

**Points to Consider When Procuring Human (Allogeneic) Cellular  
Materials in Hospitals, as Seen by the AMED-METI Project**  
**「AMED経産省事業から見た院内でのヒト（同種）細胞原料の取扱いについて」**

---

**Yoji Sato, Ph.D.**  
**Head, Division of Drugs,**  
**National Institute of Health Sciences**

# AMED経産省事業から見た院内でのヒト (同種)細胞原料の取扱いについて

佐藤陽治  
国立医薬品食品衛生研究所  
薬品部

筆頭演者は、過去1年間(1月～12月)において、本演題の発表に  
関して開示すべきCOIはありません。

本発表で述べられた見解・意見は発表者のものであり、必ずしも国  
立医薬品食品衛生研究所、厚生労働省、日本再生医療学会の公  
式な方針や見解を示すものではありません。

# Points to Consider When Procuring Human (Allogeneic) Cellular Materials in Hospitals, as Seen by the AMED-METI Project

Yoji Sato, Ph.D.  
Division of Drugs,  
National Institute of Health Sciences

For the past year (January–December), the speaker has no COI to  
disclose for this presentation

The views and opinions expressed in this presentation are those of  
the presenter and do not necessarily represent official policy or  
position of the National Institute of Health Sciences, the Ministry  
of Health, Labour & Welfare, or the Japanese Society for  
Regenerative Medicine.

# Project to accelerate the stable provision of stem cell materials in regenerative therapy products (FY2021-2023)

## 再生医療等製品用ヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給促進事業（令和3～5年度）

### Project Meeting

Information sharing, exchange of opinions, discussions, etc. were conducted for the purpose of cooperation and sharing of problems, discussion of solutions, and network construction inside and outside the project.

**WG I** : Discussion on the preparation of the "Points to consider in Guidance on the Supply of Human (Allogeneic) Cell Materials"

**WG II** : Discussion to establish a domestic stable supply system for human (Allogeneic) stem cell raw materials

### Members :

#### ●PSPO ;

Tomohiro MORIO (the chair of Project Meeting)

Yoji SATO (the chair of WG I)

Zenichi MOHRI (the chair of WG II)

#### ●Medical institutions/Brokerage Agencies ;

Masaya NAKAMURA, Keio University

Masukazu INOIE, Japan Tissue Engineering Co., Ltd.

Akihiro UMEZAWA, National Center for Child Health and Development

Tokiko NAGAMURA, The University of Tokyo

Yusuke SHIMIZU, University of the Ryukyus

#### ●Observers ;

Forum for Innovative Regenerative Medicine (FIRM)

The Japanese Society for Regenerative Medicine (JSRM)

The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy (JSTMCT)

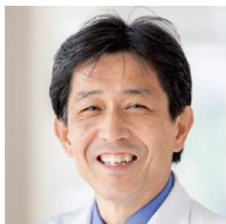
Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW)

#### ●Secretariats ;

Ministry of Economy, Trade and Industry (METI)

Japan Agency for Medical Research and Development (AMED)

Mitsubishi UFJ Research and Consulting Co., Ltd. (outsourcer)



Program Supervisor (PS) :

**Tomohiro MORIO, Tokyo Medical and Dental University (Institute of Science Tokyo)**

Program Officer (PO) :

**Yoji SATO, National Institute of Health Sciences**

Program Officer (PO) :

**Zenichi MOHRI, The Japanese Society for Regenerative Medicine**



# About the document

## 「ヒト（同種）細胞原料供給に係るガイダンスにおける留意点」文書について

### Aim

- Contribute to the aim of consistency and improvement of quality and procedures in the domestic supply of human cell raw materials by sharing points of consideration among the five organizations in this AMED Project.

安定供給促進事業に参画していた**5つの研究機関が、現時点において共通して達成可能な作業手順及び品質水準、並びに留意点を共有する**ことで、国内のヒト細胞原料の供給に当たり、品質や手続きの一貫性と向上を目指すことに寄与すること

- Also, this document has been disclosed assuming that companies and research institutions considering receiving cell raw material supply and other supply organizations will use it as a reference when necessary.

また、本文書は、細胞原料供給を受けることを検討する企業及び研究機関並びに安定供給促進事業実施機関以外の細胞原料供給機関においても、必要に応じて参考としていただくことも想定して公開

- AMEDの「安定供給促進事業」において令和3年度から5年度の3か年をかけて、事業内外の関連機関、有識者等と共に議論を行い、**「ヒト（同種）細胞原料供給に係るガイダンスにおける留意点」**として公開 <https://www.amed.go.jp/program/list/13/01/008.html>
- 本文書は、経済産業省発出の**「ヒト（同種）細胞原料供給に係るガイダンス」（第3版）の附属資料**としての位置づけ
  - ガイダンスは、再生医療等製品の原料として利用可能なヒト細胞原料の国内の安定的な供給体制の構築を目的として、取りまとめられたもの

# Development of the document

## 本文書の策定について

Step①



- The necessary items are discussed with reference to the composition of the Common standards for Cellular therapies, 3rd edition(In particular, Part C: Collection Criteria), which is a guideline developed by FACT (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy) for cell therapy.

海外の基準である、**FACT**が細胞療法に関して策定した指針である**Common standards for Cellular therapies,3rd edition（特に、パートC：採取基準）の構成を参考**に必要な項目を議論

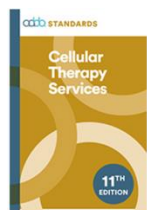
Step②



- The five organizations shared and discussed the points that they actually paid attention to in promoting the project, and prepared a draft based on their actual situations.

事業参加5機関が、事業推進にあたって実際に留意している点等について、共有、議論を行い、**実施機関の対応状況を踏まえて素案を作成**

Step③



- The AABB Standards for Cellular Therapy Services, 11th edition, developed by the AABB(Association for the Advancement of Blood & Biotherapies) for cell therapy, adds an item that was omitted from the previous review.

**AABB**が、細胞治療に関して策定しているAABB Standards for Cellular Therapy Services,11th editionから、それまでの検討では漏れていた**項目を追加**

ヒト細胞原料の国際展開の際を見据え、国際的コンセンサス基準との差分について「12：付録」として留意事項を整理

- FACT (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy) が細胞療法に関して策定した指針のCommon standards for Cellular Therapies, 3rd edition (特に、パートC：採取基準) をベースに議論

分類	主な記載項目
C1 General 総則	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 適用対象</li> <li>■ 採取施設の適用法</li> </ul>
C2 Collection Activities 採取業務	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>採取に関する業務内容の全体像</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 採取場所、採取環境、施設の清掃、採取施設の運営、廃棄物の処理 等</li> </ul> </li> </ul>
C3 Personnel 人員体制	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Medical director of collection activities</b> (採取業務の医療責任者) の設置及び、責任者の要件 (資格、教育・研修受講)</li> <li>■ <b>Quality Manager</b> (品質管理責任者) の設置、業務内容</li> <li>■ <b>スタッフの配置</b>、スタッフトレーニングの実施</li> </ul>
C4 Quality Management 品質マネジメント	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>品質管理計画</b>の策定とその文書化</li> <li>■ 最低限の<b>人員体制の構築</b></li> <li>■ <b>有害事象</b>に関する方針や標準作業手順</li> </ul>
C5 Policies and SOP 方針と標準作業手順	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 標準作業手順書 (文書) の作成、管理</li> <li>■ 逸脱の場合の処理</li> </ul>

分類	主な記載項目
C6 Allo/Auto Donor Evaluation and Management ドナーの評価と管理	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ドナーからの適切な<b>同意の取得</b></li> <li>■ ドナーの<b>適合性評価</b></li> <li>■ ドナーについての<b>記録</b></li> </ul>
C7 Coding and Labeling of CTP コーディングとラベリング	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>ラベリング</b>により表示を行うこと、ラベルの内容</li> </ul>
C8 Process Controls 工程管理	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 装置、消耗品、試薬、およびラベルを含む<b>在庫管理のプロセス</b></li> <li>■ <b>機器</b>の清浄度、校正の実施、審査等</li> <li>■ <b>包装容器</b>の滅菌</li> <li>■ 記録</li> </ul>
C9 CTP Storage 細胞治療製品の保管	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>保管区域</b></li> <li>■ 供給までの<b>短期保管</b>について</li> <li>■ 安全性／容器を二重にする</li> <li>■ <b>輸送・出荷の条件</b>／緊急時対応</li> <li>■ <b>温度管理</b>／<b>容器に関する事項</b></li> <li>■ <b>輸送期間</b></li> <li>■ 記録</li> </ul>
C10 CTP Transportation and Shipping 細胞治療製品の輸送と出荷	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 品質管理・監査・保管等のための<b>記録管理システムの構築</b></li> <li>■ <b>記録の保管 (10年以上)</b>、記録の保管主体</li> </ul>
C11 Records 記録	

# Contents of the document

## 本文書の目次

- 0. ヒト（同種）細胞原料供給に係るガイダンスにおける留意点について
- 1. 適用範囲
  - 1-1. 一般
  - 1-2. 目的
  - 1-3. 定義
- 2. 採取活動
  - 2-1. 一般
  - 2-2. 採取活動に係る条件設定
  - 2-3. 採取活動に係る運用体制の整備
- 3. ヒト細胞原料供給のための体制づくり
  - 3-1. 一般
  - 3-2. 採取業務の医療責任者
  - 3-3. 品質管理責任者
  - 3-4. スタッフ
- 4. 品質マネジメント
  - 4-1. 一般
  - 4-2. 品質管理に向けた取り組み体制
  - 4-3. 品質管理計画の策定と見直し
  - 4-4. 有害事象発生時の対応

- 5. 採取活動の方針と標準作業手順書（標準作業手順の整理、逸脱管理）
  - 5-1. 一般
  - 5-2. 標準作業手順として定めておくべき項目
  - 5-3. 逸脱管理
- 6. ドナーの評価と管理
- 7. コーディングとラベリング
- 8. プロセス管理
- 9. ヒト細胞原料の保管
- 10. 出荷及び輸送
  - 10-1. 一般
  - 10-2. 輸送の安全性確保
  - 10-3. 輸送条件
- 11. 記録
  - 11-1. 一般
  - 11-2. 品質確保に向けた記録管理
  - 11-3. 記録の保管
  - 11-4. 採取機関・仲介機関間における記録管理の分担
- 12. 付録：国際展開を検討する際の主な留意事項



# Contents of the document

## 本文書の目次

追加	0. ヒト（同種）細胞原料供給に係るガイダンスにおける留意点について	Introduction
C1	1. 適用範囲	Scope
	<ul style="list-style-type: none"> <li>1-1. 一般</li> <li>1-2. 目的</li> <li>1-3. 定義</li> </ul>	
C2	2. 採取活動	Collection Activities
	<ul style="list-style-type: none"> <li>2-1. 一般</li> <li>2-2. 採取活動に係る条件設定</li> <li>2-3. 採取活動に係る運用体制の整備</li> </ul>	
C3	3. ヒト細胞原料供給のための体制づくり	System for supplying human cell raw materials
	<ul style="list-style-type: none"> <li>3-1. 一般</li> <li>3-2. 採取業務の医療責任者</li> <li>3-3. 品質管理責任者</li> <li>3-4. スタッフ</li> </ul>	
C4	4. 品質マネジメント	Quality Management
	<ul style="list-style-type: none"> <li>4-1. 一般</li> <li>4-2. 品質管理に向けた取り組み体制</li> <li>4-3. 品質管理計画の策定と見直し</li> <li>4-4. 有害事象発生時の対応</li> </ul>	

C5	5. 採取活動の方針と標準作業手順書（標準作業手順の整理、逸脱管理）	Policies & SOP
	<ul style="list-style-type: none"> <li>5-1. 一般</li> <li>5-2. 標準作業手順として定めておくべき項目</li> <li>5-3. 逸脱管理</li> </ul>	
C6	6. ドナーの評価と管理	Donor Evaluation & Management
C7	7. コーディングとラベリング	Coding and Labeling
C8	8. プロセス管理	Process Controls
C9	9. ヒト細胞原料の保管	Storage
C10	10. 出荷及び輸送	Transportation & Shipping
	<ul style="list-style-type: none"> <li>10-1. 一般</li> <li>10-2. 輸送の安全性確保</li> <li>10-3. 輸送条件</li> </ul>	
C11	11. 記録	Records
	<ul style="list-style-type: none"> <li>11-1. 一般</li> <li>11-2. 品質確保に向けた記録管理</li> <li>11-3. 記録の保管</li> <li>11-4. 採取機関・仲介機関間における記録管理の分担</li> </ul>	
追加	12. 付録：国際展開を検討する際の主な留意事項	Appendix: Key Considerations for International Distribution

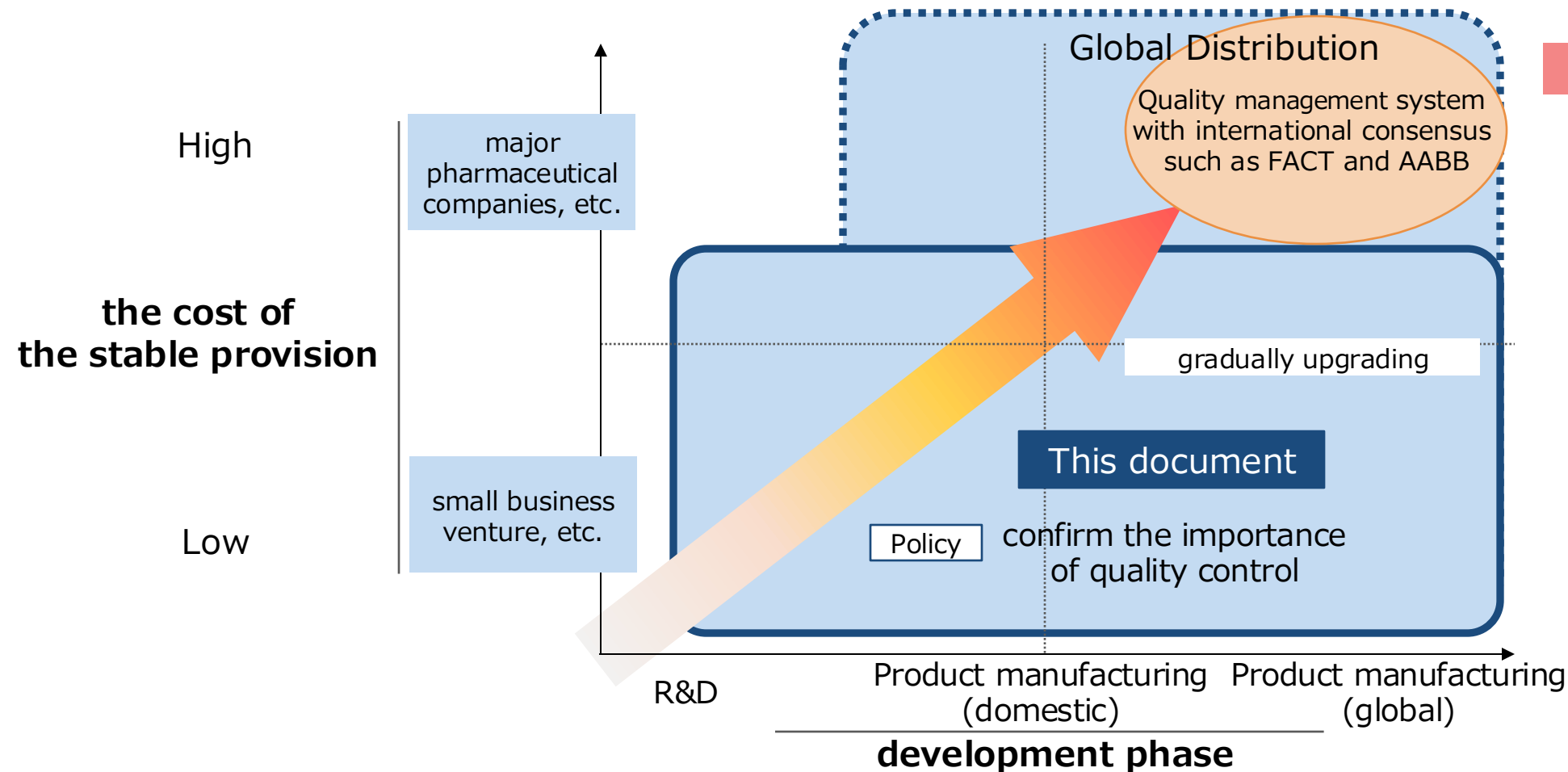


# Quality levels to aim for global expansion

## 国際展開を想定して、目指すべき品質水準

- This document confirms the importance of quality control and shows the level of quality that should be targeted for future global expansion, while considering the balance on the cost of the stable provision.

本文書では、品質管理の重要性を確認し、ヒト細胞原料の供給コスト/供給機関の運営コストとのバランスもみながら、将来的な国際展開に向けて目指すべき品質水準を示している



# Contents of the document

## 本文書の目次

追加	0. ヒト（同種）細胞原料供給に係るガイダンスにおける留意点について	Introduction
C1	1. 適用範囲	Scope
	● 1-1. 一般	
	● 1-2. 目的	
	● 1-3. 定義	
C2	2. 採取活動	Collection Activities
	● 2-1. 一般	
	● 2-2. 採取活動に係る条件設定	
	● 2-3. 採取活動に係る運用体制の整備	
C3	3. ヒト細胞原料供給のための体制づくり	System for supplying human cell raw materials
	● 3-1. 一般	
	● 3-2. 採取業務の医療責任者	
	● 3-3. 品質管理責任者	
	● 3-4. スタッフ	
C4	4. 品質マネジメント	Quality Management
	● 4-1. 一般	
	● 4-2. 品質管理に向けた取り組み体制	
	● 4-3. 品質管理計画の策定と見直し	
	● 4-4. 有害事象発生時の対応	

C5	5. 採取活動の方針と標準作業手順書（標準作業手順の整理、逸脱管理）	Policies & SOP
	● 5-1. 一般	
	● 5-2. 標準作業手順として定めておくべき項目	
	● 5-3. 逸脱管理	
C6	6. ドナーの評価と管理	Donor Evaluation & Management
C7	7. コーディングとラベリング	Coding and Labeling
C8	8. プロセス管理	Process Controls
C9	9. ヒト細胞原料の保管	Storage
C10	10. 出荷及び輸送	Transportation & Shipping
	● 10-1. 一般	
	● 10-2. 輸送の安全性確保	
	● 10-3. 輸送条件	
C11	11. 記録	Records
	● 11-1. 一般	
	● 11-2. 品質確保に向けた記録管理	
	● 11-3. 記録の保管	
	● 11-4. 採取機関・仲介機関間における記録管理の分担	
追加	12. 付録：国際展開を検討する際の主な留意事項	Appendix: Key Considerations for International Distribution

# Key considerations for global distribution of human allogeneic CTPs

## 国際展開を検討する際の主な留意事項

- Development of the necessary organizational structure to establish a quality management system (allocation of personnel, education, etc.)

**品質マネジメント体制構築**に向け、**必要な組織体制の整備**（人員の配置及び教育等）

- Preparation of a plan for quality management and documentation of the plan

**品質管理のための計画の作成**、計画の文書化

- Inspection method and inspection system for infectious disease inspection

**感染症検査**の検査方法、検査体制

- Appropriate process management (Including equipment validation, staff training, etc.) and implementation of reviews

適切な**プロセス管理**（機器のバリデーション、スタッフのトレーニング等を含む）とレビューの実施

- Appropriate operation in each process and preparation and management of records

各工程における**適切な運用及び記録の作成・管理**

- Establishment and operation of document management system

**文書管理システム**の構築・運用

- Securing traceability, etc.

**トレーサビリティ**の確保

等

# Key considerations for global distribution of human allogeneic CTPs

## 国際展開を検討する際の主な留意事項

- Development of the necessary organizational structure to establish a quality management system (allocation of personnel, education, etc.)

品質マネジメント体制構築に向け、必要な組織体制の整備（人員の配置及び教育等）

- Preparation of a plan for quality management and documentation of the plan

品質管理のための計画の作成、計画の文書化

- Inspection method and inspection system for infectious disease inspection

感染症検査の検査方法、検査体制

- Appropriate process management (Including equipment validation, staff training, etc.) and implementation of reviews

適切なプロセス管理（機器のバリデーション、スタッフのトレーニング等を含む）とレビューの実施

- Appropriate operation in each process and preparation and management of records

各工程における適切な運用及び記録の作成・管理

- Establishment and operation of document management system

文書管理システムの構築・運用

- Securing traceability, etc.

トレーサビリティの確保

等

# About the global levels

## 国際水準について

- Given the rapid development of regenerative medicine, regulatory authorities are considering individual regulations. Therefore, it should be understood that different countries and regions regulate human (allogeneic) raw materials for regenerative medicine products.

再生医療に関する技術の急速な進展を受け、各国の規制当局では、個別に規制を検討していることから、**国や地域により、再生医療等製品の原料であるヒト（同種）細胞につき、異なる規制**がなされていることを把握すべきである

### Donor screening ドナースクリーニング

#### ■ Requirements for screening スクリーニングの際の要件

- ドナーの健康状態、病歴、関連する医療記録のレビュー等

### Donor testing ドナー検査

#### ■ Testing of human cell materials from donors ドナーから採取したヒト細胞原料の検査について

- **Type of virus to test 検査するウィルスの種類**
  - － 米：B型肝炎、C型肝炎、HIV、梅毒、ウエストナイルウイルス、CMV（サイトメガロウイルス）（21 CFR 1271）
  - － EU：上記に加え、A型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、パルボウイルスB19、トキソプラズマ原虫などの追加
- **Schedule of donor testing ドナー検査のスケジュール**
  - － 米：採取前 7日間から採取後7日間、EU：採取当日または採取後7日以内、カナダ：収集前の30日以内
- **Testing kit and lab requirements キットやラボの要件**
  - － 米：FDA認可やCLIA基準の認定を受けた検査室
  - － EU：CEマーキングを取得した検査キット

### Adaptability of the cell harvesting process 細胞採取プロセスの適切性

- FDA recommends that companies implement standard procedures for the collection, storage, and shipment of human cell materials, especially if collection occurs at multiple sites  
**FDAは、特に複数の施設で採取が行われる場合は、企業がヒト細胞原料の採取、保管、出荷に標準的な手順を実装することを推奨**
- No conclusions have been reached on the timing of compliance with GMP standards in the EU  
**EUでは、GMP基準への準拠の時期について、結論は出ていない**

# Table of Contents of the Standards for Biological Raw Materials (SBRM)

## 「生物由来原料基準」の構成



### 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

### I. General Notices

### II. General Rules for Blood Products

#### 1. General Rules for Blood Products for Transfusion

#### 2. General Rules for Plasma Derivatives

### III. General Rules for Human-Derived Raw Materials

#### 1. Standards for Human Cell/Tissue-based Raw Materials

#### 2. Standards for Human Urine-Derived Raw Materials

#### 3. Standards for Human-Derived Raw Materials

### IV. General Rules for Animal-Derived Raw Materials

#### 1. Standards for Ruminant-Derived Raw Materials

#### 2. Standards for Animal Cell/Tissue-based Raw Materials

#### 3. Standards for Animal-Derived Raw Materials



# Table of Contents of the Standards for Biological Raw Materials (SBRM)

## 「生物由来原料基準」の構成



### 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

### I. General Notices

### II. General Rules for Blood Products

#### 1. General Rules for Blood Products for Transfusion

#### 2. General Rules for Plasma Derivatives

### III. General Rules for Human-Derived Raw Materials

#### 1. Standards for Human Cell/Tissue-based Raw Materials

#### 2. Standards for Human Urine-Derived Raw Materials

#### 3. Standards for Human-Derived Raw Materials

### IV. General Rules for Animal-Derived Raw Materials

#### 1. Standards for Ruminant-Derived Raw Materials

#### 2. Standards for Animal Cell/Tissue-based Raw Materials

#### 3. Standards for Animal-Derived Raw Materials



WHY?



Japanese **regulations**  
regarding the **quality** of  
biological raw materials for  
pharmaceuticals including  
**cell/gene therapy products**  
are very strict.

日本は、医薬品や  
再生医療等製品の**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**については、原材料の遡りに関する考え方など**国際的な整合性に齟齬が発生するリスク**も内包している状況にある。これら法規制の**国際調和の推進**によって、バイオ医薬品や再生医療等製品の研究開発における日本の国際的競争力の向上につながり、いち早く国民が革新的な医薬品へアクセスすることが可能となる。」

“In addition, the Japanese government is also facing **the risk of discrepancies in international harmonization of the Standards for Biological Raw Materials**, such as the concept of traceability of raw/ancillary materials. **Promoting international harmonization** of these regulations will improve Japan’s global competitiveness in the research and development of biopharmaceuticals and regenerative medical products, and will enable the public to access innovative medicines as quickly as possible.”

**AMED Research Program  
for Regulatory Harmonization and Evaluation of Pharmaceuticals (FY2022-24)**  
**AMED医薬品等規制調和・評価研究事業（令和4～6年度）**



**『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)

**【目的】**

- 1.生物由来原料を製造において使用する新規医薬モダリティの開発環境整備、並びに
  - 2.最近の科学的知見を踏まえた合理的規制の実現のため、
- 「生物由来原料基準」に関する問題点を、国内外の規制とその運用に関する現状及び関連業界団体の課題認識を文献やインタビュー等で調査するとともに、
  - 生物由来原料のウイルス安全性評価法の開発・利用に関する動向を調査することにより、
  - 本邦での「生物由来原料基準」のあり方の取りまとめに資するエビデンスの構築を行う。
  - また、その成果を踏まえ「生物由来原料基準」の更新案としてまとめる。

**Research for the updating of the Standards for  
Biological Raw Materials for the development of  
new modality pharmaceuticals**

(Principal Investigator: Yoji Sato, Ph.D.)

**[Objective]**

- 1.To improve the environment for the development of new pharmaceutical modalities that use biological raw materials in manufacturing,
  - 2.and to achieve rational regulations based on the latest scientific findings, this research project investigates:
- issues related to the Standards for Biological Raw Materials through literature, interviews, etc., on the current status of regulations and their operation in Japan and overseas, and on the recognition of issues by related industry associations,
  - trends in the development and use of virus safety evaluation methods for biological raw materials,
  - to build evidence that will contribute to the revision of the Standards for Biological Raw Materials in Japan.
  - Also, based on these investigations, the project will compile them into a draft revision of the Standards for Biological Raw Materials.



WHY?

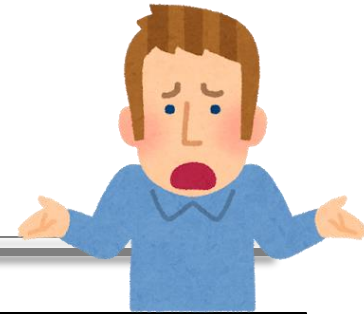


Japanese **regulations**  
regarding the **quality** of  
biological raw materials for  
pharmaceuticals including  
**cell/gene therapy products**  
are very strict.

日本は、医薬品や  
再生医療等製品の**生物由来原料の品質**に  
ついて**非常に厳しい**。

# Major issues of the Standards for Biological Raw Materials (SBRM)

## 『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「ウィ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リスクに基づくヒト由来原料の採取不可国指定更新

### 1. Conformity of biological raw materials with experiences of use in other countries to SBRM

- Can't we use "a drug product approved for marketing in a country with a review system equivalent to that of Japan" as a "raw materials that conform to the standard"?

### 2. Conformity of old master cell banks to SBRM

- Can't we use "cell banks that are old and have no detailed information but have experience of use" as "raw materials that conform to the standard"?

### 3. Testing or control taking into account the window period of human-derived raw materials

- Can the number of donor screenings for the viral safety be reduced from the current two to one as in the U.S. and Europe?

### 4. Testing of raw materials of neonatal origin

- Can the testing of raw materials of neonatal origin be substituted by testing of the biological mother?

### 5. Update of Attachment 2 of the Operational Notice ("harshly refined items" = items not subject to the Standards)

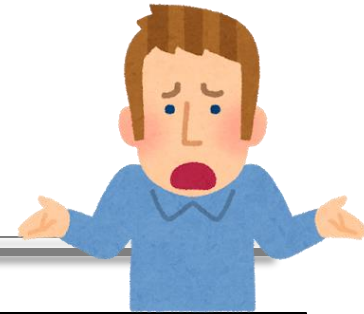
### 6. Update of "Standards for Ruminant-origin Raw Materials" based on WOAHO/OIE's country-specific risk designations.

### 7. Update of the designation of countries from which raw materials of human origin cannot be extracted based on TSE risk status



# Major issues of the Standards for Biological Raw Materials (SBRM)

## 『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「ウィ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リスクに基づくヒト由来原料の採取不可国指定更新

### 1. Conformity of biological raw materials with experiences of use in other countries to SBRM

- Can't we use "a drug product approved for marketing in a country with a review system equivalent to that of Japan" as a "raw materials that conform to the standard"?

### 2. Conformity of old master cell banks to SBRM

- Can't we use "cell banks that are old and have no detailed information but have experience of use" as "raw materials that conform to the standard"?

### 3. Testing or control taking into account the window period of human-derived raw materials

- Can the number of donor screenings for the viral safety be reduced from the current two to one as in the U.S. and Europe?

### 4. Testing of raw materials of neonatal origin

- Can the testing of raw materials of neonatal origin be substituted by testing of the biological mother?

### 5. Update of Attachment 2 of the Operational Notice ("harshly refined items" = items not subject to the Standards)

### 6. Update of "Standards for Ruminant-origin Raw Materials" based on WOAHO/OIE's country-specific risk designations.

### 7. Update of the designation of countries from which raw materials of human origin cannot be extracted based on TSE risk status

# Standards for Human Cell/Tissue-based Raw Materials (Section III-1 of SBRM)

## 『ヒト細胞組織原料基準』（生物由来原料基準 第3「ヒト由来原料総則」の1）



(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イ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。

(3) The donor must meet all of the following criteria and be sufficiently qualified to provide the human cellular and tissue materials. However, donor screening is not necessarily required when the donor is the same person as the subject of the use of the drug product.

(a) In collecting human cellular and tissue materials, infection with bacteria, fungi, viruses, etc. must be denied by means of medical interview, medical examination, tests, etc., in accordance with the purpose of their use.

(b) The test items and methods in (a) are appropriate in light of the latest knowledge on infectious diseases, etc.

(c) Testing or control must be conducted, taking into consideration of the window period, such as re-testing conducted at an appropriate time according to the test items, test methods, etc. described in (a).

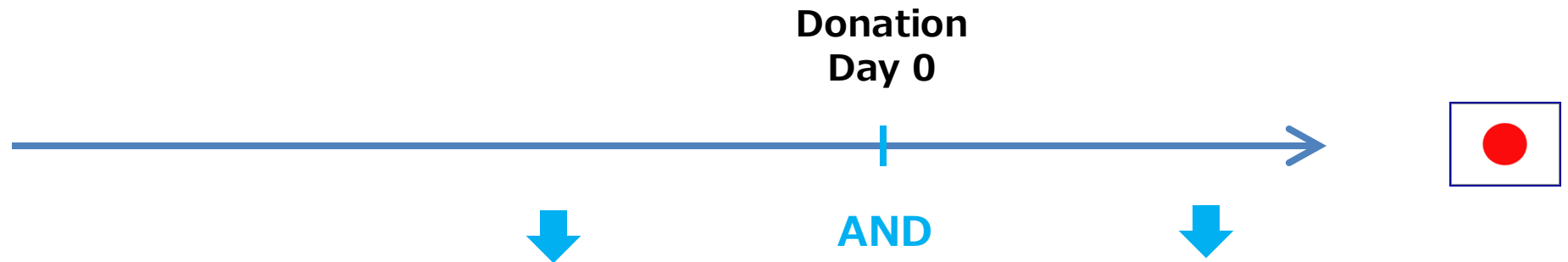
(d) In addition to the items (a) through (c), the donor must be determined to be eligible as a donor by conducting interviews, medical examinations, and tests for necessary diseases, etc., and by taking into account whether or not the donor has received blood transfusion or transplant medical treatment.

# Donor testing of human cell and tissue materials\*

## ヒト細胞組織原料のドナー検査\*

[\* other than for hematopoietic stem cell transplantation]

SBRM  
(2003)



# Donor testing of human cell and tissue materials\*

## ヒト細胞組織原料のドナー検査\*

---

[\* other than for hematopoietic stem cell transplantation]



US : Day -7 to Day +7

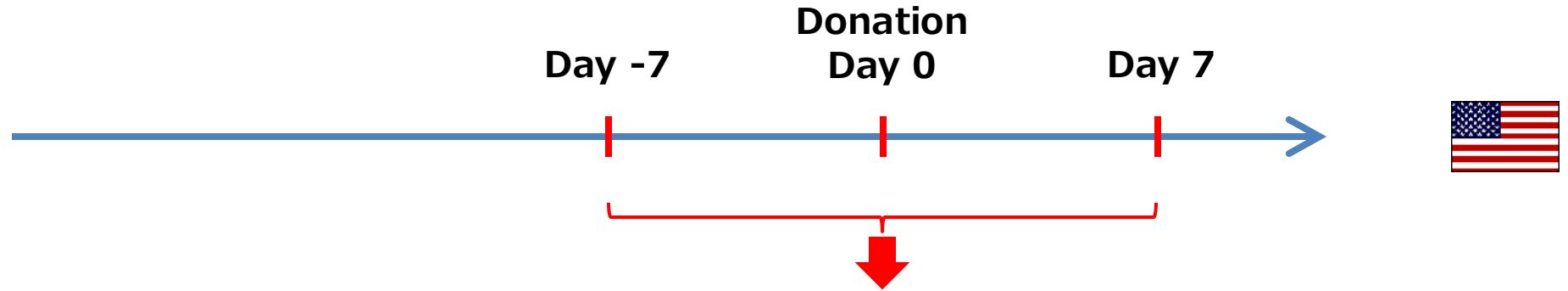
**21 CFR** Donor re-testing: not necessary  
**1271.80**

# Donor testing of human cell and tissue materials\*

## ヒト細胞組織原料のドナー検査\*

[\* other than for hematopoietic stem cell transplantation]

21 CFR  
1271.80



SBRM  
(2003)



# 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†	Estimated Incidence		Estimated Probability		Nucleic Acid–Amplification Testing	
		Blood-Donor Approach	General-Population Approach	Blood-Donor Approach	General-Population Approach	Window Period‡	Projected Probability§
	days	no./100,000 person-yr		no./100,000 tissue donors (95% CI)		days	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)	—	—	—



# 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†	Estimated Incidence		Estimated Probability		Nucleic Acid–Amplification Testing	
		Blood-Donor Approach	General-Population Approach	Blood-Donor Approach	General-Population Approach	Window Period‡	Projected Probability§
		no./100,000 person-yr		no./100,000 tissue donors (95% CI)		days	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)	—	—	—

2.962/100,000  
= 1/34,000

1/100,000

# Donor testing of human cell and tissue materials\*

## ヒト細胞組織原料のドナー検査\*

[\* other than for hematopoietic stem cell transplantation]



US : Day -7 to Day +7

**21 CFR**  
**1271.80**

Donor retesting: not necessary



EU : Day 0 to Day +7

**Directive**  
**2006/17/EC**

Donor retesting: Sampling and serology testing after 180 days

However, if the living donor has undergone serology and molecular testing (NAT for HIV, HBV, HCV), retesting is not required

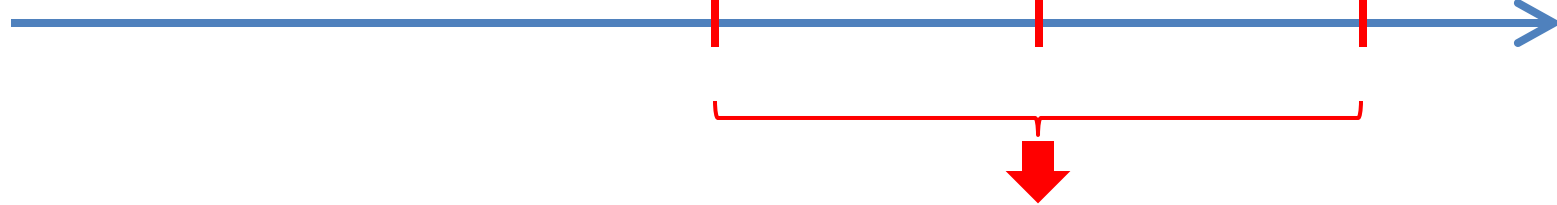
# Donor testing of human cell and tissue materials\*

## ヒト細胞組織原料のドナー検査\*

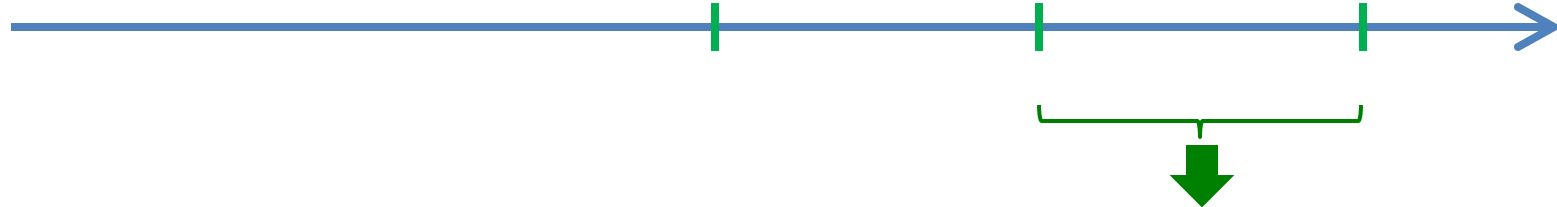
[\* other than for hematopoietic stem cell transplantation]

21 CFR  
1271.80

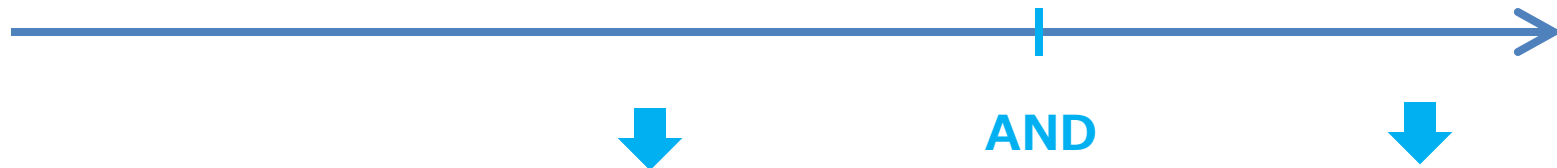
Day -7      Donation  
Day 0      Day 7



Directive  
2006/17/EC



SBRM  
(2003)



# Donor testing of human cell and tissue materials\*

## ヒト細胞組織原料のドナー検査\*

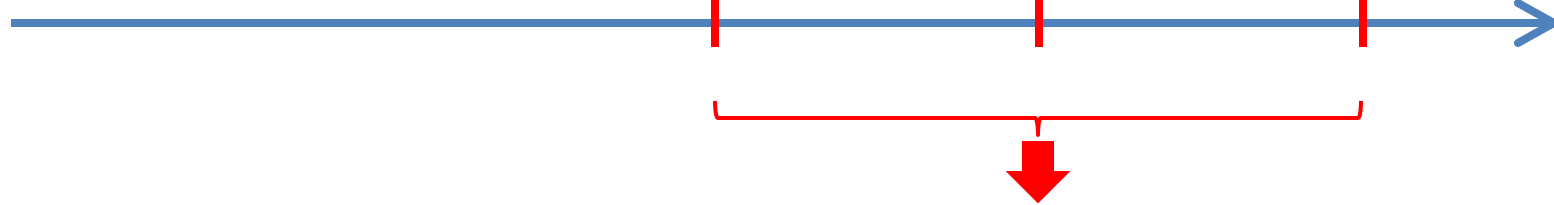
[\* other than for hematopoietic stem cell transplantation]

21 CFR  
1271.80

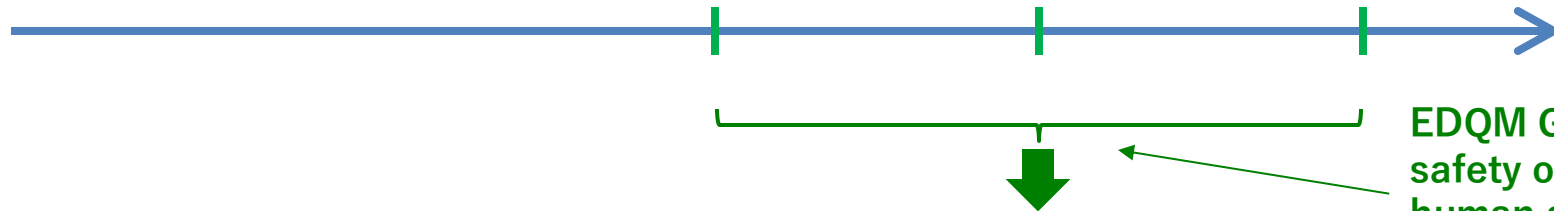
Day -7

Donation  
Day 0

Day 7

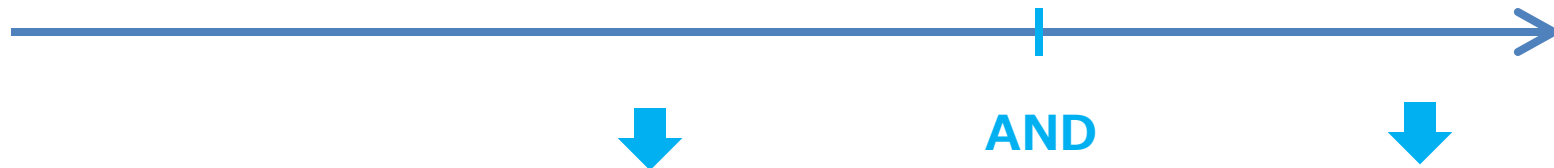


Directive  
2006/17/EC



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

SBRM  
(2003)



AND

# Donor testing of human cell and tissue materials\*

## ヒト細胞組織原料のドナー検査\*

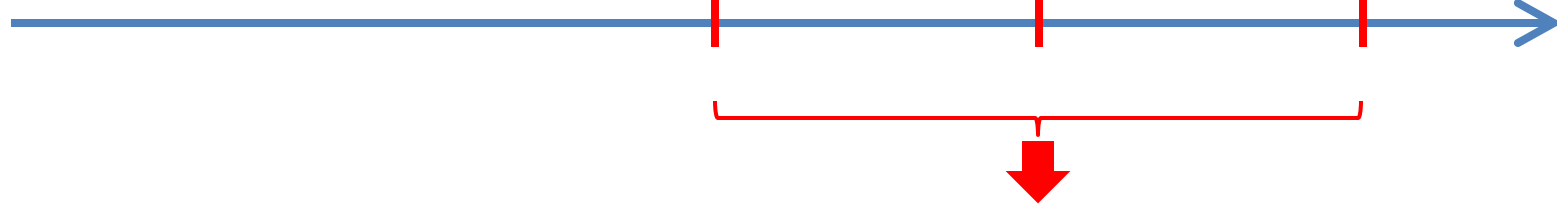
[\* other than for hematopoietic stem cell transplantation]

21 CFR  
1271.80

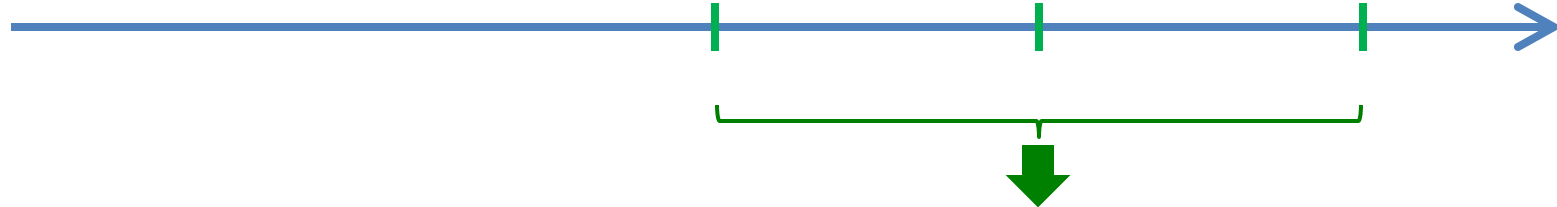
Day -7

Donation  
Day 0

Day 7



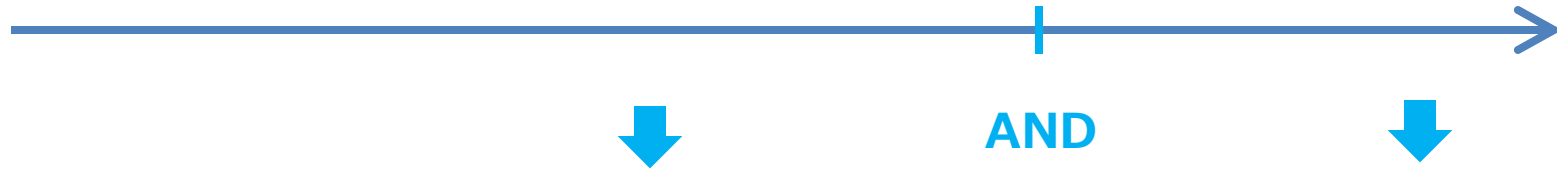
Directive  
2006/17/EC



SBRM  
(2003)



AND



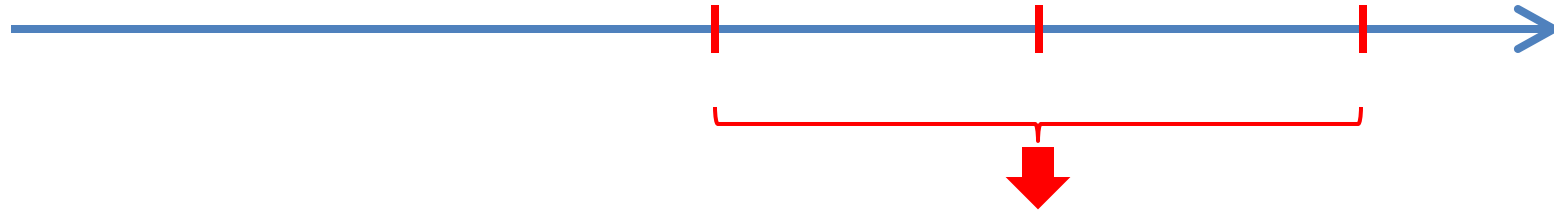
# Donor testing of human cell and tissue materials\*

## ヒト細胞組織原料のドナー検査\*

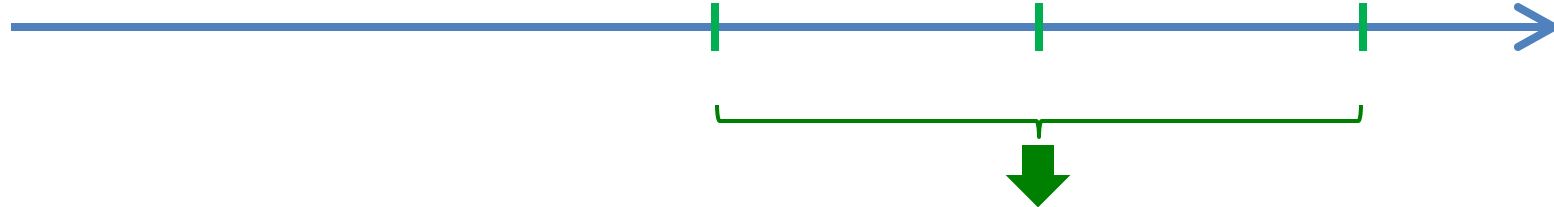
[\* other than for hematopoietic stem cell transplantation]

21 CFR  
1271.80

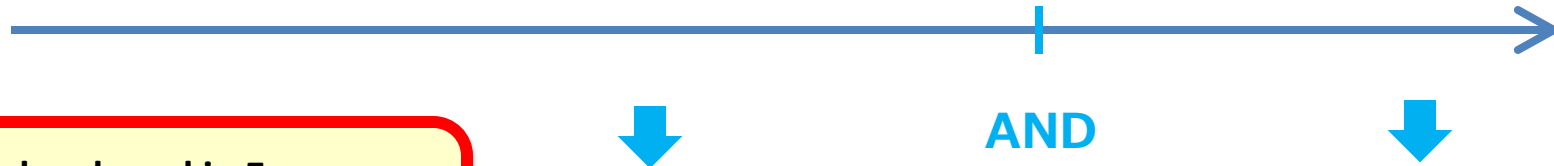
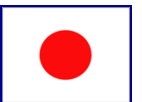
Day -7      Donation  
Day 0      Day 7



Directive  
2006/17/EC



SBRM  
(2003)



AND

There is a risk that products developed in Europe or the U.S. cannot be introduced in Japan (or products developed in Japan cannot be out-licensed overseas).

However, it does NOT mean that one donor test is sufficient if NAT is conducted simply by imitating the U.S. and Europe.



# Donor testing of human cell and tissue materials\*

## ヒト細胞組織原料のドナー検査\*

[\* other than for hematopoietic stem cell transplantation]

Use of FDA-approved Donor Screening Assays

Conducted in a CLIA-certified Lab

EQA under CLIA

Testing with CE Mark or Equivalent Tests

+ ISO 15189 (EN 15189)

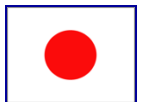
EQA of ISO17043

“Appropriate testing in light of the latest findings on infectious diseases, etc.”

Day -7

Donation  
Day 0

Day 7



AND



# Donor testing of human cell, tissue and organ ヒト細胞組織原料のドナー検査

## WHO Technical Report Series No. 1004 (2017) Annex 4



[transplantation]

① Up-to-Date and  
Qualified NAT Methods

② Quality Management  
System (QMS) for  
Clinical Laboratories

③ External Quality  
Assessment (EQA:  
Proficiency Testing and  
On-site Supervision)

Use of FDA-approved Donor Screening Assays

Conducted in a CLIA-certified Lab

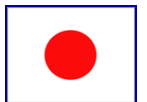
EQA under CLIA

Testing with CE Mark or Equivalent Tests

+ ISO 15189 (EN 15189)

EQA of ISO 17043

“Appropriate testing in light of the latest  
findings on infectious diseases, etc.”



AND

# Donor testing of human cells, tissues and organs ヒト細胞組織原料のドナー検査

## WHO Technical Report Series No. 1004 (2017) Annex 4



transplantation]

① Up-to-Date and  
Qualified NAT Methods

② Quality Management  
System (QMS) for  
Clinical Laboratories

③ External Quality  
Assessment (EQA:  
Proficiency Testing and  
On-site Supervision)

Use of FDA-approved Donor Screening Assays

Conducted in a CLIA-certified Lab

EQA under CLIA

Testing with CE Mark or Equivalent Tests

+ ISO 15189 (EN 15189)

EQA of ISO 17043

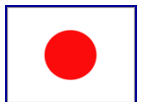


① Use of Qualified NAT Methods  
(e.g., approved by MHLW)

② QMS for the Clinical Laboratory  
(e.g., ISO 15189)

③ EQA of the Tests in the Laboratory  
(e.g., ISO 17043)

AND



# Donor testing of human cell and tissue materials\*

## ヒト細胞組織原料のドナー検査\*

[\* other than for hematopoietic stem cell transplantation]

Use of FDA-approved Donor Screening Assays

Conducted in a CLIA-certified Lab

EQA under CLIA

Testing with CE Mark or Equivalent Tests

+ ISO 15189 (EN 15189)

EQA of ISO 17043

① Use of Qualified NAT Methods  
(e.g., approved by MHLW)

② QMS for the Clinical Laboratory  
(e.g., ISO 15189)

③ EQA of the Tests in the Laboratory  
(e.g., ISO 17043)

Day -7

Donation  
Day 0

Day 7



AND



# Donor testing of human cell and tissue materials\*

## ヒト細胞組織原料のドナー検査\*

[\* other than for hematopoietic stem cell transplantation]

Use of FDA-approved Donor Screening Assays

Conducted in a CLIA-certified Lab

EQA under CLIA

Testing with CE Mark or Equivalent Tests

+ ISO 15189 (EN 15189)

EQA of ISO 17043

① Use of Qualified NAT Methods  
(e.g., approved by MHLW)

② QMS for the Clinical Laboratory  
(e.g., ISO 15189)

③ EQA of the Tests in the Laboratory  
(e.g., ISO 17043)

Day -7

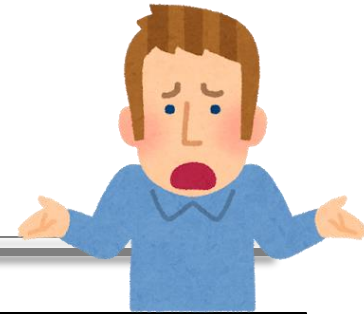
Donation  
Day 0

Day 7



# Major issues of the Standards for Biological Raw Materials (SBRM)

## 『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「ウィ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リスクに基づくヒト由来原料の採取不可国指定更新

### 1. Conformity of biological raw materials with experiences of use in other countries to SBRM

- Can't we use "a drug product approved for marketing in a country with a review system equivalent to that of Japan" as a "raw materials that conform to the standard"?

### 2. Conformity of old master cell banks to SBRM

- Can't we use "cell banks that are old and have no detailed information but have experience of use" as "raw materials that conform to the standard"?

### 3. Testing or control taking into account the window period of human-derived raw materials

- Can the number of donor screenings for the viral safety be reduced from the current two to one as in the U.S. and Europe?

### 4. Testing of raw materials of neonatal origin

- Can the testing of raw materials of neonatal origin be substituted by testing of the biological mother?

### 5. Update of Attachment 2 of the Operational Notice ("harshly refined items" = items not subject to the Standards)

### 6. Update of "Standards for Ruminant-origin Raw Materials" based on WOAHO/OIE's country-specific risk designations.

### 7. Update of the designation of countries from which raw materials of human origin cannot be extracted based on TSE risk status

# Major issues of the Standards for Biological Raw Materials (SBRM)★

## 『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」

### 2. マスター

- ・・・「樹適合

### 3. ヒト由来原料の検査又は

- ・・・ドナ

### 4. 新生児由来原料

- ・・・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リスクに基づくヒト由来原料の採取不可国指定更新

### 1. Conformity of biological raw materials with experience of use in other countries to SBRM

Solutions to these issues have been studied by the AMED research group (PI: Yoji Sato, Ph.D.), and will be reported to the MHLW this spring.

→ Can the testing of raw materials of human origin be replaced by testing of the biological mother?

### 5. Update of the Operational Notice ("harshly refined materials" to the Standards)

Update of the Operational Notice of Ruminant-origin Raw Materials" based on country-specific risk designations.

Update of the designation of countries from which raw materials of human origin cannot be extracted based on TSE risk status

**COMING SOON!**

**Thank you for your attention**