

表 1.5 pICES セルバンクの規格試験を行う時期 (案)

(+: 実施、 -: 実施せず)

検査項目		試験検体		
		MCB	WCB	予定の培養期間を超えて培養した細胞
特性解析	①形態/増殖観察	+	+	-
	②奇形腫形成試験	+	-	-
	③DNA fingerprinting(STR)	+	-	-
純度試験	④無菌試験	-	-	+
	⑤マイコプラズマ試験	+(C法)*	+(C法)*	+(A法、B法)*
	⑥ヒトウイルス試験	-	-	+
	⑦マウスウイルス試験	-	-	+

*表 1.7 参照

表 1.4 に示した特性解析試験を実施する時期について表 1.6 に示す。

表 1.6 pICES セルバンクの特性解析試験を行う時期(案)

(+: 実施、 -: 実施せず)

検査項目		試験検体		
		MCB	WCB	予定の培養期間を超えて培養した細胞
⑧胚葉体形成試験(<i>in vitro</i>)		+	-	-
⑨メチル化アレイ(Agilent メチル化解析チップ)		+	-	-
⑩糖鎖アレイ(レクチン解析チップ)		+	-	-
⑪未分化マーカータンパク発現解析(組織学的)		+	-	-
⑫未分化マーカー遺伝子発現解析(mRNA)		+	-	-
⑬hTERT 遺伝子発現解析		+	-	-
⑭核型分析		+	-	-
⑮CGH 解析		+	-	-
⑯遺伝子発現チップ解析		+	-	-
⑰エキソーム解析		+	-	-

1.2.7 pICES セルバンクに関する特性解析試験および純度試験の内容

表 1.3, 1.4 に示した試験項目の内容を以下に示す。

特性解析試験

①形態/増殖観察

試験目的	セルバンクにおいてヒト ES 細胞が未分化を維持していることを確認するために形態観察を行う。形態学的特徴はヒト ES 細胞であることの判断においてもっとも確実である。
試験方法	pICES を解凍、培養し、培養皿上の細胞を位相差顕微鏡で観察する。

② 奇形腫形成試験

試験目的	ヒト ES 細胞の特徴である分化多能性を有しているかどうかを確認する。
試験方法	pICES を解凍、培養した細胞をヌードマウス皮下に移植し(~30 匹)、16 週後に形成された奇形腫を剖出し、組織学的(HE 染色)に三胚葉へ分化しているかどうかを確認する。

③DNA fingerprinting(STR)

試験目的	細胞の同一性、コンタミの有無を確認する
試験方法	pICES を解凍、培養した細胞に対し、Promega 社 PowerPlex16 システムを用いて 16 遺伝子座の遺伝子多型を解析する。

④胚葉体形成試験(*in vitro*)

試験目的	三胚葉への分化能を見ることでヒト ES 細胞であることを確認する
試験方法	pICES を解凍、培養した細胞を <i>in vitro</i> で胚様体への分化を誘導し、三胚葉への分化を免疫染色法で確認する。

⑤メチル化アレイ(Illumina メチル化解析チップ)

試験目的	メチル化パターンによりヒト ES 細胞であることを確認する
試験方法	pICES を解凍、培養した細胞より精製したゲノム DNA のメチル化状態をチップで網羅的に解析する

⑩糖鎖アレイ(レクチン解析チップ)

試験目的	糖鎖発現パターンによりヒト ES 細胞であることを確認する <i>Genes Cells</i> 16:1-11(2011)
試験方法	pICES を解凍、培養した細胞の糖鎖発現パターンをレクチンチップで網羅的に解析する

⑪未分化マーカータンパク発現解析(組織学的)

試験目的	未分化マーカータンパクの発現解析でヒト ES 細胞であることを確認する
試験方法	pICES を解凍、培養したのち、未分化マーカー Oct3/4, Sox2, Nanog, Tra-1-60 を免疫染色法で確認する。

⑫未分化マーカー遺伝子発現解析(mRNA)

試験目的	未分化マーカー遺伝子の発現解析でヒト ES 細胞であることを確認する
試験方法	pICES を解凍、培養した細胞からトータル RNA を精製し、未分化マーカー <i>Nanog</i> , <i>Oct3/4</i> , <i>Sox2</i> の発現を RT-PCR 法で確認する。 <i>Biochem Biophys Res Commun</i> 345: 926-932 (2006)

⑬hTERT 遺伝子発現解析

試験目的	細胞年齢を確認する
試験方法	pICES を解凍、培養した細胞からトータル RNA を精製し、リアルタイム PCR 法により TERT 遺伝子を検出する

⑭核型分析

試験目的	ゲノムの完全性、安定性 (欠失等) を確認する
試験方法	pICES を解凍、培養した細胞を ISCN (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (1995,1985,2009)) に従い核型を分析する

⑮CGH 解析

試験目的	ゲノムの完全性、安定性 (欠失等) を確認する
試験方法	pICES を解凍、培養した細胞を Agilent アレイ CGH 法 (Enzymatic ラベル化法) を用いて原材料(SEES)と比較解析を行う

⑩遺伝子発現チップ解析

試験目的	遺伝子発現解析によりヒト ES 細胞であることを確認する
試験方法	pICES を解凍、培養した細胞よりトータル RNA を精製し、Agilent 社遺伝子発現解析チップ SurePrint G3 Human Gene Expression 8x60K を用いて、発現遺伝子を網羅的に解析する

⑪エキソーム解析

試験目的	エキソン(遺伝子)の配列、安定性を確認する
試験方法	pICES を解凍、培養した細胞を用いてゲノムのエキソン部分を濃縮し、次世代シーケンサーを用いて塩基配列を決定する

純度試験

表 1.7 ヒト ES 細胞セルバンクに関する純度試験の内容

試験項目	試験方法	
④無菌試験	EP/USP 直接法およびメンブランフィルター法	
⑤マイコプラズマ否定試験	JP 参考情報 A. 培養法, B. 指標細胞を用いた DNA 染色法, C. ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) による検出法。B 法で陽性を示した場合のみ C 法を実施。	
⑥ヒトウイルス試験	Hepatitis B virus , Hepatitis C virus, Human immunodeficiency virus type 1 and type 2, Human T-cell lymphotropic virus type 1 and type 2, Human parvovirus B19 を qPCR 法で検出	
⑦ マウスウイルス試験	感染性試験	レトロウイルスに感受性の高い Dunni 細胞および PG-4 細胞との共培養法
	逆転写活性試験	レトロウイルスのポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) による検出
	電子顕微鏡観察	電子顕微鏡による細胞形態観察及びウイルス粒子の検出
	<i>in vitro</i> 試験	MRC-5 細胞、Vero 細胞及び NIH-3T3 細胞に接種し、細胞変性誘発作用、赤血球吸着反応及び赤血球凝集反応を確認
	<i>in vivo</i> 試験	乳飲みマウス、マウス離乳仔及びモルモットに接種し、発病及び生存数を確認する。マウス離乳仔及びモルモットは接種後 28 日間。発育鶏卵の漿尿膜嚢液内に播種し、赤血球凝集活性と生育胚の割合を求める
抗体産生試験 (マウス)	マウス抗体産生試験 (マウスに接種し、血清中の乳酸脱水素酵素活性を測定する。また接種 14 日目に致死量のリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV)を投与する。接種した血清中の 17 種のウイルス(Sendai Virus、Pneumonia Virus of Mice、Mouse Hepatitis Virus、Minute Virus of Mice、Mouse Parvovirus、Mouse Poliovirus (GDVII)、Reovirus Type3、Epizootic Diarrhea of Infant Mice、Mouse Pneumonitis Virus (K virus)、Ectromelia、Polyoma Virus、Mouse Adenovirus、Lymphocytic Choriomeningitis Virus (LCMV)、Mouse Cytomegalovirus、Mouse Thymic Virus、Hantaan Virus、Prospect Hill Virus)抗体アッセイを行う	

被験物の名称：ICES

予定される一般名称：ヒト胚性幹細胞

相談区分：医薬品戦略相談

(別に定める要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業)

相談予定日：2013年2月5日(火) 14時00分より

相談者：絵野沢 伸(独立行政法人国立成育医療研究センター)

ムコリピドーシス II 型に対するヒト ES 製剤

1. 相談内容

1.1. 概要

相談事項

目的とする細胞以外の原材料の安全性及び品質に関する資料整備の充足性及び妥当性について

本品の製造に使用予定の細胞以外の原材料は、治験品製造のための原材料として適切でしょうか？下記の原材料を中心にご助言お願いいたします。

1. Foetal Bovine Serum

(懸念事項：「生物由来原料基準」及び「ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」適合性)

2. KnockOut™ Serum Replacement

(懸念事項：含有成分の「生物由来原料基準」適合性)

3. セルバンカー3

(懸念事項：「ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」適合性)

本品の製造には、目的とする細胞以外に培地、ウシ血清、成長因子、トリプシン等を原材料として使用します。これら原材料の品質、安全性等を保証する資料として、分析証明書 (Certificate of Analysis), 化学物質安全性データシート (Material Safety Data Sheet; MSDS)及び原産地証明書 (Certificate of Origin) を供給元より可能な範囲で入手しました。また、製造に生物由来成分を用いた原材料に関しては、秘密保持契約を締結した上で由来や製造方法に関する資料を入手しました。これらにより動物由来原材料の使用の有無、TSE 原因物質混入の可能性やウイルスの有無等の本品の安全性に関わる原材料の情報を確認した上で製造に使用する予定です。治験を開始するにあたり、本品の製造に用いる原材料の品質や安全性等に関わる資料の妥当性及び充足性についてご助言いただければと存じます。

細胞以外の原材料及び製造関連物質の品質管理に関しましては、平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 6 号「ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」、平成 15 年厚生労働省告示第 210 号「生物由来原料基準」を参考にしました。

ムコリピドーシス II 型に対するヒト ES 製剤

1.2. 相談事項

目的とする細胞以外の原材料の安全性及び品質に関する資料整備の充足性及び妥当性について

1.2.1. ICES 製造に使用される細胞以外の原材料及び製造関連物質の概要

目的とする細胞以外のすべての原材料及び製造関連物質の一覧と供給元を表 1.2.1 に示した。

表 1.2.1 目的とする細胞以外のすべての原材料及び製造関連物質の一覧

	原材料名・製造関連物質名	医薬品、 試薬の区 別	供給元
培養に使用	DMEM+GlutaMAX™-I	試薬	Life Technologies
	Foetal Bovine Serum	試薬	HyClone
	GultaMAX™I SupplementCTS™	試薬	Life Technologies
	MEM Non-Essential Amino Acids Solution (100x)	試薬	Life Technologies
	KnockOut™ DMEM	試薬	Life Technologies
	KnockOut™ Serum Replacement	試薬	Life Technologies
	ピルビン酸ナトリウム	試薬	Life Technologies
	Recombinant Human FGF-basic	試薬	Life Technologies
細胞処理用	PBS,Dulbeccos w/o Ca,Mg	試薬	Life Technologies
	Recombinant Trypsin, GMP Grade	試薬	Roche
細胞凍結用	TCプロテクター	試薬	DSファーマバイオテック
	セルバンカー3	試薬	十慈ファーマ
	Y27632 (ROCK 阻害剤)	試薬	和光純薬
基質	NMP コラーゲン PS(医療用コラーゲン)	試薬	ニッポン
	塩酸「ヤマゼン」	医薬品	山善製薬
	(局方) 大塚注射用水	医薬品	大塚製薬

ムコリピドーシス II 型に対するヒト ES 製剤

表 1.2.2. 目的とする細胞以外のすべての原材料及び製造関連物質の資料整備の状況

目的とする細胞以外のすべての原材料及び製造関連物質に関する資料の取得状況を表 1.2.2 に示した

原材料名・製造関連物質名	医薬品、試薬の区別	動物由来製品原料使用の有無	COA	MSDS	COO
DMEM+GlutaMAX™-I	試薬	無	○	○	—
Foetal Bovine Serum	試薬	有	○	○	—
GlutaMAX™I SupplementCTS™	試薬	無	○	○	○
MEM Non-Essential Amino Acids Solution (100x)	試薬	無	○	○	○
Knockout™ DMEM	試薬	無	○	○	
KnockOut™ Serum Replacement	試薬	有	○	○	○
ピルビン酸ナトリウム	試薬	無	○	○	—
Recombinant Human FGF-basic	試薬	無	○	○	○
PBS,Dulbeccos w/o Ca,Mg	試薬	無	○	○	—
Recombinant Trypsin, GMP Grade	試薬	無	入手予定	入手予定	入手予定
TC プロテクター	試薬	無	○	入手予定	—
セルバンカー3	試薬	無	入手予定	入手予定	—
Y-27632	試薬	無	○	○	入手予定
NMP コラーゲン PS (医療用コラーゲン)	試薬	有	○	○	入手予定
塩酸「ヤマゼン」	医薬品	無	—	—	—
(局方) 大塚注射用水	医薬品	無	—	—	—

ムコリビドーシス II 型に対するヒト ES 製剤

1.2.2. 培地の組成

1) マウス胎児線維芽細胞(MEF)及びフィーダー細胞の培養に使用する培地の組成

表 1.2.3.に、MEF およびフィーダー細胞の培養に使用する培地の組成を示す。

表 1.2.3. MEF およびフィーダー細胞の培養に使用する培地の組成

成分名	分量	承認番号・規格等	供給元
DMEM+GlutaMAX™-I (基本培地)	90%	製品名 DMEM+GlutaMAX™-I 規格は製造元規格による。 別紙規格	Life Technologies
ウシ胎児血清 (血清)	10%	製品名 Fetal Bovine Serum 規格は製造元規格による。 別紙規格 参照	Hyclone
MEM 非必須アミノ酸溶液 (非必須アミノ酸)	100µM	製品名 MEM Non-Essential Amino Acids Solution (100x) 規格は製造元規格による。 別紙規格 参照	Life Technologies

ムコリピドーシス II 型に対するヒト ES 製剤

2) ヒト胚細胞（及び ES 細胞）の培養に使用する培地の組成

表 1.2.4. に、ヒト胚細胞及び ES 細胞の培養に使用する培地の組成を示す。

表 1.2.4. ヒト胚細胞（及び ES 細胞）の培養に使用する培地の組成

成分名	分量	承認番号・規格等	供給元
Knockout™ DMEM (基本培地)	80%	製品名 Knockout™ DMEM 規格は製造元規格による。 別紙規格 参照	Life Technologies
KNOCKOUT™ Serum Replacement (血清代替物)	20%	製品名 KnockOut™ Serum Replacement 規格は製造元規格による。 別紙規格 参照	Life Technologies
ヒト bFGF (未分化維持因子)	10ng/ml	製品名 Recombinant Human FGF-basic 規格は製造元規格による。 別紙規格 参照	Life Technologies
MEM 非必須アミノ酸溶液 (非必須アミノ酸)	100µM	製品名 MEM Non-Essential Amino Acids Solution (100x)規格は製造元規格による。 別紙規格 参照	Life Technologies
ピルビン酸ナトリウム (解糖系代謝物：細胞エネルギー源)	1mM	製品名ピルビン酸ナトリウム溶液 100mM 液体 規格は製造元規格による。 別紙規格 参照	Life Technologies
GlutaMAX™-I (安定型グルタミン代替品)	2mM	製品名 GultaMAX™I SupplementCTS™ 規格は製造元規格による。 別紙規格 参照	Life Technologies

ムコリピドーシス II 型に対するヒト ES 製剤

1.2.3. 原材料の製造元規格及び受入規格

1.2.3.1. 培地成分の製造元規格及び受入規格

前記培地組成に示した培地について、生物由来原料基準への適合状況、規格（試験項目、試験方法、試験結果を含む）を別紙規格に示す。

a) 別紙規格：培地

使用目的	製品名	DMEM+GlutaMAX™-I
フィーダー細胞の増殖培養の基礎培地として使用	製造元	Life Technologies
	動物由来製品原料使用の有無	無
	製造元規格	下表 A
	受入規格	下表 B

表 A 製造元規格

検査項目	検査方法	判定基準
エンドトキシン試験	USP	<0.030EU/mL
浸透圧	凝固点降下法	290~330mOsm/kg
pH	pH メータ	pH7.0-7.4
Sp2 Toxicity Assay	Sp2/O-Ag14 細胞の増殖性試験	対照培地と同等であること
無菌試験	USP	菌の増殖が認められないこと

表 B 受入規格

検査項目	確認方法	判定基準
外観	目視	容器、被覆、表示に異常がないこと
使用期限	表示を確認	使用期限内であること
分析証明書の確認	ロット分析証明書を確認	それぞれの判定基準に合致していること

ムコリピドーシス II 型に対するヒト ES 製剤

b) 別紙規格：培地

使用目的	製品名	Knockout™ DMEM
ES 細胞の増殖培養の 基礎培地として使用	製造元	Life Technologies
	動物由来製品原料使用の有無	無
	製造元規格	下表 A
	受入規格	下表 B

表 A 製造元規格

検査項目	検査方法	判定基準
外観	目視	異常がないこと
pH	pH メータ	pH7.1~7.6
浸透圧	凝固点降下法	266~287mOsm/kg
無菌試験	USP	菌の増殖が認められないこと
エンドトキシン試験	USP	1.0EU/mL 以下であること
増殖性試験	Sp2/O-Ag14 細胞の増殖性試験	コントロール培地と同等であること

表 B 受入規格

検査項目	確認方法	判定基準
外観	目視	容器、被覆、表示に異常がないこと
使用期限	表示を確認	使用期限内であること
分析証明書の確認	ロット分析証明書を確認	それぞれの判定基準に合致していること

ムコリピドーシス II 型に対するヒト ES 製剤

c) 別紙規格：培地

使用目的	製品名	MEM Non-Essential Amino Acids Solution (100x)
フィーダー細胞及び ES 細胞の基礎培地に養分増強のために添加	製造元	Life Technologies
	動物由来製品原料使用の有無	無
	製造元規格	下表 A
	受入規格	下表 B

表 A 製造元規格

検査項目	検査方法	判定基準
pH	pH メータ	pH0.6-1.7
無菌試験	USP	菌の増殖が認められないこと

表 B 受入規格

検査項目	確認方法	判定基準
外観	目視	容器、被覆、表示に異常がないこと
使用期限	表示を確認	使用期限内であること
分析証明書の確認	ロット分析証明書を確認	それぞれの判定基準に合致していること

ムコリピドーシス II 型に対するヒト ES 製剤

d) 別紙規格：添加物

使用目的	製品名	GultaMAX™I SupplementCTS™
ES 細胞の基礎培地に グルタミンの代替と して使用	製造元	Life Technologies
	動物由来製品原料使用の 有無	無
	製造元規格	下表 A
	受入規格	下表 B

表 A 製造元規格

検査項目	検査方法	判定基準
外観	目視	液体
pH	pH メータ	pH4.7-6.0
浸透圧	凝固点降下法	440~500mOsm/kg
無菌試験	USP	菌の増殖が認められないこと
エンドトキシン試験	USP	1.0EU/mL 以下であること

表 B 受入規格

検査項目	確認方法	判定基準
外観	目視	容器、被覆、表示に異常がないこと
使用期限	表示を確認	使用期限内であること
分析証明書の確認	ロット分析証明書を確認	それぞれの判定基準に合致していること

ムコリピドーシス II 型に対するヒト ES 製剤

1.2.3.2 培地添加成分の規格及びその使用目的（血清、成長因子、抗生物質等）

前記培地組成に示した添加成分（血清、成長因子、抗生物質）について、生物由来原料基準への適合状況、規格（試験項目、試験方法、試験結果を含む）及び使用目的を別紙規格に示す。

e) 別紙規格：添加物

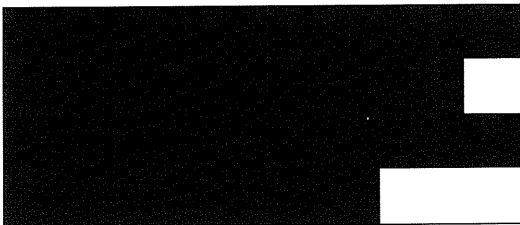
使用目的	製品名	KnockOut™ Serum Replacement
ES 細胞の増殖培養の培地に血清代替物として使用	製造元	Life Technologies
	動物由来製品原料使用の有無	有 
	製造元規格	下表 A
	受入規格	下表 B

表 A 製造元規格

検査項目	検査方法	判定基準
pH	USP/EP	pH7.0 ~ 7.7
浸透圧	凝固点降下法	410 ~ 510 mOsm/kg
無菌試験	USP	菌の増殖が認められないこと
エンドトキシン試験	USP	0.0 ~ 10.0 EU/mL
性能試験	ES Cell and Colony Morphology w/o ESGRO	合格
	ES Cell Rel Plat Efficiency w/o ESGRO	合格
	ES Relative Type 1 Colonies	合格

表 B 受入規格

検査項目	確認方法	判定基準
外観	目視	容器、被覆、表示に異常がないこと
使用期限	表示を確認	使用期限内であること
分析証明書の確認	ロット分析証明書を確認	それぞれの判定基準に合致していること

ムコリピドーシス II 型に対するヒト ES 製剤

・動物由来原料基準への適合性

基準の内容	対応状況
(1) 動物細胞組織製品の原材料以外の動物に由来する原料又は材料（細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされるものを除く。以下動物由来原料基準において同じ。）の原材料は、薬事法に基づく製品の製造販売の承認の際に交付される承認書に別に記載されている場合を除き、健康な動物に由来するものでなければならない。健康な動物に由来することが確認できない場合にあっては、無菌性が担保されていること及びウイルス感染リスクの検証が行われていることを確認しなければならない。	[Redacted]
(2) 原材料について、動物の原産地、使用部位等を明らかにするとともに、細胞又は組織の入手方法について明らかにしなければならない。	[Redacted]
(3) 特性解析された動物（哺乳類、鳥類及び昆虫類）に由来するセル・バンクを出発基材とした細胞培養により生産される製品については、ヒトに対して感染性や病原性を示す可能性のあるウイルスの存在の有無を確認するために、細胞株や培養終了後の細胞については、ウイルス試験を少なくとも一度は行わなければならない。さらに、未加工又は未精製バルクの段階において、適切にウイルス試験を実施しなければならない。ただし、工程をごく一部進めることによってウイルス試験がより高感度に行える場合にはこの限りではない。本試験において、外来性ウイルスが検出された場合には、原則として、製品を製造するために用いてはならない。	[Redacted]
(4) 生きた動物全体を出発基材として生産される製品については、(3)及び 2 動物細胞組織製品原料基準(2) の規定を準用する。	[Redacted]
(5) 細胞、組織又は体液から得られた原材料について、製造工程において、細菌、真菌、ウイルス等を不活化又は除去する処理を行わなければならない。	[Redacted]
(6) 原材料についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。ア原材料を作製した機関名、イ原材料を作製した年月日、ウ原材料の検査等の結果、エ原材料を作製する作業の経過、オ原材料のロットの番号	[Redacted]
(7) 生物由来製品に指定された製品以外の製品については、(2)から(5)までの規定を適用しないものとする。	[Redacted]

ムコリピドーシス II 型に対するヒト ES 製剤

f) 別紙規格 : ウシ胎児血清

使用目的	製品名	Fetal Bovine Serum (Cat.SV30176)
フィーダー細胞の基礎培地に血清成分として使用	製造元	HyClone
	動物由来製品原料使用の有無	有
	製造元規格	下表 A
	受入規格	下表 B

表 A 製造元規格

検査項目	検査方法	判定基準
エンドトキシン試験	Kinetic Turbidimetric	5 IU/mL 以下であること
ヘモグロビン	Spectrophotometric	18 mg/100mL 以下であること
無菌試験	Millipore Steritest	菌の増殖が認められないこと
マイコプラズマ否定試験	Large Volume, Direct Culture	検出されないこと
	Hoechst DNA Stain	検出されないこと
ウイルス否定試験	9 CFR 113.53	Bluetongue, Bovine Adenovirus, Bovine Parvovirus, Bovine Respiratory Syncytial Virus, Bovine Viral Diarrhoea Virus, Rabies, Reovirus, Cytopathogenic Agents-e.g. IBR Haemadsorbing Agents-e.g. PI3 の混入がないこと

表 B 受入規格

検査項目	確認方法	判定基準
外観	目視	容器、被覆、表示に異常がないこと
使用期限	表示を確認	使用期限内であること
分析証明書の確認	ロット分析証明書を確認	それぞれの判定基準に合致していること

ムコリピドーシス II 型に対するヒト ES 製剤

生物由来原料基準等への適合性






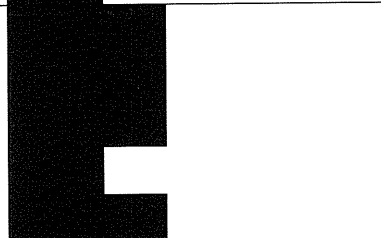
f-1)ウシ胎児血清

・反芻動物由来原料基準への適合性

基準の内容	対応状況
(1) 反芻動物に由来する原料又は材料（脂肪酸、グリセリン、脂肪酸エステル、アミノ酸、合成オリゴペプチドその他高温及びアルカリ処理により製するものを除く。）については、反芻動物由来原料基準によるものとする。	
(2) 反芻動物の次に掲げる部位を医薬品等の原材料に用いてはならない。 ア下垂体、イ胸腺、ウ硬膜、エ三叉神経節、オ松果体、カせき髄、キせき柱骨、ク胎盤、ケ頭骨、コ腸、サ脳、シ脳せき髄液、ス背根神経節、セ脾臓、ソ副腎、タ扁桃、チ眼、ツリンパ節	
(3) 反芻動物に由来する原材料（乳を除く。）を医薬品等に用いる場合には当該反芻動物の原産国は次に掲げる国でなければならない。ただし、羊毛、ラノリン並びに皮由来ゼラチン及びコラーゲンについては、この限りではない。また、乳を原材料として用いる場合には当該反芻動物の原産国は、英国及びポルトガル以外の国でなければならない。ア アルゼンチン、イ インド、ウ ウルグアイ、エ エルサルバドル、オ オーストラリア、カ ケニア、キ コスタリカ、ク コロンビア、ケ シンガポール、コ スワジランド、サ チリ、シ ナイジェリア、ス ナミビア、セ ニカラグア、ソ ニューカレドニア、タ ニュージーランド、チ パキスタン、ツ パナマ、テ バヌアツ、ト パラグアイ、ナ ブラジル、ニ ボツワナ、ヌ モーリシャス	
(4) 反芻動物に由来する原材料についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていないといけない。 ア原産国、イ原材料を作製した年月日、ウ原材料の由来となる反芻動物の飼育又はと畜の状況、エ原材料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、オ原材料のロットの番号	
(5) 医薬品、医薬部外品及び医療機器については、治療上の効果が当該原材料を用いることによるリスクを上回る場合その他必要な場合において、(2)又は(3)に適合しない原材料をやむを得ず使用する場合は、その妥当性について、薬事法に基づく製品の製造販売の承認の際に交付される承認書に記載することとする。	
(6) 化粧品については、(3)に適合しない原材料をやむを得ず使用する場合は、厚生労働省医薬食品局長が定める必要な条件に適合するもののみを使用することができる。	

ムコリピドーシス II 型に対するヒト ES 製剤

・動物由来原料基準への適合性

基準の内容	対応状況
<p>(1) 動物細胞組織製品の原材料以外の動物に由来する原料又は材料（細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとするものを除く。以下動物由来原料基準において同じ。）の原材料は、薬事法に基づく製品の製造販売の承認の際に交付される承認書に別に記載されている場合を除き、健康な動物に由来するものでなければならない。健康な動物に由来することが確認できない場合にあっては、無菌性が担保されていること及びウイルス感染リスクの検証が行われていることを確認しなければならない。</p>	
<p>(2) 原材料について、動物の原産地、使用部位等を明らかにするとともに、細胞又は組織の入手方法について明らかにしなければならない。</p>	
<p>(3) 特性解析された動物（哺乳類、鳥類及び昆虫類）に由来するセル・バンクを出発基材とした細胞培養により生産される製品については、ヒトに対して感染性や病原性を示す可能性のあるウイルスの存在の有無を確認するために、細胞株や培養終了後の細胞については、ウイルス試験を少なくとも一度は行わなければならない。さらに、未加工又は未精製バルクの段階において、適切にウイルス試験を実施しなければならない。ただし、工程をごく一部進めることによってウイルス試験がより高感度に行える場合にはこの限りではない。本試験において、外来性ウイルスが検出された場合には、原則として、製品を製造するために用いてはならない。</p>	
<p>(4) 生きた動物全体を出発基材として生産される製品については、(3)及び2 動物細胞組織製品原料基準(2) の規定を準用する。</p>	
<p>(5) 細胞、組織又は体液から得られた原材料について、製造工程において、細菌、真菌、ウイルス等を不活化又は除去する処理を行わなければならない。</p>	
<p>(6) 原材料についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。 ア原材料を作製した機関名、イ原材料を作製した年月日、ウ原材料の検査等の結果、エ原材料を作製する作業の経過、オ原材料のロットの番号</p>	
<p>(7) 生物由来製品に指定された製品以外の製品については、(2)から(5)までの規定を適用しないものとする。</p>	