

Appendix

その他原料の品質確保の考え方

(報告書)

2025 年 5 月 8 日

第 1 版 (改訂 0)

Appendix その他原料の品質確保の考え方（試薬・資材 WG）

はじめに

本項においては、原料細胞以外の原料等のうち、培地等の培養に伴い細胞の一部として取り込まれ、製品の一部となる重要原料、および製品に接触する器材である工程資材を扱う。なお、混乱を避けるため本文中で使用されている原料細胞以外の重要原料を本項では「試薬」、工程資材を「資材」、試薬と資材を合わせたものを「材料」と称し、「原料」は試薬・資材の原料を意味することとする。

試薬・資材は、細胞の品質及び安全性の確保のため、MA および CMA を考慮し、詳細な受入規格を設定し、製品のライフサイクルを通じて製造の再現性が担保できるように、計画的な調達手順のもと、適切な契約管理を実施する必要がある。それらの実現のために留意すべき事項について一般論および、代表的な材料の種類ごとの各論を示す。内容は以下の通りである。

1. 試薬・資材の選定時期
2. ヒト・動物由来原料から作られた材料の薬事要件
3. ヒト・動物由来原料から作られた材料に起因するリスク管理の考え方
4. 材料に関する留意事項（各論）
 - 4.1 無血清培地
 - 4.2 成長因子・足場材・酵素液
 - 4.3 資材

1. 試薬・資材の選定時期

細胞治療製品の製法開発は、TPP（Target product profile）に基づき、試薬・資材の選定を含んだ形で行われる。初期プロセスの検討段階では、各国審査当局と使用する試薬・資材の薬事的適合性や使用の適切性を相談しながら、治験製法を確立する。その際 GLP 毒性試験に基づく安全性の担保が、治験審査における重要なポイントとなる。GLP 毒性試験サンプルとその後の治験薬の品質は同等である必要があるため、治験製法は GLP 毒性試験前に確立し、その製法で製造したサンプルにより毒性試験を実施する（図 1）。

治験製法確立後に試薬・資材を変更する場合は、変更前後の治験薬の品質評価を行い、同等性が確保されていることを示す必要があり、必然的に開発の遅れにつながる。そのため、試薬・資材の選定を含む治験製法は初期から完成度を高め、その後の開発段階で製法変更を可能な限り実施しないようにすることが、開発をスムーズに進めるために重要である。また、製法変更を避けられないケースにおいては、開発ステージが後期になるほど求められる変更前後の同等性の基準が高くなるため、より早期の開発ステージで変更を行うことに留意すべきである。基本的に P3 に供する治験薬の製法は商用と同一であることから、最終的な商用製法は P3 開始前に確立する必要があり、当該商用製法に対してプロセスバリデーションを実施し、製造販売承認申請を行うことになる（図 1）。

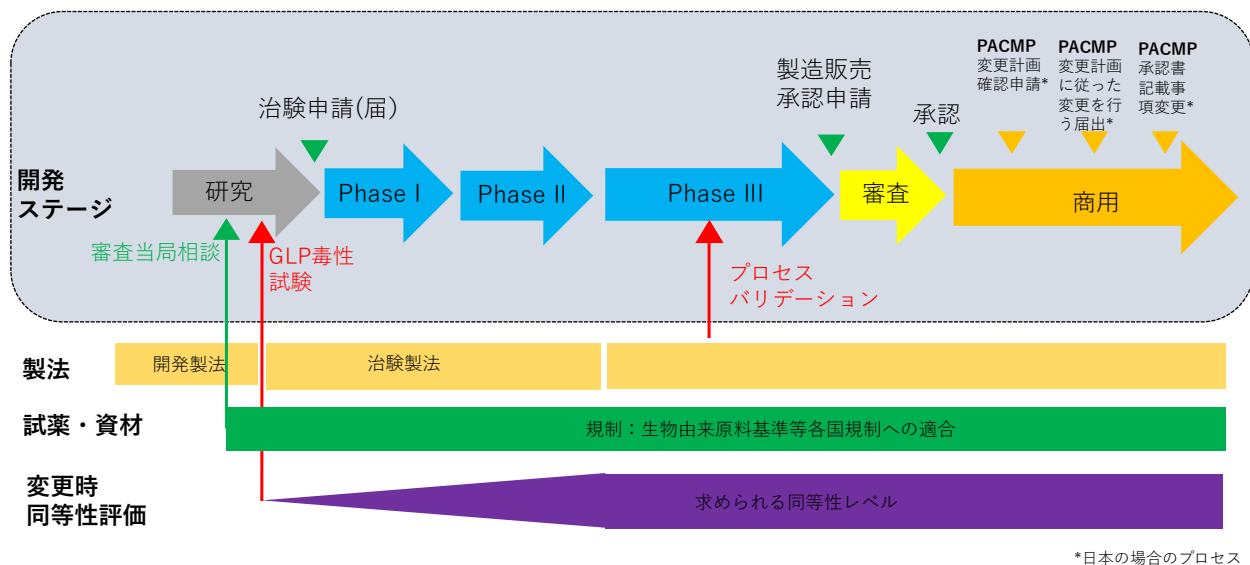


図 1. 細胞治療製品の開発の流れと試薬・資材の選定時期

2. ヒト・動物由来原料から作られた材料の薬事要件

日本のガイドライン（生物由来原基準）は、ヒト・動物由来原料から作られた材料について基準を定めることにより、最終製品の品質、有効性及び安全性を確保することを目的とし、個々の材料レベルで管理すべき事項を包括的に示している。一方、欧米のガイドラインは、一部の特定材料について具体的な基準を示してはいるものの、基本的には最終製品の開発者がその製造で用いる材料の使用条件等を考慮に入れながらリスクアセスメントを行うことを求めており、そのために考慮すべき事項についてのガイドを示している（表 2.1）。

以下に(1) 欧米リスクアセスメントガイドラインに示されたリスクアセスメント手法、(2) 日米欧 FBS 及びトリプシン（日本は動物由来及び反芻動物由来材料）のガイドライン要件、(3) その他材料に関するガイドライン要件を示す。

表 2.1 ヒト・動物由来原料から作られた材料に関する日米欧のガイドライン

対象		国	ガイドライン	
一般		米国	USP 1043	Ancillary materials for cell, gene, and tissue-engineered products
		米国	9 CFR 113.53	Requirements for ingredients of animal origin used for production of biologics
		米国	Draft guidance for industry	Considerations for the Use of Human- and Animal-Derived Materials in the Manufacture of Cellular and Gene Therapy and Tissue-Engineered Medical Products
		欧州	EP 5.2.12	Raw materials of biological origin for the production of cell-based and gene therapy medicinal products
ヒト由来	ヒト由来	日本	厚生労働省告示第 37 号	ヒト由来原料基準、ヒト尿由来原料基準*1
動物由来	動物由来	日本	生物由来原料基準	動物由来原料基準*1
	反芻動物由来	日本		反芻動物由来原料基準*1
	ウシ胎児血清	米国	USP 90	Fetal Bovine serum-quality attributes and functionality tests
	ウシ血清	米国	USP 1024	Bovine serum
	ウシ血清	欧州	EP 2262	Bovine serum
	ウシ血清	欧州	EMA/CHMP/BWP/457920/2012 rev 1	Guideline on the use of bovine serum in the manufacture of human biological medicinal products
	TSE 感染動物	欧州	EP 5.2.8 (Identical to EMA/410/01 rev.3)	Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products
	TSE 感染動物	欧州	EP1483	Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies*2
	ブタトリプシン	EU	EMA/CHMP/BWP/814397/2011	Guideline on the use of porcine trypsin used in the manufacture of human biological medicinal products
	動物由来トリプシン	EU	EP 0694	Trypsin
	ヒトまたは動物由来材料から製造された材料	日本	厚生労働省告示第 37 号	ヒト由来原料基準*1, 3
	動物由来	日本	生物由来原料基準	動物由来原料基準*1, 3
	試薬として医薬品製造工程で使用される抗体	米国	Guidance for industry	Monoclonal Antibodies Used as Reagents in Drug Manufacturing
	酵母で生産される遺伝子組換えブタトリプシン	米国	USP 89	Enzymes used as ancillary materials in pharmaceutical manufacturing
	大腸菌で生産される遺伝子組換えヒトインターロイキン 4	米国	USP 92	Growth factors and cytokines used in cell therapy manufacturing

*1 「薬食審査発 1002 第 1 号及び薬食機参発 1002 第 5 号 生物由来原料基準の運用について」にてその運用が示される

*2 EP5.2.8 を参照

*3 ヒト由来原料基準及び動物由来原料基準はヒト及び動物細胞株由来遺伝子組換えタンパク質にも適用される

[1]の Table1 を改変

2.1 リスクアセスメントガイドライン

2.1.1 米国

United States Pharmacopoeia (USP) 1043: Ancillary materials for cell, gene, and tissue-engineered products は、材料は使用者の責任において、以下の観点からクオリフィケーション・プログラムを実行する必要があるとしている。

- Identification (起源、使用目的、使用量、使用濃度、使用プロセス等の確認)
- 細胞加工製品製造工程における選択及び使用の適切性
- 特性解析
- ベンダー・クオリフィケーション
- 品質保証及び品質管理

特に、2 番目の細胞加工製品の製造工程において、その材料を選択し、使用することの適切性の正当化が求められており、そのためのリスクアセスメントが必要とされている。その参考として、材料のリスク分類例が示されている（表 2.2）。ただし、USP 1043 では、リスクは製造工程で使用するプロセスや量にも依存するが、リスク分類例にはその要素は考慮されていないことが明記されており、開発者が使用状況も踏まえて、包括的なリスクアセスメント及びそれに基づいたリスクコントロールを行う必要がある。なお、Draft guidance for industry: Considerations for the Use of Human- and Animal-Derived Materials in the Manufacture of Cellular and Gene Therapy and Tissue-Engineered Medical Products にも各材料の留意点や推奨事項について記載されているため、確認するとよい。

表 2.2 材料のリスク分類例

分類	リスク	材料例	クオリフィケーションやリスク低減の方策
Tier1	低	● 遺伝子組換えインスリン等の承認医薬品 等	● ドラッグマスターファイル ● CoA ● 最終製品での除去状況の評価 等
Tier2	低	● 微生物遺伝子組換え成長因子、微生物遺伝子組換えサイトカイン ● ヒト血清 AB 型 ● プログステロン、エストロゲン、ビタミン、精製化合物（USP グレード） 等	● ドラッグマスターファイル ● CoA ● 最終製品での除去状況の評価 ● ベンダー査察 等
Tier3	中	● 遺伝子組換え成長因子、遺伝子組換えサイトカイン ● 抗体（細胞培養に製造された検査薬グレード） ● 精製化合物（Reagent グレード） 等	● ドラッグマスターファイル ● CoA ● 最終製品での除去状況の評価 ● ベンダー査察 ● GMP 下での製造 ● 開発者でのより厳しい社内規格設定 等
Tier4	高	● FBS ● 動物由来抽出物 ● 腹水由来タンパク ● ヒト・動物フィーダー細胞 ● 毒性の知られている化合物等	● 上記に加えて ● 原産国のトレーサビリティ ● 由来動物関連ウイルス試験 等

2.1.2 欧州

Ph. Eur (EP). General Chapter 5.2.12: Raw materials of biological origin for the production of cell-based and gene therapy medicinal products にて、使用者が材料の細胞加工製品の品質、安全性及び有効性に対する影響を評価しなければならないとされている。材料の使用状況により、品質、安全性、有効性を保証できる単一の項目やそれらの組み合わせはなく、個別の事情に応じて、リスクアセスメントを行わなければならない、以下のポイントを考慮する必要がある。

- 起源
- トレーサビリティ
- 材料の製造工程
- 細胞加工製品の製造工程における材料の除去能および管理能

起源

起源はリスクにより以下の 3 つに分類される

- ヒトまたは動物由来の材料

- ヒトまたは動物由来の成分を使用して製造された材料（2次材料）
- ヒトまたは動物由来成分を含まない材料

1つ目及び2つ目に分類される材料はEP 5.1.7 Viral safety および EP 5.2.8 Minimizing the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products に基づいたリスクアセスメントも必要となる。

EP 5.1.7 で材料に対するウイルスリスクについて挙げられているポイントを以下に示す。

- 起源の種
- 組織、部位
- 起源に基づいた材料への潜在的な混入
- 材料製造工程で使用する原料・材料からの潜在的な混入
- 想定される患者に対する投与経路を踏まえた、混入物からの感染、病原性リスク
- 1投与量当たりの製造において使用される材料の量
- ドナー、材料、製造工程品、最終製品に対する試験
- 材料製造工程におけるウイルス除去・不活化*

*リスクアセスメントはこれに多くを依存することが可能

2.2 ウシ血清及びトリプシンガイドライン

ウシ血清及び動物由来トリプシンについては日米欧それぞれ以下のガイドラインがある。表 2.3 に各ガイドラインで要求されている項目を比較した。

日本

- 動物由来原料基準（ウシ血清及び動物由来トリプシン）
- 反芻動物由来原料基準（ウシ血清）

米国

- USP 90 : Fetal Bovine serum-quality attributes and functionality tests（ウシ血清）
- USP 1024 : Bovine serum（ウシ血清）

欧州

- EP 2262 : Bovine serum（ウシ血清）
- EMA/CHMP/BWP/457920/2012 rev 1 : Guideline on the use of bovine serum in the manufacture of human biological medicinal products（ウシ血清）
- EP 5.2.8 : Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products（ウシ血清）
- EP 1483 : Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies（ウシ血清）
- EMA/CHMP/BWP/814397/2011 : Guideline on the use of porcine trypsin used in the manufacture of human biological medicinal products（ブタトリプシン）
- EP 0694 : Trypsin（トリプシン）

表 2.3 ウシ血清及びトリプシンに関わる日米欧ガイドラインにおける要求事項

国	日本	米国	EU
材料	ウシ血清 動物由来トリプシン	ウシ血清	ウシ血清
ガイドライン	動物由来原料基準 反芻動物由来原料基準	USP 90 USP 1024	EMA/CHMP/ BWP/457920/ 2012 rev 1 EP 2262 EP 5.2.8 EMA/CHMP/ BWP/814397/ 2011 EP 0694
出発原料の安全性			
健康な動物由来	✓	✓	✓
採取	(✓)* ¹	✓	(✓)* ²
製造工程におけるウイルス不活化・除去			
プロセスへの適用	✓	✓	✓
バリデーション	(✓)* ³	✓	✓
手法例	✓	✓	✓
品質試験例			
安全性試験		✓	✓
一般試験		✓	✓
保管		✓	✓
ラベリング		✓	✓
トレーサビリティ			
記録	✓	✓	✓
COA	✓	✓	✓
COO	✓	(✓)* ⁴	✓
TSE リスク			
採取国	✓	✓	✓
採取部位	✓		✓
月齢		(✓)* ⁵	(✓)* ⁶
リスクアセスメント	✓	✓	✓

*1: 反芻動物由来原料等について伝達性海綿状脳症を防止するための処理及び作業の経過を記録・保存しなければならない

*2: "further guarantee of the safety and quality of serum may be ensured by the use of a controlled donor herd"と記載

*3: ウイルス等を不活化又は除去する処理について ICH-Q5A を参考するように「事務連絡 生物由来原料基準の運用に関する質疑応答集 (Q&A) について」に記載

*4: "indicate country of origin on product labeling"と追加要求事項として記載

*5: "BSE infectivity may increase with animal age. Although bovine serum I is considered a low-risk material for TSE transmission, some end users consider it prudent to source serum from dams below a set maximum age"と USP 1024 に記載

*6: "As the TSE infectivity accumulates in bovine animals over the incubation period of several years, it is prudent to source from young animals,"と EP 5.2.8 に記載

[1]の Table3 を改変

2.3 その他材料に関する要求事項

2.3.1 日本

尿を除くヒト由来材料はヒト由来原料基準により規制される。なお、HEK293 細胞、HeLa 細胞、A549 細胞等のヒト細胞株により製造された遺伝子組換えタンパク質も、ヒト由来原料基準により規制される。ヒト由来原料基準では、細菌、ウイルス等の感染否定、製造工程におけるウイルス不活化・除去処理、記録の保管、更に、血液由来材料は問診等によるドナー適格性について規定されている。ヒト尿由来材料はヒト尿由来原料基準で規制され、ヒト尿段階での病原微生物等の汚染否定、プール尿段階でのウイルス否定、製造工程におけるウイルス不活化・除去処理、記録の保管が求められる。

ウシ血清及びトリプシン以外の動物由来材料も動物由来原料基準により規制される。CHO 細胞等の動物細胞株により製造された遺伝子組換えタンパク質も、動物由来原料基準により規制される。更に反芻動物由来材料は、動物由来原料基準に加えて、反芻動物由来原料基準にも適合する必要がある。動物由来原料基準及び反芻動物由来原料基準の要求事項は表.2.1 参照。

また、医薬品として承認され、市場で流通している血漿分画製剤等のヒト原料由来医薬品を材料として細胞加工性品の製造に使用する場合は、「薬食審査発 1002 第 1 号及び薬食機参発 1002 第 5 号 生物由来原料基準の運用について」に「製造販売の承認を受けた医薬品等が、他の医薬品等の原料等として適切に用いられている場合には、当該製造販売の承認を受けた医薬品等については本基準に適合した原料等とみなす。」と記載されており、ケースによっては議論が必要となる可能性はあるものの、一般に生物由来原料基準に適合した材料として取り扱われる。

2.3.2 米国

材料特異的なガイドラインとして以下がある。なお、USP92 のタイトルは Growth factors and cytokines used in cell therapy manufacturing だが、実質的にはインターロキン-4 (IL-4)について記載されている。

- 試薬として医薬品製造工程で使用される抗体：FDA Guidance for industry. Monoclonal antibodies used as reagents in drug manufacturing
- 酵母で生産される遺伝子組換えブタトリプシン：USP 89: Enzymes used as ancillary materials in pharmaceutical manufacturing
- 大腸菌で生産される遺伝子組換え IL-4：USP 92: Growth factors and cytokines used in cell therapy manufacturing

USP89 及び USP92 には遺伝子組換えブタトリプシン及び遺伝子組換えヒト IL-4 の品質規格が記載されている。また、FDA Guidance for industry. Monoclonal antibodies used as reagents in drug manufacturing には、抗体の製造方法、安定性、品質管理項目について推奨事項が記載されている。

2.4 まとめ

欧米においてはガイドラインに規定されている材料については適合品を購入することが基本となる。それら適合品およびその他の材料そのもののリスクと細胞加工製品製造工程での使用方法や使用量など、個別の状況を勘案し、USP 1043 や EP 5.1.12 を参照して、リスクアセスメント及びリスク管理を行う必要がある。

日本においては、生物由来材料はヒト由来原料基準、ヒト尿由来原料基準、動物由来原料基準および／または反芻動物由来原料基準で包括的に規制されているため、材料のレベルで、その適合性を確認し、使用することが基本である。ベンダーカタログ等で生物由来原料基準適合をうたっているケースは少ないので、使用者がベンダーから購入する際、情報を取り寄せ、その適合性を確認する必要があるが、ベンダーが PMDA の「再生医療等製品材料適格性相談」を実施し、生物由来原料基準への適合確認書が発行されている場合は、それを参考するのもよい。なお、再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）ウェブサイトにて、加盟企業より確認書を取得した製品の掲載希望があった製品を掲載している。

<https://firm.or.jp/standard/support-s/1732/>

また、FIRM 主催の第 5 回アジア再生医療団体連携会議にて、材料の薬事要件について、アジア規制当局（日本、台湾、韓国、シンガポール、マレーシア、インド）と議論をしており、その proceedings [2]が公開されているので、各規制当局のポジションの理解の一助になると思われる。

- [1] Tanaka T, Yoshimura K, Chang R, Choi B, Gai Y. et al. Comparison of Guidelines of Biological Ancillary Materials Used for the Manufacturing Process of Gene and Cellular Therapy Products in Asia. Cytotherapy, 2023 Feb;25(2):220-228.
- [2] Tanaka T, Karasawa H, Yasumoto M, Choi B, Chang R. et al. Non-clinical, quality, and environmental impact assessments of cell and gene therapy products: Report on the 5th Asia Partnership Conference of Regenerative Medicine - April 7, 2022. Cytotherapy, 2023 Jul;25(7):683-698.

3. ヒト・動物由来原料から作られた材料に起因するリスク管理の考え方

製品の安全性を確保するとは、材料、製造プロセス、製品及び投与後のフォローアップに対して実施される対策を組み合わせ、健康被害が発生しない「確からしさ」や「残存リスク」を規制当局や社会が許容することである（有用性ともいう）。本項では細胞を除く培地など最終製品に至るまでに使用されるヒト・動物由来原料から作られた材料に起因するリスク管理の考え方の要点を整理する。また、ヒト・動物由来原料から作られた材料に関わる規制状況と要求事項はすでに別項でまとめている。なお、本項で考察するヒト・動物由来原料から作られた材料とは、生物由来原料基準に適合している、又は同等レベルのものを想定している。

3.1 ガイドラインなどの規制文書に対する考え方

本項に関するガイドラインなどの規制文書に記載されている要求事項の原則は、最低要求事項であり、当該要求事項を満たすことで個々の製品の安全性が担保されるわけではない。また、安全性の担保とは、固定された一定の基準を指標とするものではなく、有用性の担保つまりリスク・ベネフィットバランスで論じる必要がある。規制当局は製品ごとのリスクベースで審査するので、開発者が当局と議論するときは安全性担保に関する論点や考え方などを整理しておく必要がある。なお、このバランスは時代により変化することから製造承認を維持する限り有用性を維持管理する義務が製造者にあることにも注意が必要である。また、感染性物質に関する安全性評価などは感染性物質の特性を理解している専門家を交えて評価する必要がある（一例として、ウイルス除去・不活化の工程評価を行うにあたりウイルス学の専門家と協力して実施することが ICH Topic Q5A で記述されている）。これらのことから、関連規制文書の表現上の違いなどを表面的に読むのではなく、その目的や考え方を理解して個々の製品の特性に応じて論点整理する必要がある。

3.2 ヒト由来原料から作られた材料に対する考え方

ヒトからの採血は血液製剤の製造を目的した国ごとに定められた法規制及び規制文書によって管理されてきた（日本では血液法が相当する）が、急速に発展している新モダリティへの利用を目的とした採血への規制の実情は国によって異なる（日本では血液法を改正して対応している）。そのため、血液製剤用以外の採血や組織の摘出由来の原料においても、血液製剤と同様のリスク管理が行われていることを

確認すべきであり、その一つの基準が生物由来原料基準になる。要点として、ヒト由来原料の最上流にある個々のドナーまでの双方向トレーサビリティ、血液製剤用採血と同等の検査項目などの対策状況、検査法の感度や精度、特異性などが適切に担保されていることなど、を確認する必要がある。更に、製品の特性によっては追加的な対策を講じる必要性が生じる可能性がある。また、採血や摘出行為を伴わない医療廃棄物としての臍帯や組織由来の原料についても、血液製剤と同様の安全性が担保されていることについて評価する必要がある。

3.3 動物由来原料から作られた材料に対する考え方

動物由来原料から作られた材料については特殊な例を除き、原料とドナー動物とのトレーサビリティは確立していないと思われる。一部の企業は動物由来のみならず全ての原料についてその最上流まで精査して、動物由来物との接点を含め独自に評価しているが一般的ではない。

動物由来原料のドナー動物は、動物衛生及び食品安全面での健康管理が行われているが、医療目的の管理は一部を除き行われていない。そのため、動物衛生上重要なもの以外の感染性病原体についてはコントロールされていないと考えて良い。また、新たな人獣共通感染症の発見や、健康な人では無害のものでも免疫抑制など患者背景によっては有害になる感染症も報告されており、動物由来原料から作られた材料の使用にあたっては上述の通り、製品ごとに患者背景などと合わせた総合的なリスク評価を行う必要がある。

また、経済動物に重大な危機をもたらす可能性のある動物感染症の流行が発生した場合、動物検疫の観点から国際獣疫機関（World Organization for Animal Health、法的名称 OIE）や各国当局の判断により関連動物由来物の国際間移動が禁止される可能性があることにも留意が必要である。

3.4 ヒト・動物由来原料から作られた材料の共通留意事項

ヒト・動物由来原料から作られた材料に含まれ、人に健康被害が生じる可能性のある不純物のうち、生理活性物質などについては物質としての生物活性や物理化学的評価を実施するが、感染性物質については生物学的・感染症学的評価も必要である。

ヒト・動物由来原料から作られた材料について、人を対象とする研究以降の手続きにおいては、一般名称でなく特定の材料（製品）を指定する必要がある。加えて、同じ材料であっても、病原体の疫学や製造法の特性の観点から、ドナーから採材した地域、時期、製造法などにより品質特性が異なる可能性があることを理解しておく必要がある。また、人・動物用医薬品の有効成分と品質はその適応疾患を対象としたものである。医薬品を材料として使用する場合、材料と医薬品の有効成分としての機能は同一でない可能性がある。更に、同一の医薬品や材料であっても、製法変更などにより有効成分の品質や含有量が変化する可能性にも留意が必要である。

研究開発段階において使用した試薬が実製造で使用する材料に対して要求する基準などを満たさない場合、人を対象とする研究に進める事ができず、材料の再選定などやり直しに近い作業が必要になる可能性がある（同等品であっても特性が違うので再評価が必要）。そのため、試薬選定時から品質が恒常的に担保され、安定供給される材料として使用できることを評価しておく必要がある。

上記のヒト・動物由来原料から作られた材料の特性情報は、その材料の製造企業が情報開示すべきであるが、製品によって当該材料の使用法やそのリスク・ベネフィットバランスは異なるので、最終的に

は製品の開発者が材料供給者から必要な情報を入手して評価するべきである。

ヒト・動物由来原料から作られた材料の国際間移動と使用可能性については、各国の法規制と考え方を確認する必要がある。また、感染症の流行など安全保障上の理由により材料の国際間移動が人においても制限されることを想定したサプライチェーンについて考えておく必要がある

遺伝子組み換え蛋白などを材料とする場合も、その製造過程でヒト・動物由来物が使用されている可能性があるので確認が必要である。

3.5 まとめ

医薬品や細胞製品などの最終組成や製造工程でヒト・動物由来原料から作られた材料を用いる場合は、下記の点に留意して研究開発を進める事が要点となる。

- ・ヒト・動物由来原料から作られた材料の品質や安全性は、リスクベースで論点整理する必要がある。規制文書の要求などは最低要求であり、必ずしも必要十分条件ではない。そのため、リスクベネフィットバランス（有用性）の確保方法と論拠が必要である。

- ・研究開発の段階で使用する試薬がそのまま人を対象とする研究以降にも材料として使用できる事を確認する、又はその方策をあらかじめ構築する事で、研究開発が停止することを回避する。医薬品を材料とする場合、医薬品としての有効成分と材料としての有効成分や品質特性が異なる可能性にも注意が必要。

- ・海外との導出入がある場合、国情により同じルールでも運用が異なることや、異なるルール表記でも運用が近似している、などがある。そのため、関係国の規制文書や関連法規、輸出入規制などとの関係性などをよく理解しておく必要がある。

4. 材料に関する留意事項（各論）

4.1 無血清培地

4.1.1 基本的な考え方

ヒト細胞加工製品の培養に用いられる培地は、細胞に取り込まれ最終製品を構成する重要原料であり、その品質と安全性に大きな影響を与える。品質に関しては本文 3.1 に示す通り、ヒト細胞加工製品の CQA には不確定性があり製造工程確立後の培地変更には困難が伴うため、製品開発の初期段階における十分な適格性評価が求められる。

安全性に関しては、近年、人体へのリスク因子となりうる動物由来原料を用いない培地が主流となっており、無血清培地はその名の通り動物由来の血清や血漿を含まない培地であるが、血清や血漿の加工物や動物組織からの精製物が含まれている可能性がある。また、Animal Derived Component Free（動物由来原料不使用）や Chemically Defined（化学的既知成分のみで構成）の製品ラベルを持つ培地においても、その 2 次原料以降に遡ると動物由来原料が使用されている可能性があり、安全性が保証されているわけではない。

このため、市販されている培地の選定においては組成や安全性に関する情報開示が適切にできるサプライヤーを選択することに加え、生物由来原料基準への適合性を証明する再生医療等製品材料適格性確認書や、海外であれば EQDM CEP（欧州医薬品品質部門の適合証明書）等を取得した培地の採用が望ましい。

4.1.2 組成情報の開示

IND 申請（臨床試験用新医薬品の試験開始届出）においては製造工程由来不純物の安全性評価が必要であり、特定成分の含有及び評価系に関する情報は必須要件となる。また、NDA（新薬承認申請）では全原料の開示が求められるとともに、品質保証の観点からも培地の組成およびトレーサビリティに関する情報を把握する必要がある、これらの情報なくしてヒト細胞加工製品の開発を進めることは出来ない。しかしながら、市販培地は基本的に組成を開示しておらず、サプライヤーとの秘密保持契約下で情報開示を求めることとなるが、組成情報はサプライヤーの重要な知的財産であり、高い情報管理体制の元で取り扱う必要がある。尚、必要となる情報の開示が困難な場合には、サプライヤーが審査当局に MF（原薬等登録原簿）登録を行い、これを参照して審査を進めることも可能である。

4.1.3 ユーザーによる性能評価試験の実施

サプライヤーは、自社で規定した培養性能試験により培地の品質を管理する場合があるが、一般に、試験に使用する細胞株はユーザーがヒト細胞加工製品に用いる細胞株とは異なり、その品質規格も異なる。また、細胞製造においては製造工程や製造スケールの違いによる品質変化も起こりうるため、サプライヤーの品質規格を満たしていても実製品の品質を担保することにはならない。

したがって、ヒト細胞加工製品の製造に際しては独自の培地性能評価系を構築し、培地のロット毎に性能評価試験を実施する必要がある。

尚、培地のロット間差は開発の初期段階で評価すべきであるが、スケールアップ等の製造工程確立後にロット間差が問題となる可能性もあり、こういった事態に備えて問題解決に協力出来るサプライヤーを選定することも重要である。

4.1.4 変更管理

培地は凡そ 30~50 種類の成分から構成されており、サプライヤーによる各成分のメーカー変更や製造サイト変更などは、頻繁に行われる可能性がある。また製造工程の変更などもヒト細胞加工製品の品質と安全性に影響を与える因子となりうるため、培地製造の変更管理についてサプライヤーとの品質契約の中で取り決めを行う必要がある。

変更管理では、変更内容が十分なリードタイムをもって通知され、ヒト細胞加工製品の品質への影響を評価することとなるが、変更の重要度を区分し、どの程度までの変更について通知を受けるかを詳細に規定しておくことが望ましい。

4.1.5 供給持続性

ユーザーは、製品のライフサイクルを通じて安定した品質を維持するために、培地等、重要原料・資材の供給持続性を検討する必要がある。サプライヤーとの品質契約において供給の継続性に関する取り決めを行うとともに、供給中止のリスクに備えて代替サプライヤーを選定し、その適格性を評価しなければならない。

この適格性評価のためには、変更前後の比較検討が出来るように適切なデータを蓄積しておく必要がある。

4.2 成長因子・足場材・酵素液

留意事項について、以下に表形式で記載する。

製品			
	成長因子	足場材	酵素液
製品例	増殖因子、サイトカインなど	コラーゲン、マイクロキャリア、繊維、不織布など	トリプシン、コラゲナーゼ、キレート剤など
用途	細胞培養培地へ添加することで細胞増殖を促進させる細胞シグナル伝達物質	細胞接着促進のための培養容器コーティング材、スキャフォールド材、分散培養用足場材	培養容器から細胞を剥離するための細胞剥離剤、組織や細胞塊から単細胞を得るための細胞分散剤
滅菌	・液製品は滅菌済として販売。製造に使用する際には、ユーザーにて滅菌濾過をかけることが多い。 ・粉末製品の場合には、未滅菌なものも存在しており、ユーザーによる溶解処理後に濾過滅菌をかけて使用されることが多い。 ・足場材は、分散液、不織布など様々な形態で提供されている。製造工程において滅菌濾過をかけることが困難な製品が多く、完全閉鎖系で無菌状態を維持したまま製造プロセスへ組み込むことが必要。 ・「再生医療等製品の無菌製造法に関する指針 10.3.細胞以外の原料」に準じた取扱いを実施する。		
輸送・保管条件	・成長因子や酵素液は冷凍製品が多く、ドライアイスを用いた輸送やディープフリーザーなどによる保管が求められる。 ・輸送や保管時の温度逸脱により性能低下が懸念されるため、温度管理及び常時モニタリングが必要な場合が多い。常温、冷蔵、冷凍など、製品によって様々な保管条件が指定されている。		
多数の組成成分・原料			
概要	・成長因子は単体で用いる場合に加え、複数種を併用する場合が多い。 ・足場材は単一成分から構成されるものの他、基材自体が複数の混合物である場合、素材自体が共重合体のように分子レベルから混合組成になっている場合、酸塩基処理などにより改質されている場合がある。また、細胞接着や非特異的吸着抑制のためのコーティングがされている場合や、接着促進成分が単に混合されている場合もある。粉末や不織布の状態で提供されるもの、水や緩衝液に分散された状態で提供されるものもある。分散媒自体が複数成分からなる場合もある。 ・酵素液は主成分の酵素が単一成分の場合、複数成分の混合物の場合がある。主成分以外にも、安定剤、分散材、溶媒、塩など複数成分の混合物となっている場合がある。主成分が同質のものであっても溶解液組成等によって性能が変わる可能性がある。		

原料の由来	・成長因子、酵素液は、反芻動物、非反芻動物、微生物、植物、ヒト、リコンビナント由来のものが存在している。 ・足場材は、上記に加えて化学合成由来のものが存在している。細胞等接着制御の目的で、上記に加えてヒト、リコンビナント由来のものが混合される場合がある。
組成情報の開示	組成情報が非開示のまま販売される製品は多い。特に海外製品を中心として最終的に組成開示や安全性情報の提供を受けられず使用を継続できない場合があり、代替品への切替により性能低下や各種データの再取得などリスクがある。
生物由来原料	
二次原料の調査	2次原料などに生物由来原料が使用されていないかどうか、製造施設におけるクロスコンタミの可能性について、サプライヤーに COO、AOF などの書面として情報開示を求める。生物由来原料が使用されている場合には、生物由来原料基準に従っていることを確認する。
品質保証	
出荷時の品質試験	一般的に培地製品と同様な品質試験が実施されている。製品性能は、社内規格や実績値として取得は行うものの、製品規格に組み込むことはまれで、サプライヤーが製品性能を保証することはほとんどない。
受入試験	サプライヤーの品質試験項目や別途取得している性能評価のパラメーターと、ユーザーの CQA 関連指標が一致しないことが多い。(ユーザーが同指標を開示するケースはほとんどない)
安全性	
採用検討時	足場材には、用いられる原材料およびコーティング材、および溶出物の化学的・物理的特性に起因する急性毒性試験や遺伝毒性、感作性など、基本的な安全性データを確認する。
5.2. 最終製品	・ 成長因子や酵素液は、細胞培養時やその後の細胞剥離、細胞分散に使用されるが、投与液などへ置換される工程において除去される可能性が高い。細胞治療製品へ残存していないことが確認できれば、成分ごとに安全性を求められることは少ない。 ・ 足場材は、細胞培養後に除去する工程が含まれるが、足場材からデブリが発生する可能性は否定できず、細胞治療製品への残存量定量が求められる。細胞治療製品への残存量に応じて、投与形態、投与量、投与経路に従った安全性確認が必要。確認された無作用量によっては、細胞治療製品の最大用量が制限される場合もある。

4.3 資材

留意事項について、以下に表形式で記載する。

			凍結保存容器	ハードプラスチック容器	シングルユース製品	製品容器
製品例			凍結保存容器、シールチューブ、バッグ	ディッシュ、フラスコ、ピペット、遠沈管	培養用バッグ、培地/緩衝液保存用バッグ、連結用チューブライン	シールチューブ、バッグ
概要			凍結温度では、破損、素材の収縮率の違い（本体とキャップなど）による液漏れや汚染のリスクなどがある。	資材ごとに培地や細胞に接触する時間が異なる。		長時間細胞と接触する容器であり、使用温度や材質、容器形状が異なる。輸送による影響（振動、気圧変化等）について考慮する。
				ピペットは短時間の接触である。遠沈管など使用方法が異なる場合がある（遠心目的、培地の保存、試薬の凍結保存など）。	チューブラインやフィルターなどは短時間の接触である。バッグに起因する破損リスクがある。	
素材			主素材はプラスチックであり分類名（PE や PP など）は開示されるが、詳細な組成（添加剤の物質名、添加量）など開示されない。			
安全性	不純物	不溶性異物	・ 目視可能な不純物であり、製造環境や作業者等に由来し、人毛や皮膚片、紙片や塵埃、プラスチック成型時の残渣や機械部品等の摩耗片などがある。 ・ 日局において注射剤では不溶性異物検査法が定められており、規格への適合が求められる。 ・ 再生医療等製品の製造工程で管理すべき不溶性異物については、目視可能な異物の範囲が、資材の透明度や、目視検査を実施する環境等に依存することに留意し、管理範囲を設定する。			
		不溶性微粒子	・ 培養器材由来の不溶性の不純物であり、製造施設内の浮遊物等や原材料に由来し、多様な組成や粒子径が存在する。 ・ 日局において注射剤では不溶性微粒子試験が定められ、規格への適合が求められる。 ・ 再生医療等製品の製造工程において、不溶性微粒子は大きさや比重等により細			

		胞と分離することが困難であることが多いことから、あらかじめそのリスクの大きさを評価し、必要に応じてリスク低減や回避方法について管理範囲を設定する。
	エンドトキシン	・培養器材に付着しているエンドトキシンや微生物。
	微生物	・全ての再生医療等製品においてエンドトキシンおよび微生物は、健康に影響するためリスクアセスメントを行い、管理の必要性があると考えられる場合は管理範囲を設定する。
	E & L (抽出物 & 溶出物)	・抽出物は温度、時間、pH、溶媒等に関する苛酷条件下で培養器材から再生医療等製品に移行する化学物質を指し、溶出物は実際の使用条件下で固定資材から再生医療等製品に移行する化学物質を指す。 ・抽出物や溶出物は、資材の製造に用いられる種々の化学物質およびその派生物質の分解物や酸化物等が考えられる。 ・溶出物の化学物質プロファイルは、必要に応じて、実液あるいは実液を模した溶液を用い、実際の製造工程で想定されるワーストケースでの試験を行い、必要かつ可能な範囲で溶出物の特性を明らかにする。
	培地成分等の相互作用	・培地等には、アミノ酸、糖、脂質や、成長因子等が含まれており、資材との相互作用によって再生医療等製品の品質に影響する可能性がある。 ・資材を構成する化学物質組成、表面構造等の物質特性、及び内容液の接触の程度、pH や導電率の変化を考慮する。
安定供給	無菌保証	・培養器材は無菌であることが必要であり、無菌性を保証することが重要である。 ・無菌性は、物理的および微生物学的手法に基づく滅菌バリデーションを通して保証される。
	製品規格、仕様	・品質規格の項目として、材質、サイズ、無菌性、不溶性微粒子、エンドトキシン、抽出物等があげられる。 ・仕様書や契約書には、品質規格の試験方法および結果の信頼性、品質保証期限や保証の範囲、仕様変更時の対応等の明記が必要である。
	変更管理	・仕様変更（原材料や製造方法、装置、検査方法等）については、サプライヤーより十分な期間を有して通知を受ける必要がある。 ・変更による影響の範囲や程度をリスクアセスメントにより明確にした上で、予め作成された変更管理の手順書に基づいて実施する
	受入試験	・出荷証明書やラベルの内容確認、外観（破損の有無、異物付着等）等があげられ、仕様書や規格との一致を確認する。
	使用時目視検査	・資材は使用時に開封されるため、使用直前に製造工程内での外観や異物付着の目視検査が必要である。 ・目視検査の規格やその検査結果が当該資材における何を担保するかを明確にする必要がある。 ・目視検査の実施においては、検査ごとに適切な頻度を設定した上で手順書を作成し、検査記録として管理・保管する。

「ヒト細胞加工製品の製品開発における製造工程開発の手順に関する考え方」

Appendix その他原料の品質確保の考え方 作成班

ACE 試薬資材品質基準 WG

小西 敦	(味の素株式会社)
阿久津 英憲	(国立成育医療研究センター)
有馬 和久	(極東製薬工業株式会社)
鎰廣 真司	(住友ファーマ株式会社)
紀ノ岡正博	(大阪大学大学院工学研究科)
齋藤 充弘	(大阪大学大学院工学研究科)
田中 俊充	(アステラス製薬株式会社)
塚原 正義	(公益財団法人京都大学 iPS 細胞研究財団)
林 寿人	(日産化学株式会社)
林 直孝	(ロート製薬株式会社)
松田 博行	(ZACROS 株式会社)
水谷 学	(大阪大学大学院工学研究科)
柚木 幹弘	(一般社団法人日本血液製剤機構)

本考え方（ACE 指南書およびその Appendixes）は、日本医療研究開発機構（AMED）の再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（QbD に基づく再生医療等製品製造の基盤開発事業）「ヒト細胞加工製品の製造に向けた QbD に基づく管理戦略の構築と新たな核となるエコシステムの形成」（通称: ACE プロジェクト，研究開発代表者: 紀ノ岡正博）の支援を受けて作成された。