 第1原材料及び製造関連物質 1目的とする細胞・組織	「目的とする細胞・組織」⇒何の「目的とする」とするのか。「原材料となる細胞・組織」⇒上記と「原材料となる」との違い分け等も含め、分かりやすく記載する。	「目的とする細胞・組織」とは、最終製品となる細胞・組織を意味し、例えば「間葉系幹細胞」であれば、その「原材料」は脂肪や骨髄となるので修正の必要はないと考える。
9	自己由来	第2章製造方法及び製造関連物質 第1原材料及び製造関連物質 1目的とする細胞・組織	1目的とする細胞・組織は、(1)原材料となる細胞・組織の特性と適格性(2)ドナーに関する記録(3)細胞・組織の採取・保存・運搬で記載されているが、目次では、(1)起源及び由来、選択理由(2)原材料となる細胞・組織の特性と適格性(3)細胞・組織の採取・保存・運搬 となっているので、目次の見直しが必要である。	目次と本文の記載が異なっていたので、コメントどおり整備する。
10	同種由来	第2章製造方法及び製造関連物質 第1原材料及び製造関連物質 1目的とする細胞・組織 (2)原材料となる細胞・組織の特性と適格性 ②ドナーの選択基準、適格性	「ドナーは健康な動物であること」 「ドナー動物は…健康な動物であることが第一義…」。その上で…適格性を適正に判断するため、必要に応じ…生物学的特性に関する項目、…健康状態に関する項目、感染症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るべき」 ⇒「健康」はどのような定義で、何を判断基準とするのか。健康状態に関する項目との関係も含め、分かりやすく記載する。	「健康」の定義は、安全性等のガイドラインでは特になく、一般的に健康なものをさす。
11	同種由来	第2章製造方法及び製造関連物質 第1原材料及び製造関連物質 1目的とする細胞・組織 (2)原材料となる細胞・組織の特性と適格性 ③ドナーの主要組織適合性抗原のタイプの特定及びQ7	「必要に応じてドナー…のタイプ」 「事前にドナー…タイプを明らかにすることで、…適合性を予測できる」 ⇒「必要に応じて」でなく、「原則として」、「基本的に」ではないか。	必要であれば必要であるという理由、必要でないならばその理由を示すということである。なお、Q&Aで記載しているとおり、動物ではMHCのタイプをゲグする方法論が確立していない。

番号	指針の種別	該当箇所	関係団体からの意見、質問等の内容	検討委員会による回答
12	自己由来 同種由来	【自己】第2章 製造方法 第1原材料及び製造関連物質 1目的とする細胞・組織 (2) ドナーに関する記録 及び (3) 細胞・組織の採取・保存・運搬 ⑧ 記録の作成及び保管方法 【同種】第2章 製造方法 第1原材料及び製造関連物質 1目的とする細胞・組織 (3) ドナーに関する記録 及び (4) 細胞・組織の採取・保存・運搬 ⑧ 記録の作成及び保管方法	「記録が整備、保管されていること。」 「記録を文書で作成し、適切に保管する」 ⇒ 表現を統一する	それぞれ別の段落であり、表現を統一する必要性はないと考える。
13	自己由来 同種由来	【自己】第2章 製造方法 第1原材料及び製造関連物質 1目的とする細胞・組織 (2) ドナーに関する記録 【同種】第2章 製造方法 第1原材料及び製造関連物質 1目的とする細胞・組織 (3) ドナーに関する記録	「また、その具体的方策を示すこと。」 ⇒ 記録に関して「具体的方策」という表現は適切ではない。 「また、」以降は削除するか、意味の分かる適切な表現に改める。	記録の整備、保管について、どのような体制で、どのようにするのかを決めることなので、「方策」という用語で問題ないと考える。
14	自己由来 同種由来	第2章 製造方法 第1原材料及び製造関連物質 2目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質	「特にウイルス不活化及び除去に関する情報を…」 血清等と同等に、「ウイルス検査に関する情報を…」というグ レードで対応できないでしょうか。	「ウイルスの不活化及び除去」を「ウイルス検査」に変更すると、意味するところが曖昧になることから、変更しない。
15	自己由来 同種由来	第2章 製造方法 第1原材料及び製造関連物質 2目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質 (1) 細胞の培養を行う場合 ③	「血清及び血清由来する成分については…」 少なくとも食用動物に使用する動物細胞加工製品製造に使用するものには「動物用生物由来原料基準」に即したものを使用するよう記述したほうが良いかと思えます。	「2目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質」の中で記載済みである。
16	自己由来 同種由来	第2章 製造方法 第1原材料及び製造関連物質 2目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質 (1) 細胞の培養を行う場合 ③	「添加タンパク質との安全性比較をし」 ⇒ 「添加タンパク質との安全性を比較し」とする。	コメントどおり変更する。

番号	指針の種別	該当箇所	関係団体からの意見、質問等の内容	検討委員会による回答
17	自己由来 同種由来	第2章 製造方法 第1原材料及び製造関連物質 2目的とする細胞・組織以外の原 材料及び製造関連物質 (1) 細胞の培養を行う場合 ⑦	ファイダー細胞を使用する場合にも「第2章 製造方法」(2) 原材料となる細胞・組織の特性と適格性を適応したほうが良いかと考えます(あるいは細胞株をファイダー細胞として使用する際には、株の由来が明らかになされていることが必要)。	ファイダー細胞の種類や使用目的を考慮して、異種動物由来の感染症のリスクに注目した記載内容であるので、原文のままとする。
18	自己由来 同種由来	第2章 製造方法 第1原材料及び製造関連物質 2目的とする細胞・組織以外の原 材料及び製造関連物質 (2) 非細胞成分と組み合わせる場 合 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	「排泄物の拡散」 ⇒「排泄物」とは、生産物のことか、分解物のことか不明である。	排泄物についてのQ&Aを作成する。 Q.排泄物とは何か A.細胞由来の目的生理活性物質以外のもので、細胞から排泄される老廃物等のハザードとなり得るものをさす。
19	自己由来	第2章 製造方法 第2製造工程 1ロット構成の有無とロットの規定	同種由来指針では当該文書の中にロットの規定について解説書Q18参照とあるが、自己由来指針では該当箇所に解説書がない。自己由来指針においてもロットの概念が発生するので、どのように規定すべきか解説をお願いしたい。	自己由来製品でロットを形成する場合はあるの で、対応した。
20	自己由来	第2章 製造方法 第2製造工程 2製造方法 (5) 株化細胞の樹立と使用 (6) 細胞のバンク化 (7) 製造工程中の取り換え及びク ロスコンタミネーション防止対策	「(5)株化細胞の樹立と使用 (6)細胞のバンク化 (7)製造工程中の取り換え及びクロスコンタミネーション防止対策」で記載されているが、目次では「(5)細胞のバンク化 (6)製造工程中の取り換え及びクロスコンタミネーション防止対策」と記載されているので、目次の見直しが必要である。	目次に抜けていたので追加する。
21	自己由来 同種由来	第2章 製造方法 第2製造工程 3加工した細胞の特性解析	「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的変化がないことを示す」 ⇒「予定の培養期間を超えて培養した細胞において目的外的変化がないこと」で安定性を評価できることについて分かりやすく説明する。また、何週目まで培養を行えば良いのかわかり、不安定性の限界を可能な範囲で確認する」等の表現に改める。	ICHのガイドラインに則り、予定の培養期間を超えて培養すれば、予定の培養期間内には変化がないことが担保でき、本解析は安定性の限界を確認するために実施するものではないため、原文のままとする。

番号	指針の種別	該当箇所	関係団体からの意見、質問等の内容	検討委員会による回答
22	自己由来 同種由来	第2章 製造方法 第3章 最終製品の品質管理 1 総論	「中間製品の品質管理を適正」 「中間製品の品質管理等との相互補完関係」 ⇒「中間製品」、「適正」、「相互補完関係」の記載が理解しづらい。	「中間製品」とは特定の製品をさすのではなく、原材料から最終製品にいたるまでの間の全てのものをさす。通常の医薬品は、最終製品の検査で品質管理が担保されるが、細胞加工製品では最終製品で実施可能な検査項目が限定されるという特性がある。このため原材料や中間製品での品質管理、製造工程の妥当性や一定性を相互に補完し合い、全体として品質管理の目的を達成できるように最終製品での規格検査法を設定するものである。このような細胞加工製品の特性を踏まえた記載であり、原文のままとする。
23	自己由来 同種由来	第2章 製造方法 第3章 最終製品の品質管理 1 総論	「規格及び試験方法を含む品質管理方法は治験の進行とともに充実・整備」 ⇒「治験の進行」で充実・整備を図るということは、実験の進行とともに検討・再構築し、改正・改定を行うということが良いか。治験は最終臨床試験ではないのか。	通常の医薬品の場合、多数の検体の実測値を踏まえて規格値を決定し、品質が一定のものを用いて試験を実施する。一方、細胞加工製品の場合、品質特性と有効性の相関が十分に解明されていないことが多いため、少数例の検体での実測値をもとにその変動をしかるべき範囲内(広い範囲)に設定する暫定的な規格及び試験方法を設定せざるを得ない。このようにして実施する治験であるため、治験の進行にともなう規格及び試験方法を含む品質管理法について充実・整備を図るよう求められているものである。なお、充実・整備とは、例えば広い範囲で設定した規格値を治験成績から狭い範囲に変更する、新たな項目を追加する等を意味している。
24	自己由来 同種由来	第2章 製造方法 第3章 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理 (3) 細胞の純度試験	「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規格を設定することも良い」 ⇒「治験開始時」について、治験の開始は、多数の試験的検体での実測値を踏まえて規格を設定すべきものである。治験は最終臨床試験ではないのか。	通常の医薬品の場合、多数の検体の実測値を踏まえて規格値を決定し、品質が一定のものを用いて試験を実施する。一方、細胞加工製品の場合、品質特性と有効性の相関が十分に解明されていないことが多いため、少数例の検体での実測値をもとにその変動をしかるべき範囲内(広い範囲)に設定する暫定的な規格及び試験方法を設定せざるを得ない。このようにして実施する治験であるため、治験の進行にともなう規格及び試験方法を含む品質管理法について充実・整備を図るよう求められているものである。なお、充実・整備とは、例えば広い範囲で設定した規格値を治験成績から狭い範囲に変更する、新たな項目を追加する等を意味している。

番号	指針の種別	該当箇所	関係団体からの意見、質問等の内容	検討委員会による回答
25	同種由来 第2章 製造方法 第3章 最終製品の品質管理法 2 最終製品の品質管理法 (8) ウイルス等の試験	現「当該細胞がバンク化されておらずインド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否定する適切な試験を実施すること。また、製造工程で生物由来成分を使用する場合には、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るかも知れない。しかし可能な限り、元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が望ましい。」 案「当該細胞がバンク化されておらずインドピリオドが否定できない場合や製造工程で生物由来成分を使用する場合には、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試験を実施すること。しかし可能な限り、原材料受入の段階で迷入が否定されていることが望ましい。」	原文は、「最終製品でウイルス等の否定試験を実施し、生物由来成分を使用した場合否定試験を実施することもある」という意味である。コメントでの提案では両方とも否定試験を実施しなければならなくなるので、原文のままとする。	
26	自己由来 同種由来 第2章 製造方法 第3章 最終製品の品質管理法 2 最終製品の品質管理法 (10) 力価試験	「必要な効果を発揮することを示すために」 ⇒ 「必要な効果が発揮されることを示すために」に変更する。	コメントどおりに変更する。	
27	自己由来 同種由来 第4章 安全性試験 1 総論	「製品の対象となる製品を用いて」 ⇒ 意味がわかりづらい。	「製品あるいは同等のものを用いて」に変更する。	
28	自己由来 同種由来 第4章 安全性試験 1 総論	安全性試験において、薬食発第0208003号「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」では、「細胞治療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なること」が求められているが、本指針及び解説書では増殖性に関する記載及びQ&Aが無い様に見受けられる。ヒトでは重要視されている発癌性について安全性試験をしないことで良い理由をご教示頂きたい。	動物細胞加工製品の安全性試験は、主に臨床的症状、血液学的検査、血液生化学的検査、必要に応じて病理学的検査等から総合的に安全性を評価しており、これらの検査においても腫瘍形成やがん化の可能性が考察できる。さらに安全性試験以外の試験項目で、発がん性の可能性が高い株以外の細胞での検査実施や発がん性に関わるウイルスの迷入否定試験を実施することから、本指針全体で十分カバーできると考える。	

番号	指針の種別	該当箇所	関係団体からの意見、質問等の内容	検討委員会による回答
29	自己由来 同種由来	第4章 安全性試験 2 安全性に関する試験 (1)動物	<p>安全性試験は製品の適用を予定している健康な対象動物で実施すると記載されている。これは例えばウマに適用する製品を開発する場合、健康なウマで安全性試験をする事と理解した。</p> <p>齧歯類、ネコ、イヌ等の実験用に飼育された動物以外を動物実験に使用する倫理的問題、および実験動物のように遺伝背景等が均一でないこと起因する科学的な課題はないか(各群3頭以上と規定しているが、安全性評価に十分な例数か)。</p> <p>また、本安全性試験はヒトの再生医療等製品や医薬品開発における非臨床試験に相当すると考え、臨床試験開始前に適用を予定している種の毎の安全性試験を課すことで、臨床試験の実施、ひいては動物用再生医療等製品開発を阻害する懸念はないか。</p>	<p>動物用医薬品の特徴として安全性試験は、対象動物を直接使用できないという長所があり、全ての安全性ガイドラインで対象動物の使用を規定している。対象動物を使用する安全性試験は、野外で実施するのではなく、実験室での試験であり、臨床試験とは異なるので、コメントのような懸念は生じない。使用頭数が少ない点に関してはコメントの場合のように、遺伝背景等が均一でない対象動物の場合、個体差が出る等で安全性評価が十分にできない可能性があるもの、これまで特に大きな問題が生じてこなかった。さらに、野外での臨床試験においても安全性の評価をしており、総合的に安全性を担保している。</p>
30	自己由来	第4章 安全性試験 2 安全性に関する試験 (5)投与回数及び投与期間	<p>解説書Q37の記載内容を踏まえ、同種由来指針と同様に「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、適当な間隔を置いてさらにもう1回投与する。」と「単回投与の製品以外」の記載を追加する方が良いと考える。</p>	<p>コメントどおりに変更する。</p>
31	自己由来 同種由来	第5章 薬理試験 2 効力又は性能を裏付ける試験	<p>「薬効・薬理試験」との記載があるが、再生医療等製品は、医薬品のように薬理学的作用機序(MoA: Mechanism of Action)が明確となっている訳ではなく、総合的な効能効果を評価することとなるため医薬品に合わせた記載が必ずしも適切とは言えないと考える。薬食発第0912006号「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」では、「薬効・薬理試験」ではなく「効力又は性能を裏付ける試験」と記載している。記載の変更を検討されたは如何か。</p>	<p>コメントどおりに変更する。</p>
32	自己由来 同種由来	第7章 臨床試験を始めるにあたって 2 臨床試験(治験実施計画書)	<p>臨床試験に関し、ヒトにおける臨床試験であればヘルシンキ宣言に則り被験者から文書により同意を取得することが別途GCPに規定されており、薬食発第0912006号「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」でも同意文書に関する記載はない。</p> <p>動物における臨床試験では、飼い主の同意取得に関して別途規定されていない場合、同意文書に関する記載(もしくはQ&A)が無くて良いか。</p>	<p>動物の場合も別途GCP省令において規定されているので、本指針では言及しなかった。</p>

番号	指針の種別	該当箇所	関係団体からの意見、質問等の内容	検討委員会による回答
33	自己由来 同種由来	公衆衛生上問題となる感染症(表1)	公衆衛生上問題となる感染症(表1) 馬に影響する感染症として「馬鼻肺炎」「馬動脈炎」「馬伝染性貧血」を表に追加する必要があるでしょうか	追加する必要はないと判断し、原文のままとする。
34	自己由来 同種由来	【自己】Q11 【同種】Q14	「必ずしも試験を実施しなく、」 ⇒「ても」等が抜けている。	コメントどおり「ても」を追加する。
35	自己由来 同種由来	【自己】Q9 【同種】Q12	このように書き換えはいいでしょうか。 「全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」 「細胞培養に使用する培地の最終品に対する性能試験としてついでには(取り消し)、当該細胞あるいは類似細胞の増殖性・分化能その他の生物学的特性から選択する」	コメントどおりAの「最終製品について」を「最終製品に対する性能試験として」に変更する。
36	同種由来	Q18	示されているロットの概念で差し支えないと思うが、その際、使用する材料(培地等)のロットも同一のもので構成されることを追記したほうが良いと考えます。	Aにあるように、「原材料等のロットが同じで管理された一連の製造工程」には培地等も含まれており、どのように管理するかは製造者が判断すべきであるため、追記は不要である。
37	自己由来 同種由来	【自己】Q17 【同種】Q20	原材料から完全にウイルスを不活化、除去する必要があるかについて再検討して良いかと考えます。迷入ウイルス否定を確認している原材料を使用できるでしょうか。	本Q&Aは、同種指針本文244行(自己指針本文225行)に対応するもので、「必要かつ可能な場合」に行う処理で、原材料から完全にウイルスを不活化、除去を求めているものではない。
38	自己由来 同種由来	【自己】Q21 【同種】Q24	細胞バンクに対して、生物学的製剤のシードロット製剤の試験を適応できないでしょうか。	Aを「細胞加工製品の原料となる細胞のバンク化についてのガイドラインは現在存在しない。動物用生物学的製剤基準のシードロット規格にある株化細胞のマスターセルシードの規格検査法は、ワクチンの製造に使用する培養細胞としての適性を測るために決められている。このため、規格検査項目のうち、今回指針で述べている特性解析の項目と合致するのは形態学的特徴のみであることから、動物用生物学的製剤基準の試験の適用は行わない。ただし、動物用生物学的製剤基準のシードロット規格の適用が適切であることが示せる場合は、これを適用することも可能である。」とする。
39	自己由来 同種由来	【自己】Q40 【同種】Q42	「コピー/μg」 ⇒「コピー/核酸重量μg」等の表記にする。	コピー/μgDNAとする。

番号	指針の種別	該当箇所	関係団体からの意見、質問等の内容	検討委員会による回答
40	自己由来 同種由来	【自己】Q41 【同種】Q43	「移入」 ⇒遺伝子「導入」という表現が一般的だが、「移入」が適切であるのか。	コメントどおり「導入」に変更する。
41	自己由来 同種由来	【自己】Q43 【同種】Q45	AIにおいて、文中の「科学的に可能な限り」の言葉の位置は以下の方が良いと考える。「本項で明らかにすべき局在については、科学的に可能な限り、当該細胞が所望の部位に到達していることを示すと共に、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。具体的には、例えば標識細胞などをを用いて目的組織への到達程度(局在化の程度)を測定すると共に、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到達程度を考察することが望ましい。」	Aを「科学的に可能な限り」を「技術的に可能であったかつ科学的に合理的な範囲で」とする。
42	自己由来	Q43	「科学的に可能な限り」 ⇒不要である(同種由来解説書に記載なし)。	Aを「科学的に可能な限り」を「技術的に可能であったかつ科学的に合理的な範囲で」とする。
43	自己由来 同種由来	全体	iPS細胞等の多能性幹細胞に関する情報は多くのメディアに取り上げられ、少なくとも日本においては、概して好意的に受け取られていると思われる。一方で、遺伝子操作技術を駆使して製造される本細胞を用いた、ヒトや伴侶動物に対する治療に関しては、未だ広く浸透しているとは言えず、そのイメージは今後形成されていく段階である。食品の分野では、同様の技術を用いた遺伝子組換え作物に対する悪印象が存在し、その払拭には多大な時間と労力を要することは想像に難くない。今後、動物細胞加工製品の普及にあたっては、遺伝子操作技術に対する誤解が生じないよう、全国的かつ丁寧な説明が必要と思われる。 なお、薬事でも「製造」「品質管理」は別とされるが、本指針にはその区別がない。指針では、適正に実施されていることを、誰が、何時、何を、どうやって、どう評価し、公表するか、記載すべきではないか。	本指針は動物細胞加工製品の開発・申請のために必要な品質・安全性を確保する事項については示すものである。製造管理や品質管理については、別途省令で示されるものであり、またその適性実施に対する評価・公表は、承認審査過程で行われることから、本指針での記載は不要である。
44	自己由来 同種由来	微生物の表記に関する箇所	「細菌、真菌、ウイルス及び異常プリオン等」 「ウイルスやマイコプラズマ・・・ウイルス等」 「細菌、真菌及びウイルス等」 「無菌性やマイコプラズマ」 「無菌試験及びマイコプラズマ否定試験」 「無菌性(一般細菌及び真菌否定)・・・マイコプラズマ否定試験」 ⇒明確な使い分けの根拠等なければ、統一する。	使用されている箇所が多く、似たような用語であるが、それぞれ箇所で必要な用語を用いており、もともと統一することはできない。ただし、「異常プリオン」は「異常プリオンタンパク質」に変更する。

謝 辞

当研究会は、農林水産省の「新技術を活用した動物用医薬品等の基準等作成事業」において、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（案）及び解説書（案）及び動物細胞加工製品（自己由来）の品質及び安全性確保に関する指針（案）及び解説書（案）を作成いたしました。これらの指針（案）及び解説書（案）の作成にあたっては、以下に記す多くの皆様にお力添えをいただきました。

指針（案）及び解説書（案）の作成にあたっては、平成 26 年から 5 年間にわたって検討委員会委員の先生方に多大なご尽力をいただくとともに、農林水産省消費・安全局畜産安全管理課及び動物医薬品検査所の皆様担当官の皆様から貴重なご助言をいただきました。

検討委員会において作成された指針（素案）及び解説書（素案）のブラッシュアップにあたっては、一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム、公益社団法人日本獣医師会、公益社団法人日本動物用医薬品協会及びその会員社の皆様から貴重なご意見をいただきました。

本事業の実施の中で、再生医療等製品や当該製品の製造等に関連する施設の情報収集のため、大日本住友製薬株式会社神戸再生・細胞医薬センター、大阪府立大学、株式会社 J-ARM、日本全薬工業株式会社、株式会社アステック、株式会社ケーナインラボ、横河電機株式会社、澁谷工業株式会社、株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング、公益社団法人日本獣医学会並びに日本獣医内科学アカデミーの皆様にご協力いただきました。

指針（案）及び解説書（案）の作成にあたってご尽力、ご指導いただきました皆様に深甚なる感謝の意を表すとともに、御礼を申し上げる次第です。

平成 31 年 3 月

動物用ワクチン・バイオ医薬品研究会
会長 濱岡 隆文