



令和7年1月21日
Web開催

第9回PMDALレギュラトリーサイエンス研究会

生物由来原料基準の国際化に向けた レギュラトリーサイエンスの視点

佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

神奈川県立産業技術総合研究所 (KISTEC) 次世代ライフサイエンス技術開発プロジェクト (非常勤)

本発表で述べられている見解は発表者の私見であって、国立医薬品食品衛生研究所および厚生労働省ならびに神奈川県立産業技術総合研究所の公式な見解では必ずしもありません。



令和7年1月21日
Web開催

第9回PMDALレギュラトリーサイエンス研究会

『**生物由来原料基準**』に書かれている
「**ウインドウピリオドを勘案した検査又は管理**」とは？

佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

神奈川県立産業技術総合研究所(KISTEC) 次世代ライフサイエンス技術開発プロジェクト(非常勤)

本発表で述べられている見解は発表者の私見であって、国立医薬品食品衛生研究所および厚生労働省ならびに神奈川県立産業技術総合研究所の公式な見解では必ずしもありません。

薬機法における「基準」



1. 保健衛生上特別の注意を要する医薬品につき、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な**基準**(第42条)

“Standards” (厚生労働省**告示**として発出)

<例> 放射線医薬品基準

生物学的製剤基準

生物由来原料基準

血液型判定用抗体基準

薬事法第42条第1項の規定により厚生労働大臣が定める体外診断用医薬品の基準

2. 薬機法上の医薬品等の製造販売承認の要件としてその製造販売業者が遵守しなければならない**基準**

“Good Practice Guidelines” (いわゆる**GXP**, 厚生労働**省令**として発出)

<例> GMP/QMS/GCTP, GLP, GCP, GQP, GVP, GPSP



【発出と改訂の歴史】

2003年

平成15年 5月20日制定 (厚生労働省告示第 210 号)

平成16年 3月30日制定 (厚生労働省告示第 157 号)

平成16年 7月 5日制定 (厚生労働省告示第 262 号)

平成17年 3月31日制定 (厚生労働省告示第 177 号)

平成19年 9月28日制定 (厚生労働省告示第 310 号)

平成21年 7月 1日制定 (厚生労働省告示第 343 号)

平成26年 9月26日制定 (厚生労働省告示第 375 号)

平成30年 2月28日制定 (厚生労働省告示第 37 号)

2014年 (薬機法公布後・施行前)

【目的】

本基準は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品（以下「医薬品等」という。）に使用される

ヒトその他の生物（植物を除く。）**に由来する原料等**（添加剤、培地等として製造工程において使用されるものを含む。）**について、製造に使用される際に講ずべき必要な措置に関する基準**を定めることにより、医薬品等の**品質、有効性及び安全性を確保すること**を目的とする。

(通則 1)



WHY?



日本は、医薬品や
遺伝子・細胞治療製品の
生物由来原料の品質について
非常に厳しい。

『生物由来原料基準』の主な課題



1. 「他国での使用実績のある生物由来原料」の扱い

- ・・・「日本と同等の審査制度の国で販売承認された医薬品」を「基準適合原料」として使えないか？

2. マスターセルバンクに関する事項

- ・・・「樹立が古く詳細情報がないが使用実績があるセルバンク」を「基準適合原料」として使えないか？

3. ヒト由来原料についての「ウインドウピリオドを勘案した検査又は管理」

- ・・・ドナー検査の回数を現行の2回から欧米と同様の1回にできないか？

4. 新生児由来原料に対する検査：

- ・・・新生児由来の原料の検査は、実母の検査で代替できないか？

5. 運用通知別添2（「過酷な精製をしたもの」＝基準対象外品目）の更新

6. 国際獣疫事務局の国別リスク指定に基づく『反芻動物由来原料基準』の更新

7. TSE発生状況に基づくヒト由来原料の採取不可国指定の更新



第1 通則

第2 血液製剤総則

1 輸血用血液製剤総則

2 血漿分画製剤総則

第3 ヒト由来原料総則

1 ヒト細胞組織原料基準

2 ヒト尿由来原料基準

3 ヒト由来原料基準

第4 動物由来原料総則

1 反芻動物由来原料基準

2 動物細胞組織原料基準

3 動物由来原料基準

生物由来原料基準 第3「ヒト由来原料総則」の1 『ヒト細胞組織原料基準』



(3) ドナーは、次のいずれにも該当し、ヒト細胞組織原料等を提供するにつき十分な適格性を有するものでなければならない。ただし、医薬品等の使用の対象者とドナーが同一の者である場合は必ずしもドナースクリーニングを必要としない。

ア ヒト細胞組織原料等を採取するに当たって、それらの利用の目的に応じ、問診、検診、検査等により、細菌、真菌、ウイルス等の感染が否定されていること。

イ アの検査項目及び検査方法が感染症等に関する最新の知見に照らして適切なものであること。

ウ アの検査項目、検査方法等に応じた再検査が適切な時期に行われている等ウィンドウピリオドを勘案した検査又は管理がなされていること。

エ アからウまでの事項のほか、必要な疾病等について、問診、検診、検査等を行うとともに、輸血又は移植医療を受けた経験の有無等を勘案して、ドナーとしての適格性があると判断されていなければならない。

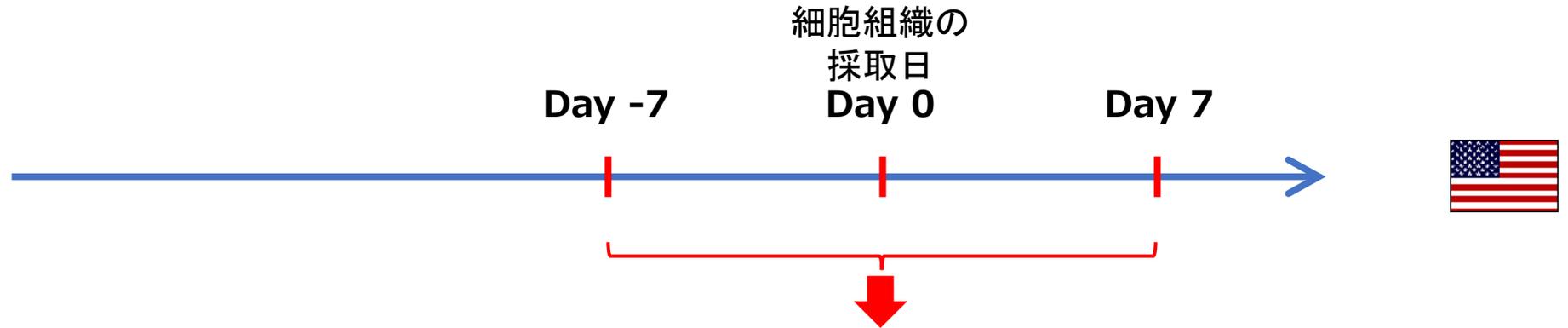
ヒト細胞組織原料のドナー検査（現行）



米国
21 CFR
1271.80

初回：-7日目～7日目（末梢血幹／前駆細胞、骨髓、卵細胞 の場合：-30日目～0日目）
ドナー再検査：不要

ヒト細胞組織原料のドナー検査（現行）



ヒト細胞組織原料のドナー検査（現行）



米国

**21 CFR
1271.80**

初回：-7日目～7日目（末梢血幹／前駆細胞、骨髄、卵細胞の場合：-30日目～0日目）

ドナー再検査：不要



欧州

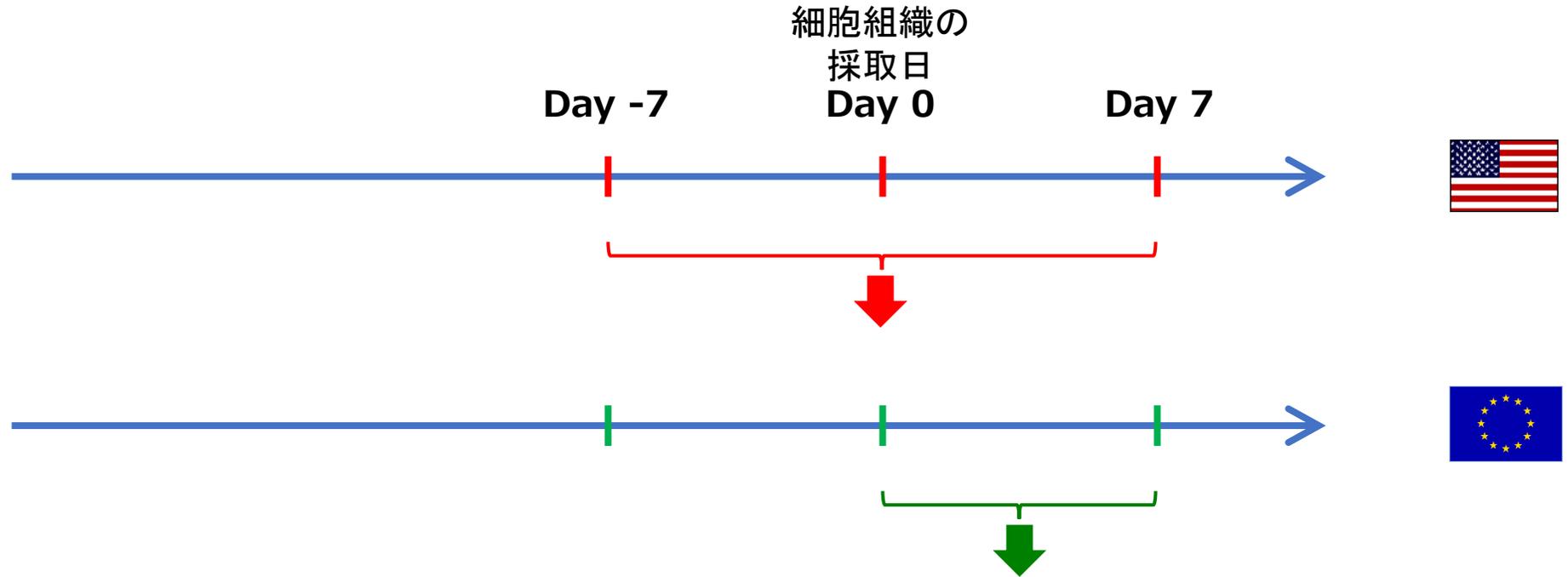
**Directive
2006/17/EC**

初回：0～7日目（同種骨髄・末梢血幹細胞の場合：-30～0日目）

ドナー再検査：180日後にサンプリングと血清検査

ただし、生体ドナーが血清検査と分子検査（HIV、HBV、HCVのNAT）を行っていれば再検査不要

ヒト細胞組織原料のドナー検査（現行）



ヒト細胞組織原料のドナー検査（現行）



米国

21 CFR
1271.80

初回：-7日目～7日目（末梢血幹／前駆細胞、骨髄、卵細胞の場合：-30日目～0日目）

ドナー再検査：不要



欧州

Directive
2006/17/EC

初回：0～7日目（同種骨髄・末梢血幹細胞の場合：-30～0日目）

ドナー再検査：180日後にサンプリングと血清検査

ただし、生体ドナーが血清検査と分子検査（HIV、HBV、HCVのNAT）を受けていれば再検査不要



日本

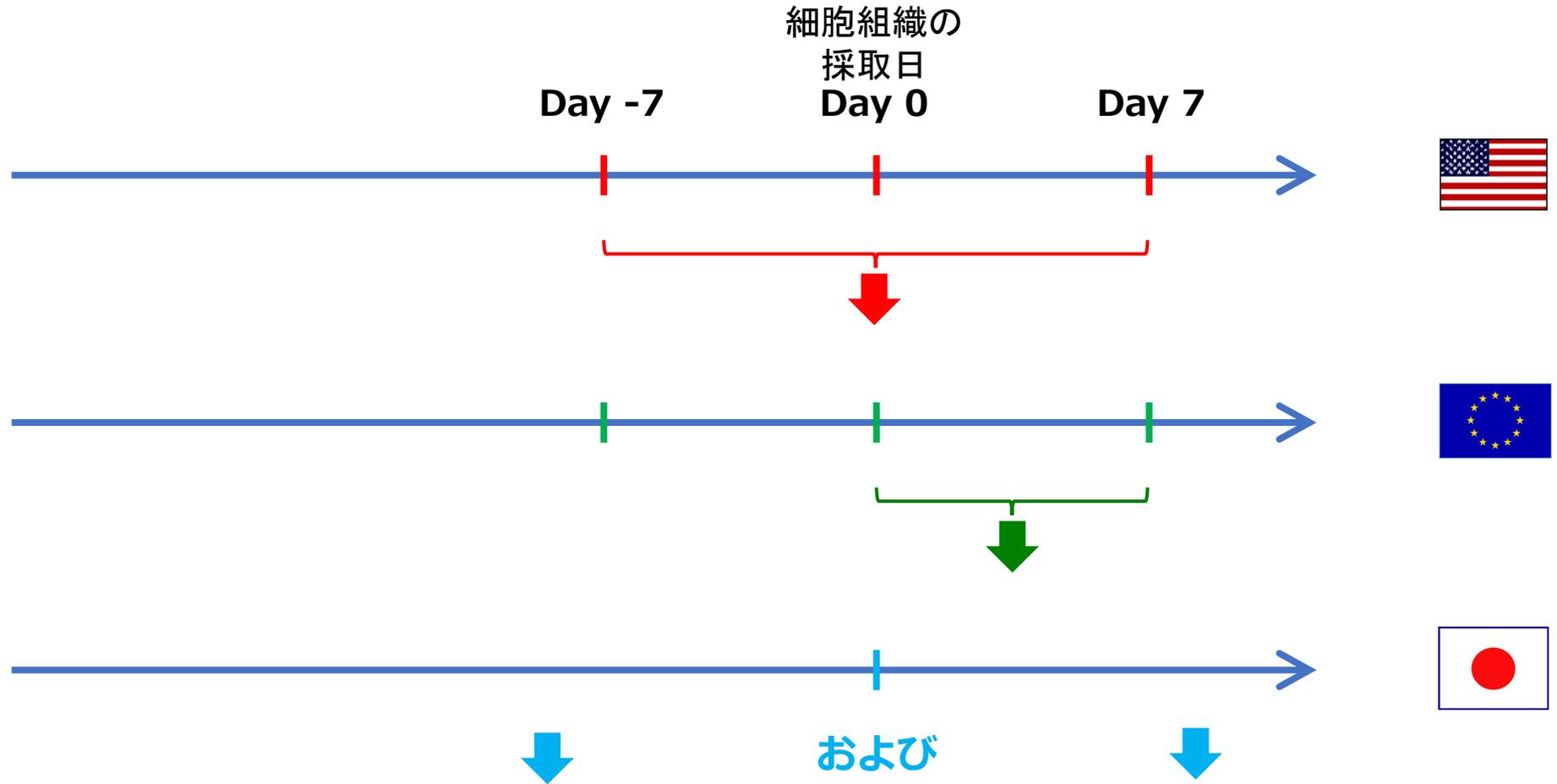
生物由来原料基準
（初版2003年）

ヒト細胞組織原料等の検査項目、検査方法等に応じた再検査が適切な時期に行われている等

ウィンドウピリオドを勘案した検査又は管理がなされていること

（ヒト細胞組織原料等として臍帯血の提供を受ける場合であって、当該臍帯血の供給方法が、「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」第32条の規定に基づき厚生労働省令で定める基準に適合する場合及び臍帯血以外の細胞において当該基準と同等の管理ができていない場合においては必ずしも再検査を必要としない）

ヒト細胞組織原料のドナー検査（現行）



ヒト細胞組織原料のドナー検査（現行）

FDA承認のドナーのスクリーニングアッセイを使用

CLIA認定ラボで実施する

CEマークを取得した試験
または同等な試験

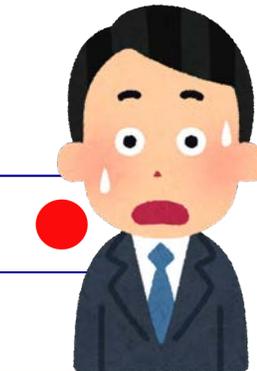
具体的な要件ナシ
「最新の知見に照らして適切なもの」

欧米で既承認の製品を国内に導入できない
（または国内で開発した製品を海外に導出
できない）おそれがある

細胞組織の
採取日
Day 0

Day -7

Day 7



および

再生医療等製品にとって、とても深刻な課題



ISO 15189

… 「品質マネジメントシステム」の要求事項

と

「臨床検査室が請け負う臨床検査の種類に応じた技術能力に関する要求事項」

から成る

臨床検査室 (ISO 15189) 認定

… 臨床検査(一般検査、血液学的検査、生化学的検査、免疫学的検査、微生物学的検査、遺伝子染色体検査、病理学的検査、生理学的検査など)を実施する臨床検査室の技術能力を証明する手段の一つ

ISO15189は、EUでは欧州規格(European Norm:EN)の一つ(EN15189)

= EUではISO15189は強制規格であり、加盟国はこれを導入・実行する義務がある

ヒト細胞組織原料のドナー検査（現行）

FDA承認のドナーのスクリーニングアッセイを使用

CLIA認定ラボで実施する

CEマークを取得した試験
または同等な試験

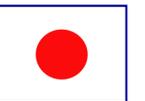
+ ISO 15189(EN 15189)

具体的な要件ナシ
「最新の知見に照らして適切なもの」

細胞組織の
採取日
Day 0

Day -7

Day 7



Directive 2006/17/EC
による規定

および

ヒト細胞組織原料のドナー検査（現行）

FDA承認のドナーのスクリーニングアッセイを使用

CLIA認定ラボで実施する

CEマークを取得した試験
または同等な試験

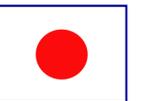
+ ISO 15189(EN 15189)

具体的な要件ナシ
「最新の知見に照らして適切なもの」

細胞組織の
採取日
Day 0

Day -7

Day 7



Directive 2006/17/EC
による規定

および

ヒト細胞組織原料のドナー検査（現行）

FDA承認のドナーのスクリーニングアッセイを使用

CLIA認定ラボで実施する

CEマークを取得した試験
または同等な試験

+ ISO 15189(EN 15189)

具体的な要件ナシ
「最新の知見に照らして適切なもの」

細胞組織の
採取日
Day -7 Day 0 Day 7



EDQM Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application 5th Edition 2022による規定

および

欧米の規制は概ね調和済み 日本だけ特殊



ヒト細胞組織原料のドナー検査（現行）

FDA承認のドナーのスクリーニングアッセイを使用

CLIA認定ラボで実施する

CEマークを取得した試験
または同等な試験

+ ISO 15189(EN 15189)

Day -7

細胞組織の
採取日
Day 0

Day 7



【疑問点】

欧米では、「ウィンドウピリオドを勘案した検査又は管理」はされていないのか？

そんなはずはない・・・

EDQM Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application 5th Edition 2022による規定

ヒト細胞組織原料のドナー検査（現行）



米国

21 CFR
1271.80

初回：-7日目～7日目（末梢血幹／前駆細胞、骨髄、卵細胞の場合：-30日目～0日目）

ドナー再検査：不要



欧州

Directive
2006/17/EC

初回：0～7日目（同種骨髄・末梢血幹細胞の場合：-30～0日目）

ドナー再検査：180日後にサンプリングと血清検査

ただし、生体ドナーが血清検査と分子検査（HIV、HBV、HCVのNAT）を受けていれば再検査不要



日本

生物由来原料基準
(初版2003年)

ヒト細胞組織原料等の検査項目、検査方法等に応じた再検査が適切な時期に行われている等

ウィンドウピリオドを勘案した検査又は管理がなされていること

(ヒト細胞組織原料等として臍帯血の提供を受ける場合であって、当該臍帯血の供給方法が、「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」第32条の規定に基づき厚生労働省令で定める基準に適合する場合及び臍帯血以外の細胞において当該基準と同等の管理ができていない場合においては必ずしも再検査を必要としない)



ヒントは
ここにある

Probability of Viremia with HBV, HCV, HIV, and HTLV among Tissue Donors in the United States



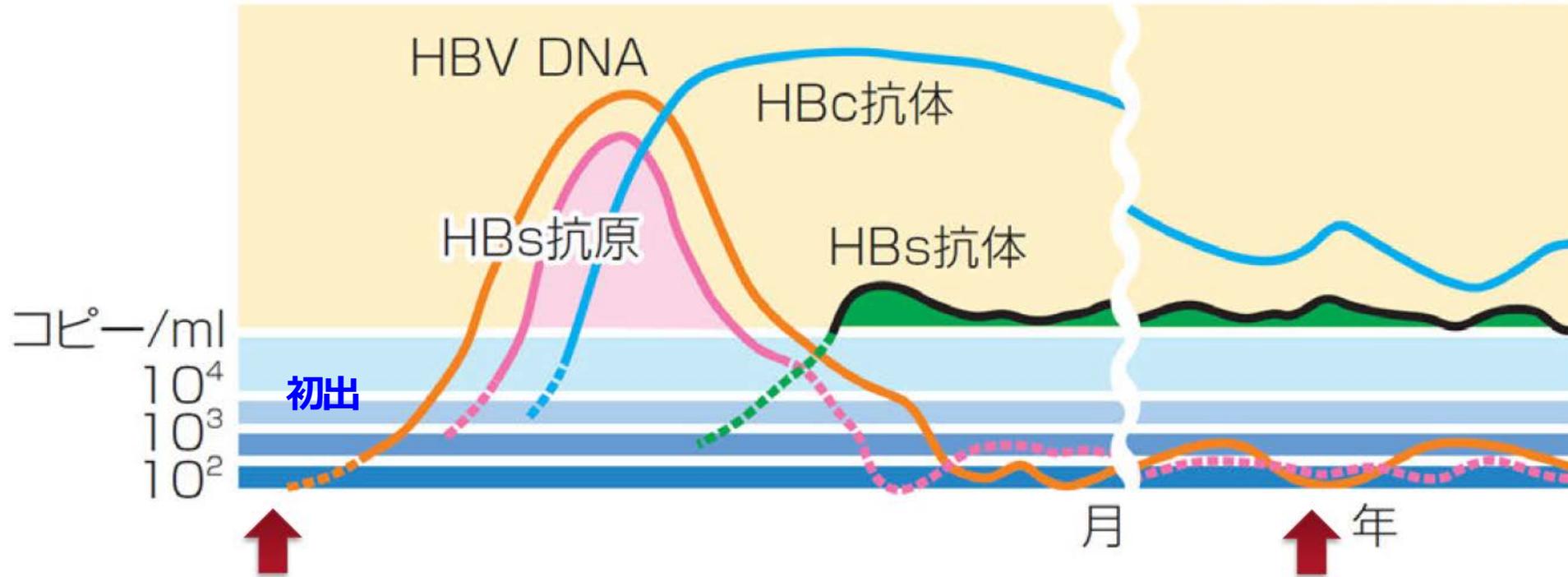
Zou S, *et al.*, *NEJM*. 2004;351:751-759

Table 4. Estimated Probability of Viremia Undetected by Testing Methods at the Time of Tissue Donation, According to the Blood-Donor Approach and the General-Population Approach.*

Agent	Window Period‡ days	Estimated Incidence		Estimated Probability		Nucleic Acid– Amplification Testing NATの偽陰性率 1/100,000	
		Blood-Donor Approach no./100,000 person-yr	General-Population Approach no./100,000 tissue donors (95% CI)	Blood-Donor Approach no./100,000 tissue donors (95% CI)	General-Population Approach no./100,000 tissue donors	Window Period‡ days	Projected Probability§ no./100,000 tissue donors
HIV antibody	22	30.118	7.099	1.815 (0.577–4.451)	0.428	7	0.578
HBsAg	59	18.325	15.100	2.962 (1.466–5.254)	2.441	20	1.004
HCV antibody	70	12.380	4.910	2.374 (1.367–6.002)	0.942	7	0.237
HTLV antibody	51	5.586	—	0.780 (0.344–2.432)	—	—	—

HBV感染の自然経過とウィルスマーカー

平成30年度血液事業報告より



感染ごく初期
DNAのみ検出される

個別NATが有効

献血血液の検査には個別
NATと抗体検査が必要

感染晚期

HBc抗体、HBs抗体を検出
(抗体価が変動する)
DNAは検出したりしなかったり

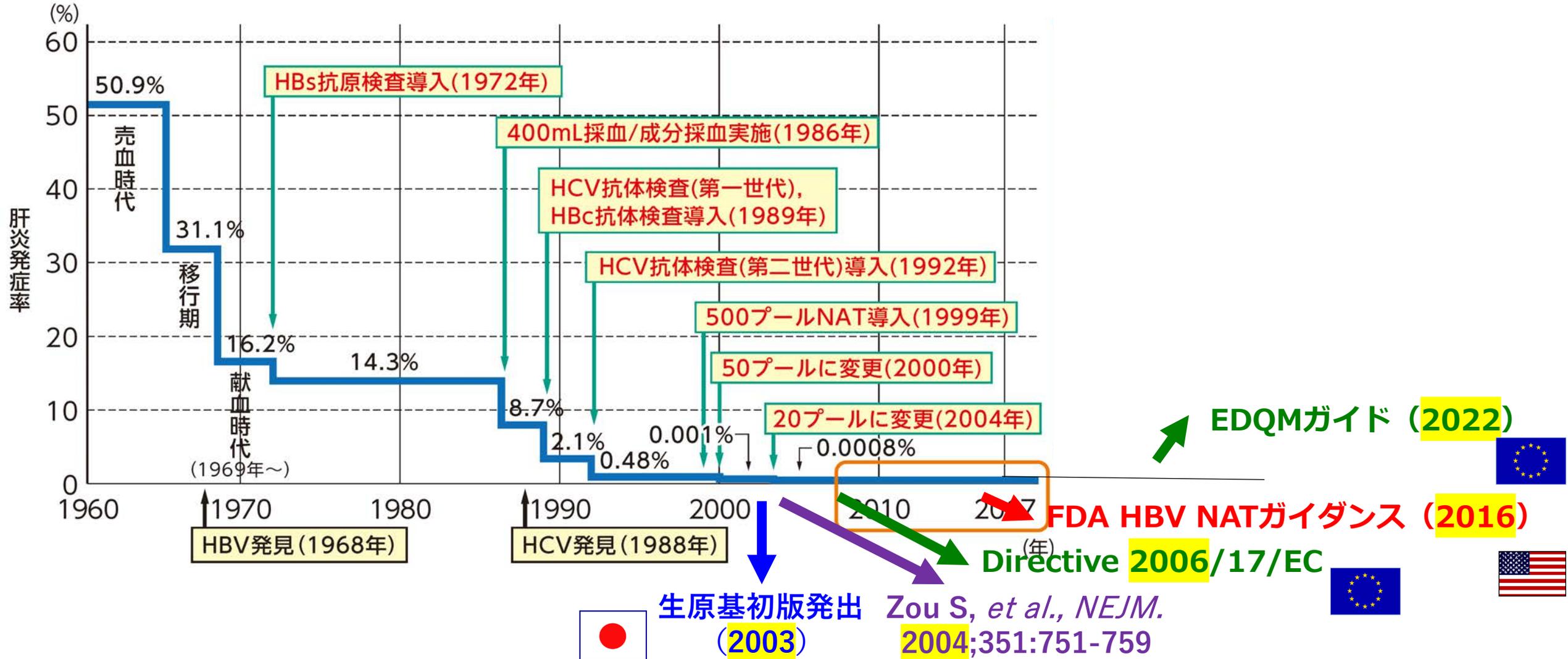
抗体検査が有効

「血清学的検査のウィンドウ期をNATでカバー」
& 「試験精度が適切ならばNATのウィンドウ期に
おける偽陰性は許容範囲内」という考え方

輸血用血液製剤の安全対策と輸血後肝炎発症率の推移



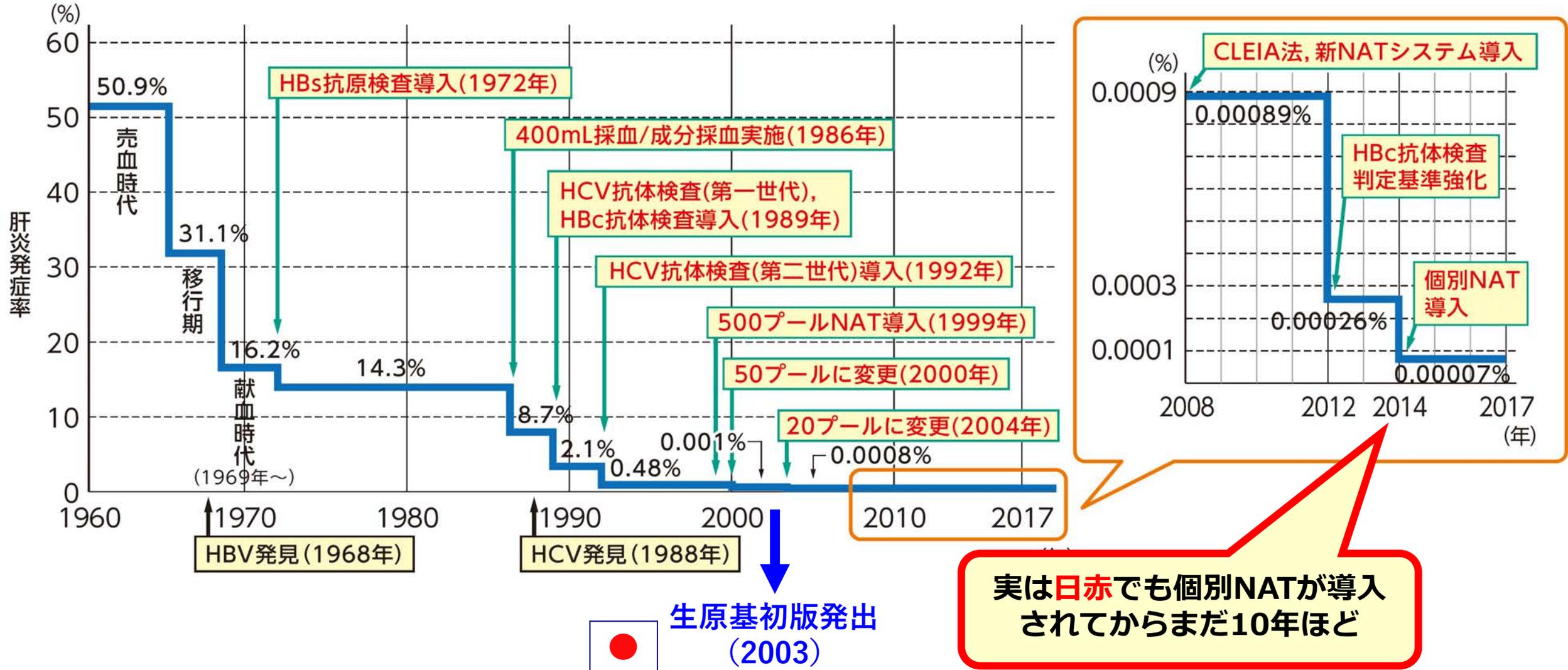
日本赤十字社



輸血用血液製剤の安全対策と輸血後肝炎発症率の推移



日本赤十字社

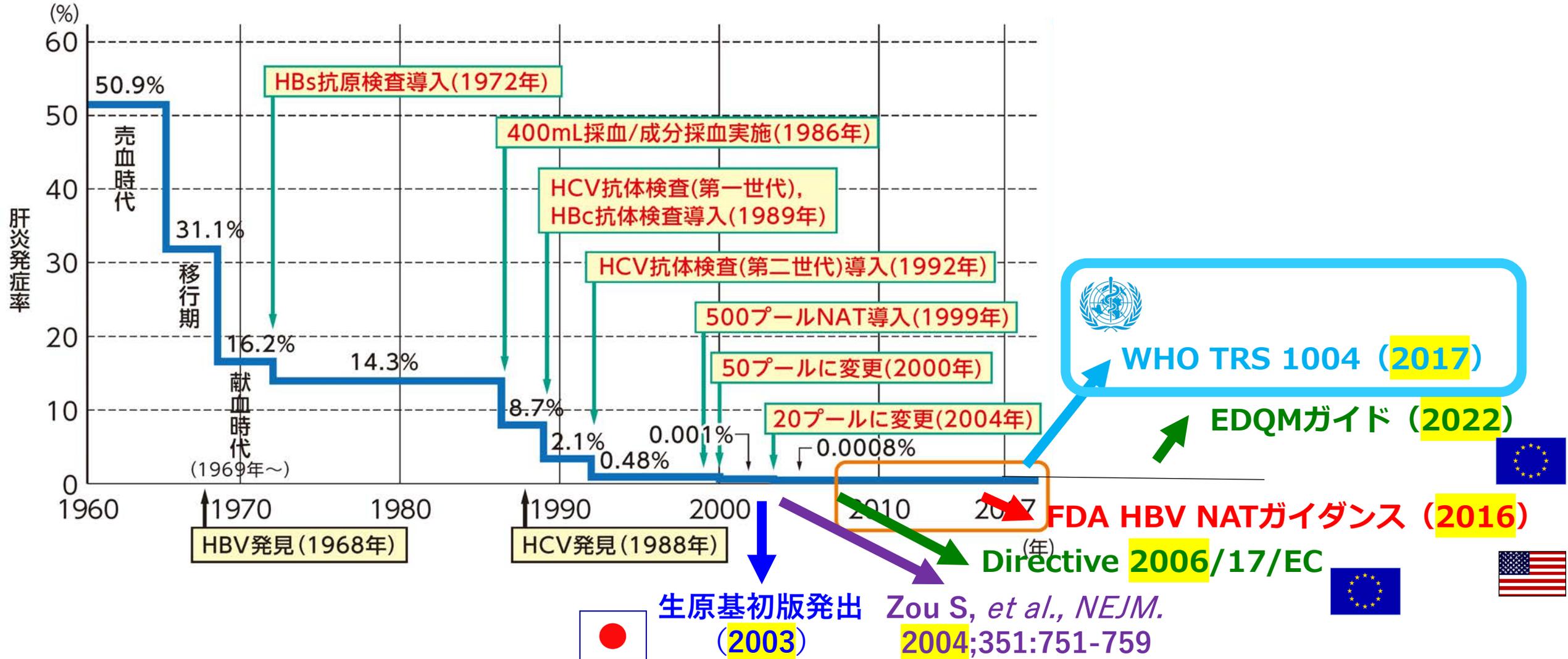


実は日赤でも個別NATが導入されてからまだ10年ほど

輸血用血液製剤の安全対策と輸血後肝炎発症率の推移



日本赤十字社



細胞血液成分および血漿を介したHIV、HBVまたはHCV感染の 残存リスクの推定に関するガイドライン

5. 残存リスクの発生源

5.1 アッセイの失敗

“血液スクリーニングにおけるアッセイの失敗は、**検出を逃れるウイルス変異体**（例：NATに基づく方法におけるオリゴヌクレオチドのミスマッチ、変異ウイルスの抗原を検出しないモノクローナル抗体、抗ウイルス抗体を検出しない組換え抗原／ペプチド）**によって起こり得る。**”

“残存リスクに対するアッセイの失敗の寄与は、**「最新の」アッセイでは無視できる**と考えられ、本ガイドラインが示唆する残存リスクの計算には考慮されない。”

“アッセイ失敗のもう一つの潜在的な根本原因は、**試験所内の品質管理システムが不十分であること**である。

品質保証の側面には以下が含まれる：

- (a) **外部品質評価（技能試験及び現場監督）**への参加、
- (b) **工程（品質）管理**の実施、
- (c) （標準作業手順書による）適切な文書化及び記録管理（試験日誌、登録簿）の維持、
- (d) 適切な在庫及び購買システムの維持、
- (e) 機器のメンテナンス、(f)安全な施設、(g)適切な組織、
- (h) 適切な訓練を受けた有能な試験要員を確保するための措置。

5.2 診断のウィンドウピリオド

5.2.1 HIV

5.2.2 HBV

5.2.3 HCV

NATの偽陰性率

1/100,000以下

が許容可能だとしても…



ヒト細胞組織原料のドナー検査（現行）

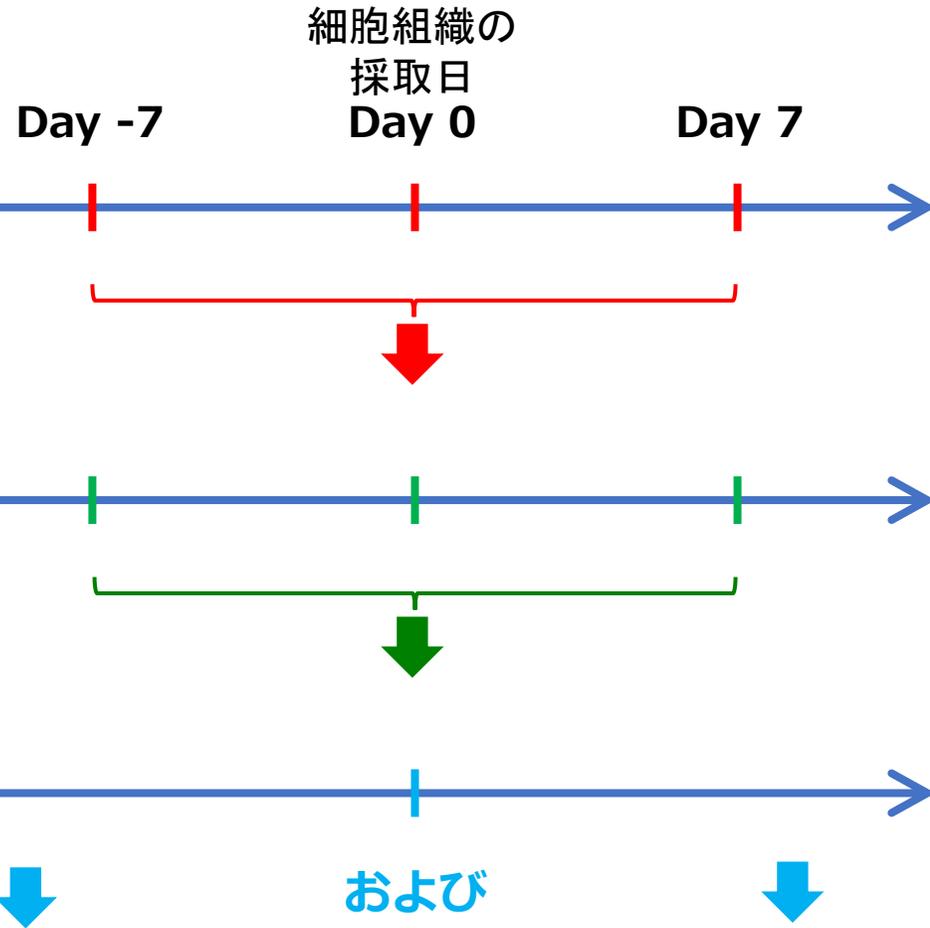
FDA承認のドナーのスクリーニングアッセイを使用

CLIA認定ラボで実施する

CEマークを取得した試験
または同等な試験

+ ISO 15189(EN 15189)

具体的な要件ナシ
「最新の知見に照らして適切なもの」



細胞血液成分および血漿を介したHIV、HBVまたはHCV感染の 残存リスクの推定に関するガイドライン

5. 残存リスクの発生源

5.1 アッセイの失敗

“血液スクリーニングにおけるアッセイの失敗は、**検出を逃れるウイルス変異体**（例：NATに基づく検出を逃れるオリゴヌクレオチドのミスマッチ、**検査キットの抗原を検出しないモノクローナル抗体**、**抗ウイルス抗体を検出しない組換え抗原／ペプチド**）**によって起こり得る。**”

“残存リスクに対するアッセイの失敗の寄与は、**「最新の」アッセイでは無視できる**と考えられ、本ガイドラインが示唆する残存リスクの計算には考慮されない。”

適格な検査法

目的とする検査に関する検査機関（臨床検査室）の品質マネジメントシステムが整備されていること。

ISO 15189等

“アッセイ失敗のもう一つの潜在的な根本原因は、**試験所内の品質管理システムが不十分であること**である。”

品質保証の側面には以下が含まれる：

- (a) **外部品質評価（技能試験及び現場監督）**への参加、
- (b) **工程（品質）管理**の実施、
- (c) （標準作業手順書による）適切な文書化及び記録管理（試験日誌、登録簿）の維持、
- (d) 適切な在庫及び購買システムの維持、
- (e) 機器のメンテナンス、(f)安全な施設、(g)適切な組織、
- (h) 適切な訓練を受けた有能な試験要員を確保するための措置。

EQC

QMS

5.2 診断のウィンドウピリオド

5.2.1 HIV

5.2.2 HBV

5.2.3 HCV



細胞血液成分および血漿を介したHIV、HBVまたはHCV感染の 残存リスクの推定に関するガイドライン

5. 残存リスクの発生源

5.1 アッセイの失敗

“血液スクリーニングにおける検出を逃れるウイルス変異体（例：NATに逃げるオリゴヌクレオチドのミスマッチ、酵素の抗原を検出しないローナル

目的とする検査に関して
内部精度管理及び
外部精度管理が、
実施されていること。

失敗のもう一つの潜在的な根本原因は、
内の品質管理システムが不十分であることである。

適格な検査法

なお、外部精度管理調査は、技能試験提供者の認定を得た第三者機関の主導により実施されているものであること。

（例：CLIAプログラム、CAPサーベイ、その他ISO/IEC17043の関連要求事項に一致する検査室間比較プログラム）

目的とする検査に関する
検査機関（臨床検査室）の
品質マネジメントシステム
が整備されていること。

ISO 15189等

品質保証の側面には以下が含まれる：

- (a) 外部品質評価（技能試験及び現場監督）への参加、
- (b) 工程（品質）管理の実施、
- (c) （標準作業手順書による）適切な文書化及び記録管理（試験日誌、登録簿）の維持、
- (d) 適切な在庫及び購買システムの維持、
- (e) 機器のメンテナンス、(f)安全な施設、(g)適切な組織、
- (h) 適切な訓練を受けた有能な試験要員を確保するための措置。

EQC

QMS

5.2 診断のウィンドウピリオド

5.2.1 HIV

5.2.2 HBV

5.2.3 HCV



ヒト細胞組織原料のドナー検査 (近い将来?)

FDA承認のドナーのスクリーニングアッセイを使用

CLIA認定ラボで実施する

+ CLIA外部精度管理

CEマークを取得した試験
または同等な試験

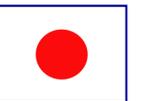
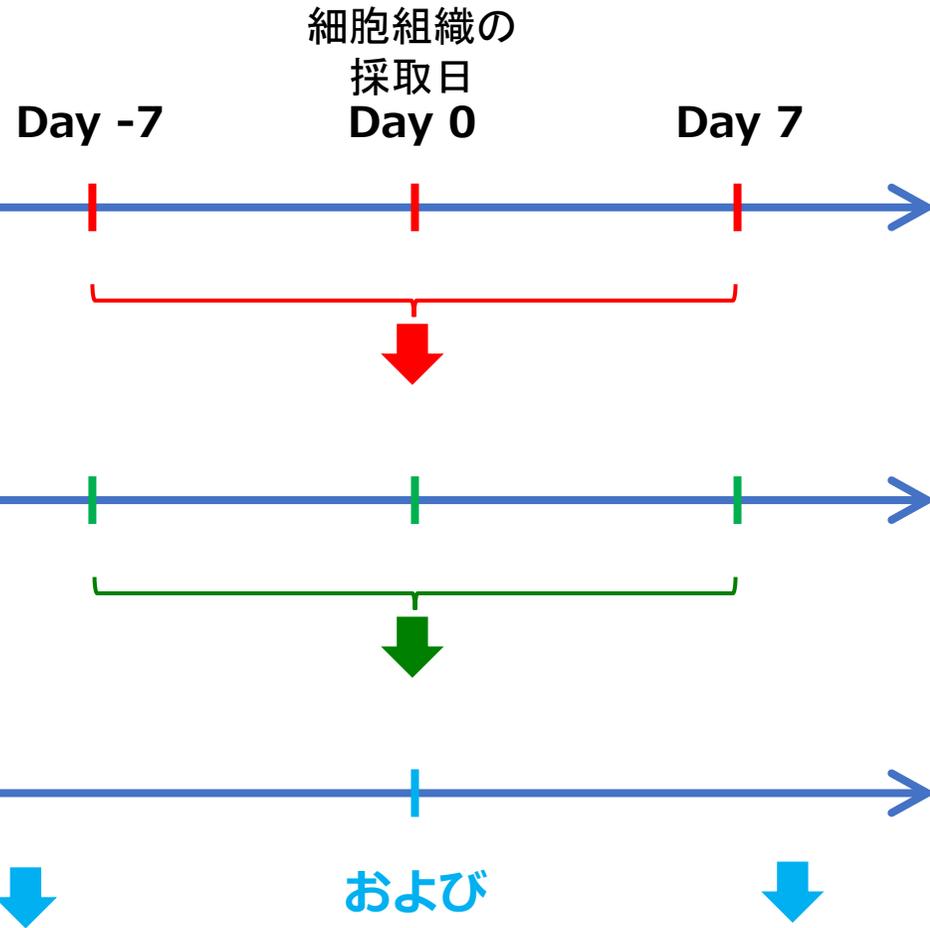
+ ISO 15189 (EN 15189)

+ ISO/IEC17043

① 適格なNAT検査法の使用
(薬事承認済み等)

② 検査の品質マネジメント
システムの整備

③ 検査の外部精度管理



ヒト細胞組織原料のドナー検査 (近い将来?)

FDA承認のドナーのスクリーニングアッセイを使用

CLIA認定ラボで実施する

+ CLIA外部精度管理

CEマークを取得した試験
または同等な試験

+ ISO 15189 (EN 15189)

+ ISO/IEC17043

① 適格なNAT検査法の使用
(薬事承認済み等)

② 検査の品質マネジメント
システムの整備

③ 検査の外部精度管理

Day -7

細胞組織の
採取日
Day 0

Day 7



『生物由来原料基準』の主な課題

1. 「他国での使用実績のある生物由来原料」の扱い

・・・「日本と同等の審査制度の国で販売承認された医薬品」を「基準適合原料」として使

2. マスターセルバンクに関する事項

・・・

3. ヒト由来原料

・・・

4. 新生児

・・・

5. 運用通知別添2（「過酷な精製をしたもの」=基準適合原料の更新

6. 国際獣疫事務局の国別リスク指定に基づいた『生物由来原料基準』の更新

7. TSE発生状況に基づくヒト由来原料の採掘国指定の更新

これらの課題の解決策は、
令和4～6年度 AMED医薬品等規制調和・評価研究事業
『新規モダリティ医薬品等の開発のための生物由来原料基準の
更新に資する研究』（研究開発代表者：佐藤陽治）
で検討中です。

【令和6年度末に報告書を厚労省に提出予定】

COMING SOON!

