

事 務 連 絡
平成 2 5 年 3 月 8 日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

細胞・組織加工医薬品等の製造に関連するものに係る原薬等登録原簿
登録申請書及びその申請書に添付すべき資料の作成要領について

原薬等登録原簿（以下「MF」という。）の利用に関する指針については、近年の科学技術の進歩等に対応した見直しを行い、「原薬等登録原簿の利用に関する指針について」の一部改正について」（平成 2 4 年 1 2 月 2 8 日付け薬食審査発 1 2 2 8 第 2 7 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知。以下「MF改正通知」という。）により、ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」という。）の製造に関連するもの（細胞、培地、培地添加物等）の取扱い等について示したところです。

今般、MF改正通知による指針の改正を踏まえ、細胞・組織加工医薬品等の製造に関連するものに係る原薬等登録原簿登録申請書（以下「申請書」という。）及びその申請書に添付すべき資料の作成要領を別添のとおり策定しましたので、ヒト由来の細胞・組織加工医薬品等の製造に関連するもの（細胞、培地、培地添加物等）の登録に当たっては、MF改正通知によるほか、下記に留意されるよう貴管内関係業者に対し周知方よろしく御配慮をお願いします。

記

1. 細胞・組織加工医薬品等の製造に関連するものに係る申請に当たっては、薬事法施行規則（昭和 3 6 年厚生省令第 1 号。以下「規則」という。）第 7 2 条第 1 項の規定に基づき、規則の様式第四十二による申請書を利用すること。



2. 原薬等登録原簿登録申請書及び当該申請書に添付すべき資料の作成に当たっては、別添の作成要領を参照するとともに、適宜、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における相談制度を活用されたいこと。
3. 登録対象となる細胞・組織加工医薬品等の製造に関連するものの種類等によっては、申請書の添付資料について一部簡略化することが可能であること。

(別添)

細胞・組織加工医薬品等の製造に関連するものの原薬等登録原簿
登録申請書及びその申請書に添付すべき資料の作成要領

第1 一般的事項

本作成要領は、「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号厚生労働省医薬食品局長通知）及び「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」（平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知。以下「指針」という。）に基づいて、ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」という。）の原薬等登録原簿登録申請に際して、一般的に申請書に記載すべき事項及び申請書の添付資料の作成に当たり留意すべき事項をまとめたものであり、登録対象となる細胞・組織加工医薬品等の製造に関連するもの（以下「登録品」という。）の種類等によっては、申請書の添付資料について一部簡略化することが可能であること（別紙参照）。

一方、本作成要領に示した項目以外にも、登録品の品質及び安全性を説明するために必要な事項があれば、本作成要領にかかわらず、関係する資料を添付し、説明すること。

第2 原薬等登録原簿登録申請書の作成時の留意点

申請書の項目ごとに、以下の点に留意して記載し、それぞれの説明の根拠となる資料を添付すること。

1 登録区分欄

「「原薬等登録原簿の利用に関する指針について」の一部改正について」（平成24年12月28日付け薬食審査発1228第27号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）5.(1) ①を参考に記載すること。

2 原薬等の名称欄

登録対象となる細胞・組織加工医薬品等の製造に関連するもの（以下「登録品」という。）の名称を記載すること。なお、登録品が細胞である場合は、「細胞・～（販売名等を記載）」、培地/培地添加物である場合は「培地/培地添加物・～（販売名等を記載）」の様に記載し、これら以外の細胞・組織加工医薬品等の製造に関連するもの（細胞加工に用いる酵素等）（以下「細

胞加工用原材料等」という。) に関しては「細胞加工用原材料等・～ (販売名等を記載)」の様に記載すること。

3 製造所の名称欄

登録品を製造する製造所の名称を記載すること。

4 製造所の所在地欄

登録品を製造する製造所の住所を記載すること。

5 成分及び分量又は本質欄

登録品が細胞である場合は、細胞及びその保存液の成分、分量等を記載すること。培地については、その成分及び分量、また、培地添加物（血清、成長因子、サイトカイン等）及び細胞加工用原材料等については、その本質、成分、分量等を記載すること。

成分のうち、ヒト又は動物に由来するものは、成分ごとに、「薬事法施行規則の一部改正等に伴う事務取扱い等について」（平成 15 年 5 月 20 日付け 医薬審発第 0520001 号・医薬安発第 0520001 号・医薬監麻発第 0520001 号・医薬血発第 0520001 号厚生労働省医薬局審査管理課長・安全対策課長・監視指導・麻薬対策課長・血液対策課長通知）別添 2 を参考にテキスト欄に記載すること。

記載する情報として以下が考えられる。

- ・ 原材料となるヒト又は動物由来成分の由来（動物種、原産国、使用部位等）
- ・ ドナースクリーニングの内容（検査項目や検査方法を含む）
- ・ 製造工程中の細菌、真菌、ウイルス等の不活化／除去処理の方法
- ・ 品質及び安全性の確保の観点から重要と考えられる製造工程

6 製造方法欄

(1) 原材料とその受入

必要に応じて、登録品の原材料を示し、原材料ごとの規格を記載すること。なお、受入時に検査を実施する場合は、その検査の名称、方法、判定基準を記載すること。

また、登録品の原材料のうち、ヒト又は動物に由来する成分にあたるものについては、原材料規格に上記「5 成分及び分量又は本質欄」で記載が求められている情報を含めて記載すること。なお、登録品の原材料のうち、ヒト又は動物に由来する成分としての説明の要否については、「生物由来原料基準に規定する原材料の取扱いについて」（平成 21 年

3月27日付け厚生労働省医薬食品局長審査管理課事務連絡)を参照すること。

(2) 各製造工程の製造方法

製造工程のうち、細菌、真菌、ウイルス等の不活化/除去処理に相当する工程がある場合は、製造工程名を明記すること。

登録品が細胞である場合は、各製造工程中の製造方法の内容を、原材料、プロセス・パラメータ、工程管理等を含めて記載し、工程内管理試験として設定している試験の項目、判定基準を記載すること。

セル・バンク・システムを持つ登録品の場合は、セル・バンクの調製方法を記載し、更新を予定するものについては、更新頻度、更新方法、適格性の判定基準等を記載すること。

7 規格及び試験方法欄

必要に応じて、登録品の規格及び試験方法として設定している試験の項目、試験方法、適否判定基準を記載すること。

8 安定性に関する情報欄

必要に応じて、安定性試験結果等に基づき記載すること。

9 貯蔵方法及び有効期限欄

登録品の貯蔵方法、有効期限を記載すること。

10 安全性に関する情報欄

関連情報を記載すること。

11 製造業の許可区分又は外国製造業者の認定区分欄

必要に応じて、取得している（又は許可申請中、認定申請中の）製造業の許可区分又は外国製造業者の認定区分に該当するコードを記載すること。

12 製造業の許可番号又は外国製造業者の認定番号及び年月日欄

製造業の許可又は外国製造業者の認定を取得している場合に記載すること。許可番号又は認定番号欄には該当する製造業の許可又は外国製造業者の認定番号を記載し、許可年月日又は認定年月日欄には、その許可又は認定年月日（有効期間の始期）を記載すること。本項について許可又は認定が不要の場合には、ダミー番号を記載すること。

1.3 原薬等国内管理人欄

外国において製造される登録品においては、原薬等国内管理人を選任し、その名称と住所を記載すること。

第3 原薬等登録原簿登録申請書に添付すべき資料及びその概要の作成時の留意点

申請書には、申請書記載事項の根拠となる報告書、証明書等を添付し、あわせてそれらの概要について記載した文書を作成すること。記載内容については以下の点を参照すること。

1 製造方法

(1) 登録品の原材料

ア 細胞・組織の場合

- ① 指針第2章の第1の1を参考に、必要な項目について説明すること。その際、原材料の成分ごとに、以下のa～dを含めて説明すること（別紙記載例1参照）。
 - a 細胞・組織の由来、並びに動物種、原産国（動物の場合）
 - b ドナースクリーニングの詳細及び適切性
 - c 製造元規格並びに実施する受入規格及び試験方法
 - d 生物由来原料基準の適合性
- ② フィーダーとして使用する樹立された細胞株を登録品又は登録品の原材料とする場合には、その由来（起原、履歴（入手の経緯）等）に関する情報を可能な限り収集するとともに、受入時からの管理（原材料規格（製造元規格、並びに受入規格及び実施する試験方法）や記録の保管等）の根拠をもって、生物由来原料基準の適合性を説明すること。

イ 細胞・組織以外の原材料の場合

指針第2章の第1の2を参考に、登録品の製造に使用する原材料について一覧表にまとめて明らかにすること（別紙記載例2参照）。続いて、一覧表にあげた成分ごとに、必要に応じてその詳細を明らかにすること（別紙記載例3参照）。

その際、以下の事項を考慮し説明すること。

- ① 指針第2章の第1の2（1）～（3）に該当する場合には、必要に応じてそれぞれ該当する項目について明らかにするとともに、使用する原材料の使用目的をそれぞれ説明すること。
- ② ヒト又は動物に由来する原材料については、原材料ごとに以下

の a～c について説明し、必要に応じて d、e を含めて説明すること。

- a 動物種、原産国、使用部位（動物の場合）
- b 原材料等に対するウイルス否定試験等（ヒトに対して感染性や病原性を示すウイルスの存在の有無を確認する試験）
- c 製造元規格、並びに受入規格及び実施する試験方法
- d 生物由来原料基準の適合性（別紙記載例 4 参照）
- e 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工程

（注）ウイルスクリアランス試験については一覧表にまとめること（別紙記載例 5 参照）。

なお、可能であれば、使用したウイルスの妥当性、ウイルスクリアランス試験の方法、スケールダウンの妥当性、各ウイルスの測定方法及び測定感度、各サンプリング時のウイルス力価の一覧表、ウイルスクリアランス指数等について説明すること。また、「「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について」（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審発第 329 号医薬安全局審査管理課長通知）を参考にすること。なお、細菌、真菌、ウイルス等を十分に不活化又は除去できると考えられる科学的に公知な方法については、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品、医療用具等の品質及び安全性確保のための一部変更承認申請に係るウイルス確認等の取扱いについて」（平成 13 年 11 月 26 日付け医薬審発第 1552 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）別添 1 の例示を参考とすること。

（2）製造工程

ア 各製造工程の製造方法

登録品が細胞である場合は、指針第 2 章の第 2 の 2 を参考に、製造方法の概略をフローチャートで示し、製造工程ごとに製造方法の詳細（プロセス・パラメータ、工程内管理試験等）を根拠と共に記載すること（別紙記載例 6 参照）。なお、セル・バンク・システムを持つ登録品については、セル・バンクの調製方法のほか、管理方法（保存中の安定性確認のために定期的実施する試験及び規格、セル・バンクの更新基準）を根拠と共に記載すること。

また、指針第 2 章の第 2 の 5 を参考に登録段階で確立した製造方法の適切性を確認するための試験の概略及びその結果について一覧表にまとめ（別紙記載例 7 参照）、その詳細を記載すること。登録品の製造

工程に、例えば、不純物の除去工程、細菌、真菌、ウイルス等の不活化／除去を目的とした工程、細胞を分化させる工程、細胞純度を高める工程等があり、その工程の能力（不純物除去能、分化した細胞の割合や細胞純度の一定性等）を評価していれば、その概要についても本項にまとめること。

登録品が培地、培地添加物及び細胞加工用原材料等である場合は、必要に応じて、製造方法の概略をフローチャートで示して説明すると共に、細菌、真菌、ウイルス等の不活化又は除去処理の方法を記載すること。その際、細菌、真菌、ウイルス等の不活化又は除去能を評価していれば、その詳細についても本項にまとめること。

イ 工程内管理試験

登録品が細胞である場合は、工程内管理試験の試験項目、判定基準（又は処置基準）、試験が実施される工程を一覧表にまとめ、申請書に記載すること（別紙記載例 8 参照）。また、工程ごとに工程内管理試験項目の設定根拠、判定基準（又は処置基準）の設定根拠、及び工程内管理試験の判定基準（又は処置基準）に適合しない場合の対応（廃棄、再処理等）を記載すること。なお、必要に応じて工程内管理試験方法の詳細及び試験方法の妥当性（バリデーションの概略を含む）を記載すること。

登録品が培地、培地添加物及び細胞加工用原材料等である場合は、必要に応じて工程内管理試験の試験項目、判定基準又は処置基準、設定根拠等を記載すること。

(3) 特性解析

登録品が細胞である場合は、指針第 2 章の第 2 の 3 を参考に、登録品及びその製造過程のものについて適切な指標について解析し、その結果を一覧表として示すこと（別紙記載例 9 参照）。各指標についての試験結果に基づき、特性を説明すること。なお、登録品の特性のほか、登録品に含まれる不純物について検討していれば、その内容も説明すること（別紙記載例 10 参照）。

登録品が培地、培地添加物及び細胞加工用原材料等である場合は、必要に応じて品質特性を記載すること。

2 規格及び試験方法

(1) 規格及び試験方法

適切な品質管理項目を設定して、試験項目、試験方法の概略、規格値

等を一覧表にまとめること（別紙記載例 1 1 参照）。また、各試験方法について、その詳細を記載すること。その際、登録品が細胞である場合は、指針第 2 章の第 3 の 2 を参考にすること。

(2) 規格及び試験方法の妥当性

登録品が細胞である場合は、各試験項目の設定理由を説明し、必要に応じて下記 (3) 「試験に用いた検体の分析結果」を引用して規格の設定根拠を説明することで、設定した規格及び試験方法により登録品の品質・安全性が一定の範囲に管理できることを示すこと。なお、試験方法が日本薬局方等の科学的に公知の試験方法でない場合は、試験方法のバリデーション結果等を示すこと。また、特性解析として実施したが規格として設定しなかった試験項目がある場合は、その理由を説明すること。

登録品が培地、培地添加物及び細胞加工用原材料等である場合は、必要に応じて規格及び試験方法の設定理由を説明し、設定した規格及び試験方法により登録品の品質・安全性が一定の範囲に管理できることを示すこと。

(3) 試験に用いた検体の分析結果

品質関連試験等に用いた登録品の製造における工程内管理試験及び規格試験の結果を、ロットごと（ロットを構成しない登録品の場合は製造ごと）に一覧表に示すこと（別紙記載例 1 2 参照）。

3 安定性に関する情報

登録品が細胞である場合は、指針第 3 章を参考に、安定性に関して実施した試験の試験方法・条件及びその妥当性、並びに試験結果を記載すること。試験方法・条件の妥当性については、内容を記載し、登録品の使用において凍結及び融解操作が行われる場合は当該操作における影響について確認した内容、また、登録品又はその製造工程において運搬する場合は運搬容器、運搬手順等を明記し、必要に応じてデータを示して記載すること。

登録品が培地、培地添加物及び細胞加工用原材料等である場合は、必要に応じて安定性に関して実施した試験の試験方法・条件及びその妥当性、並びに試験結果を記載すること。

4 貯蔵方法及び有効期限

指針第 3 章を参考に、登録品が細胞である場合は、貯蔵方法、有効期限を記載し、その妥当性を記載すること。

登録品が培地、培地添加物及び細胞加工用原材料等である場合は、必要

に応じて貯蔵方法、有効期限を記載すること。

5 安全性に関する情報

(1) 毒性に関する安全性評価

登録品が最終製品（医薬品等）に含まれる可能性がある場合（例えば、培地、培地添加物、細胞の保存液等）、毒性試験等の安全性についての情報があれば、実施した試験名、試験の目的、試験系（使用する細胞、動物等）、適用方法、結果等を一覧表にまとめること（別紙記載例13参照）。なお、試験ごとに、試験方法の詳細、試験方法の選択根拠、試験系の妥当性、試験の結果、結果に対する考察を記載すること。

(2) 感染症に関する安全性評価

登録品がヒト又は動物由来の原材料を含む場合は、上記1（1）及び（2）で示した製造工程の細菌、真菌、ウイルス等の不活化／除去能、ウイルスやマイコプラズマの否定試験の結果等を踏まえて、登録品の感染性物質に関する安全性について総合的に説明すること。

第4 その他

本作成要領に加えて、登録品の種類や特性に応じて、以下の指針等を適宜参照すること。

- ・ 平成12年7月14日付医薬審第873号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析」について」
- ・ 平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」
- ・ 平成16年7月2日付け医政研発第0702001号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知「「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針について」
- ・ 平成17年2月10日付け薬食審査発第0210001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」
- ・ 平成24年9月7日付け薬食発0907第2号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」
- ・ 平成24年9月7日付け薬食発0907第3号厚生労働省医薬食品局長通

知「ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」

- 平成24年9月7日付け薬食発0907第4号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」
- 平成24年9月7日付け薬食発0907第5号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」
- 平成24年9月7日付け薬食発0907第6号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」

(別紙) 添付資料一覧

申請書の添付資料について、添付が必要となる資料等を下表に示す（登録品の特性によっては、添付する資料の要否が異なる可能性がある）。なお、下表に示した項目以外にも、登録品の品質及び安全性を説明するために必要な事項があれば、本作成要領にかかわらず関係する資料を添付し、説明すること。

| 添付する資料 | 細胞 | 培地/培地添加物、その他の細胞加工用原材料等 |
|-----------------------|----|------------------------|
| 1 製造方法 | | |
| (1) 登録品の原材料 | | |
| 起源及び由来、選択理由 | ○ | △ |
| 細胞・組織の特性と適格性 | ○ | × |
| ドナーの選択基準、適格性 | ○ | △ |
| ドナーに関する記録 | ○ | △ |
| 細胞・組織の採取・保存・運搬 | ○ | × |
| 製造に使用する原材料及び製造関連物質の一覧 | ○ | ○ |
| 製造に使用する原材料及び製造関連物質の規格 | ○ | ○ |
| (2) 製造工程 | | |
| 製造工程の概略 | ○ | △ |
| 各製造工程の製造方法 | ○ | △ |
| 工程内管理試験の一覧 | ○ | △ |
| 工程内管理試験の設定根拠 | ○ | △ |
| (3) 特性解析 | | |
| 特性解析 | ○ | △ |
| 製造方法の恒常性及び妥当性 | ○ | △ |
| 2 規格及び試験方法 | | |
| (1) 規格及び試験方法 | ○ | ○ |
| (2) 規格及び試験方法の妥当性 | ○ | △ |
| (3) 試験に用いた検体の分析結果 | ○ | △ |
| 3 安定性に関する情報 | | |
| 安定性に関する試験方法及び結果の一覧 | △ | △ |
| 安定性に関する試験の妥当性及び詳細 | △ | △ |
| 凍結及び融解操作に伴う安定性 | △ | × |
| 運搬に関する安定性 | △ | × |
| 4 貯蔵方法及び有効期限 | ○ | ○ |
| 5 安全性に関する情報 | | |
| 安全性に関する試験と結果の一覧 | ○ | ○ |
| 安全性に関する試験の詳細と妥当性 | ○ | ○ |

○…添付が必要となる資料

△…基本的に添付不要だが必要な場合がある資料

×…添付が不要となる資料

記載例1

第3 1 (1)ア 細胞・組織の場合

表 人細胞組織製品原料基準への適合性

| 基準の内容 | 対応状況 |
|--|--|
| (1) 人細胞組織製品(ヒトに由来する原料又は材料(血液及び血液から製造される成分を除く。)から構成される医薬品又は医療機器をいう。以下同じ。)の原料又は材料として用いる細胞及び組織については、採取するために必要な衛生管理を行うのに十分な人員及び設備を有する施設で採取されたものでなければならない。 | (1) 採取は医療機関の手術室において外科医が行う。詳細については○ ○に記載。 |
| ... | ... |
| ... | ... |

表 ドナースクリーニングの内容

| 検査対象 | 検体 | 検査方法 | 検査時期 | 備考 |
|------|-----|-----------------------|---------------------|--|
| HOV | 血清 | ○○法による ○○抗原の 検出 | 組織採取を行う○日前 及び○日前 | 詳細な検査方法、感度、検査 時期の適格性について等は○ ○に記載 |
| HOV | 血清 | NAT 法による ○○の検出 | 組織採取を行う○日前 | 詳細な検査方法、感度、検査 時期の適格性について等は○ ○に記載 |
| ... | ... | ... | ... | ... |

※原材料の特性に応じて適切に試験項目、試験方法等を記載すること。

記載例2

第3 1 (1)イ 細胞・組織以外の原材料の表

表 ○○細胞培養用培地の組成

| 成分名 | | 分量 | 承認番号・規格等 ^{※1} | 供給元 |
|------------------|--------|---------|--|-------|
| ○○基礎培地 | | | 製品名○○○ 規格は製造元規格による。 別紙規格○参照 | (株)○○ |
| 組成 ^{※2} | アミノ酸○○ | ○○ g/L | | |
| | ... | ... | | |
| ○○血清 | | ○○% | 規格は製造元規格によるほか、自 社で受け入れ試験を実施する。別 紙規格○参照 | (株)○○ |
| ○○増殖因子 | | ○○ ng/L | 規格は製造元規格による。別紙規 格○参照 | (株)○○ |
| ○○(抗菌剤) | | ○○ g/L | 承認番号XXXXXXXX 製品名○○ 別紙規格○参照 | (株)○○ |
| ... | | ... | ... | ... |

※1 各成分の品質管理、規格等については必要に応じて別紙規格等を設けて説明すること(記載例3等を参照)。

※2 培地組成の記載については指針の第2章の第1の2(1)②イを参照すること。

※3 原材料の特性に応じて適切に試験項目、試験方法等を記載すること。

記載例3

第3 1 (1)イ 原材料規格(その1)

原材料名:〇〇(動物由来製品)

製品名:〇〇

製造元:〇〇

動物種及び使用部位:〇〇由来〇〇

動物の原産国:〇〇

原料について:「薬事法施行規則の一部改正等に伴う事務取扱い等について」(平成15年5月20日付け医薬審発第0520001号 医薬安発第0520001号 医薬監麻発第0520001号 医薬血発第0520001号 医薬局審査管理課長 安全対策課長 監視指導・麻薬対策課長 血液対策課長通知)別添2の記載例を参照すること。

表 製造元規格

| 検査項目 | 検査方法 | 判定基準 | |
|-------------|--------|---------------|---------|
| 外観試験 | 目視 | 異常がないこと | |
| 無菌試験 | 〇〇法 | 菌の発育が認められないこと | |
| マイコプラズマ否定試験 | 〇〇法 | 否定されること | |
| ウイルス | 〇〇ウイルス | 〇〇検査法 | 否定されること |
| | 〇〇ウイルス | 〇〇に従う | 否定されること |
| | ... | ... | ... |
| ... | ... | ... | |

表 受入規格

| 検査項目 | 検査方法 | 判定基準 |
|------|------|------|
| 〇〇試験 | 〇〇法 | 〇〇 |
| ... | ... | ... |

生物由来原料基準への適合性:〇〇(記載例4参照)

※1 受入規格とは、確認申請品目の製造者が原材料等の受入時に実施する試験検査(受入検査)とその判定基準に関する規格である。

※2 原材料の特性に応じて適切に試験項目、試験方法等を記載すること。

第3 1 (1)イ 原材料規格(その2)

原材料名:〇〇(抗菌剤)

製品名:〇〇

製造元:〇〇

承認番号:〇〇

動物由来成分を利用して製造されている場合は、動物種及び使用部位、動物の原産国等を記載すること。

表 製造元規格

| 検査項目 | 検査規格 |
|------|------|
| pH | 〇〇 |
| 浸透圧 | 〇〇 |
| ... | ... |

表 組成

| 成分 | 分量 | 規格 | 備考 |
|-----|--------|-------|-------|
| 〇〇塩 | 〇〇 g/L | 〇〇薬局方 | 〇〇菌由来 |
| ... | ... | ... | ... |

※ 原材料の特性に応じて適切に試験項目、試験方法等を記載すること。

記載例4

第3 1 (1)イ ② 生物由来原料基準への適合性(その1)

〇〇血清に係る生物由来原料基準への適合性

表 動物由来原料基準への適合性

| 基準の内容 | 対応状況 |
|---|---------------------|
| ... | ... |
| (2) 原料について、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。 | (2) 〇〇産の〇〇に由来する。 |
| ... | ... |

(反芻動物由来の場合、上記に加えて)

表 反芻由来原料基準への適合性

| 基準の内容 | 対応状況 |
|--|-------------------|
| ... | ... |
| (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 ニカアグラ、ソ ニューカレドニア…… | (3) 原産国は〇〇である。 |
| ... | ... |

(ヒトの血漿分画を含む場合)

表 血漿分画製材総則への適合性

| 基準の内容 | 対応状況 |
|--|--|
| ... | ... |
| (5) 血漿分画製剤の原材料として用いる血液については、少なくともB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)及びヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)の血清学的検査を行わなければならない。こ | (6) 原材料について HBV、HCV、HIV-1、HIV-2 に関する血清学的検 |

| | |
|---|------------------|
| これらの検査の結果、不適格と認められた場合は、生物学的製剤基準医薬品各条に規定されているものを除き、原材料として用いてはならない。 | 査陰性であることを確認している。 |
| ... | ... |

※上記以外においても、原材料に応じて基準・指針を適切に選択し、記載すること。

第3 1 (1)イ ② 生物由来原料基準等への適合性(その2)

動物細胞組織に係る生物由来原料基準への適合性

動物種及び使用部位:○○由来○○

表 動物細胞組織製品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(人以外の動物に由来する原料又は材料から構成される医薬品又は医療機器をいう。以下同じ。)の原材料となる細胞又は組織の採取に当たっては、採取の過程における病原微生物その他疾病の原因となるものの汚染を防ぐために必要な措置を講じなければならない。 | (1) 採取に当たっては、○○、○○、○○の対応を取る。詳細については○○に記載。(例3参照) |
| (2) ... | (2) ... |
| (3) 動物の生きた細胞又は組織を用いる場合にあつては、ウイルス感染リスクの検証を行わなければならない。 | (3) ○○に対して、○○、○○、○○試験を実施した結果、陰性であった。詳細については○○に記載。(例3参照) |
| ... | ... |

(3T3J2 株及び 3T3NIH 株をフィーダー細胞として利用する場合、上記に加えて)

表 平成 16 年 7 月 2 日付医政研発第 0702001 号への適合性

| 基準の内容 | 対応状況 |
|--|--|
| ... | ... |
| 4.1 マスターセルの品質管理 各移植実施施設は、マスターセルについて別添 1 に掲げる品質管理を実施し、病原体に感染していないことを確認すること。 | 4.1 下記の対応状況により病原体に感染していないことを確認。 |
| 別添 1 3(1) MRC-5(human diploid lung cells)、Vero(African green monkey kidney cells)等のインジケーター細胞に細胞溶解液を接種し、CPE の出現を観察する。さらに chicken、guinea pig、rhesus monkey の赤血球の凝集試験、吸着試験を行う。 | 別添 1 3(1) 実施した結果、陰性であった。詳細については○○に記載。 |
| ... | ... |

※原材料に応じて基準・指針を適切に選択し、記載すること。

記載例5

第3 1 (1)イ ② ウイルスクリアランス試験

表 (ヒト又は動物種)由来(成分名)に関するウイルススクリアランス試験結果

| | | モデルウイルス | | | | 詳細条件 | |
|--------------|-------------|---------------------------------|-----|-----|-----|--------------|--------------|
| | | 〇〇ウイルス | .. | .. | .. | 実製造 | クリアランス試験 |
| 測定方法 | | 感染性試験 TCID ₅₀ 検定法 | * * | * * | * * | | |
| 検出感度 | | 1 感染粒子 | * * | * * | * * | | |
| ウイルス不活化／除去工程 | 熱処理 | >〇 | * * | * * | * * | 〇±△℃、 △時間 | 〇±△℃、 〇時間 |
| | ナノフィルトレーション | >〇 | * * | * * | * * | 〇 nm、.. | 〇 nm、.. |
| 総クリアランス指数 | | >〇 | * * | * * | * * | | |

※ 原材料の特性に応じて適切に試験項目、試験方法等を記載すること。

記載例6

第3 1 (2)ア 各製造工程のフローチャート

〇〇細胞培養工程1(初代培養)

目的:初代培養

培養方法:〇〇mL培養フラスコを用いて,培養液量〇mLで培養する。

培地:初代培養用培地

操作条件:播種細胞数〇 × Δ^{\diamond} cells/フラスコ、培養温度〇°C、培養期間〇日間、〇日ごとに培地交換

工程内管理試験3:

①細胞密度

規格値:〇 × Δ^{\diamond} cells/mL 以上

②細胞生存率

規格値: $\Delta\%$ 以上

③...

※ 登録品の特性に応じて適切に記載すること。

記載例7

第3 1 (2)ア ① 細胞を主たる成分とする登録品の製造方法の恒常性及び妥当性の一覧表

表 製造方法の恒常性

| | | ロット番号、製造番号等 | | | | |
|------------------|------|-------------|--------|--------|----|--------|
| | | Lot. a | Lot. b | Lot. c | .. | Lot. x |
| 製造スケール | | ○枚 | ○枚 | ○枚 | .. | ○枚 |
| 製造年月日 | | ○年○月○日 | ○年○月○日 | ○年○月○日 | .. | ○年○月○日 |
| 工程内 管理試 験 | 細胞数 | ○ × △◇ | ○ × △◇ | ○ × △◇ | .. | ○ × △◇ |
| | .. | | | | .. | |
| 規格及 び試験 方法 | 細胞数 | ○ × △◇ | ○ × △◇ | ○ × △◇ | .. | ○ × △◇ |
| | 確認試験 | | | | .. | |
| | .. | | | | .. | |
| その他 の特性 | .. | | | | .. | |

※登録品の特性に応じて適切に試験項目等を記載すること。

記載例8

第3 1 (2)イ 工程内管理試験の一覧表

| 工程 | 試験項目 | 試験検体 | 試験方法 | 判定基準 | 備考 |
|--------------|--------|-------------------|---------|-----------------------------|-----------------|
| 工程内管理 試験1 | 〇〇試験 | 〇〇液 | 〇〇検査 | 〇〇したときに 〇〇が〇の量存 在すること | 詳細については 〇〇参照 |
| | 〇〇数測定 | 工程〇の段階の 〇〇を〇mL | 〇〇法 | 〇〇以上 | 詳細については 〇〇参照 |
| | 〇〇試験 | ... | 〇〇検査 | 陰性 | 詳細については 〇〇参照 |
| | ... | ... | ... | ... | ... |
| 工程内管理 試験〇 | 〇〇否定試験 | 〇〇液 | 日局〇〇試験法 | 適合 | 詳細については 〇〇参照 |
| | 〇〇率測定 | 〇〇 | 〇〇法 | 〇%以上 | 詳細については 〇〇参照 |
| | ... | ... | ... | ... | ... |

※登録品の特性に応じて適切に試験項目、試験方法等を記載すること。

記載例9

第3 1 (3) 加工した細胞の特性解析結果の一覧表

工程○

| 特性解析項目 | 検体 | 試験方法 | 試験結果 | 備考 |
|--------------|-----------------|---------------------------------------|--|-----------------|
| 細胞数 | 工程○における 中間製品 | 血球計算板を用いて○○ 顕微鏡下でカウントし算 出 | Lot. a: ○ × △◇ Lot. b: Lot. c: | 詳細については ○○参照 |
| 細胞生存率 | 工程○における 中間製品 | ○○染色し、血球計算板 を用いて○○顕微鏡下で カウントし算出 | Lot. a: ○% Lot. b: Lot. c: | 詳細については ○○参照 |
| ○○細胞含有率 | 工程○における 中間製品 | ○○を免疫染色し○○顕 微鏡下でカウントし算出 | Lot. a: ○% Lot. b: Lot. c: | 詳細については ○○参照 |
| 細胞形態学的特 徴 | 工程○における 中間製品 | ○○顕微鏡下で観察 | Lot. a: ○型特徴を有 する Lot. b: Lot. c: | 詳細については ○○参照 |
| 増殖特性 | 工程○における 中間製品 | 工程○と工程△の細胞数 から算出 | Lot. a: ○倍 Lot. b: Lot. c: | 詳細については ○○参照 |
| ○○産生能 | 工程○における 培養上清 | 培養上清を採取して ELISA 法 | Lot. a: ○ng/mL Lot. b: Lot. c: | 詳細については ○○参照 |
| バリア機能 | 最終製品 | ○○法 | Lot. a: ○○ Lot. b: Lot. c: | 詳細については ○○参照 |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

※登録品の特性に応じて適切に試験項目、試験方法等を記載すること。

記載例10

第3 1 (3) 加工した細胞の特性解析結果(製品に含まれる不純物について検討した場合)

表 製品に残存する製造工程由来不純物

| 製造工程由来不純物 | 測定方法 | 残存量/1回使用量 |
|-----------|------|--|
| 〇〇血清アルブミン | 〇法 | Lot. a: ≤ 0 ng Lot. b: Lot. c: |
| 〇〇(抗菌剤) | 〇法 | Lot. a: ≤ 0 μ g Lot. b: Lot. c: |
| ... | ... | ... |
| ... | ... | ... |

※登録品の特性に応じて適切に試験項目、試験方法等を記載すること。

記載例11

第3 2 (1) 規格及び試験方法の一覧表

規格及び試験方法一覧

| 試験項目 | 試験方法 | 試験検体 | 規格値/判定基準 |
|-----------|-----------|------------------------------------|----------------------|
| 細胞純度 | フローサイトメリー | 1ロットの最終製品から無作為に抜き取った一製品より調整した細胞懸濁液 | CD○陽性かつ CD△陰性細胞が○%以上 |
| ○(液性因子)分泌 | ELISA | 培養終了時の培養上清 | ≥○ng/mL |
| ... | ... | ... | ... |
| ... | ... | ... | ... |

※必要に応じ結果が判明する時期に関しても記載すること。

※登録品の特性に応じて適切に試験項目、試験方法等を記載すること。

記載例12

第3 2 (3) 試験に用いた製品の分析結果の一覧表

| | ロット番号、製造番号等 | | | | |
|--------|-------------|--------|--------|----|--------|
| | Lot. a | Lot. b | Lot. c | .. | Lot. x |
| 製造スケール | ○枚 | ○枚 | ○枚 | .. | ○枚 |
| 製造年月日 | ○年○月○日 | ○年○月○日 | ○年○月○日 | .. | ○年○月○日 |
| 製造所 | | | | .. | |
| 製造方法 | 製造方法○ | 製造方法○ | 製造方法○ | .. | 製造方法○ |
| 細胞数 | | | | | |
| 確認試験 | | | | | |
| .. | | | | | |

※登録品の特性に応じて適切に試験項目、試験方法等を記載すること。

記載例13

第3 5 安全性に関する情報の一覧表

| 試験項目 | 検体 | 試験系 | 適用方法 | 試験結果 | 備考 |
|----------|------|------|--------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| 単回投与毒性試験 | 登録品○ | ○○動物 | 濃度細胞○個 /mL、投与速度○ mL/分で静注 | 投与群において投与 ○日後に○個体にお いて毒性所見あり | 詳細について は○○参照 |
| ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| ... | ... | ... | ... | ... | ... |

※登録品の特性に応じて適切に試験項目、試験方法等を記載すること。