

ウシ胎児血清・ウマ血清を含む研究用凍結細胞輸入 時の輸出国検査証明書提出に代わる措置の追加 (細胞保存液成分FBS・HSの政府機関証明書に代わる措置)

第10回投資促進WG

2015年4月6日



日本製薬工業協会
研究開発委員会

要望内容

海外機関(細胞バンクや大学等)から研究用途で輸入するヒト・動物細胞に含まれるウシ胎児血清(FBS)、ウマ血清(HS)及び委託作成精製ウサギ・ヤギ由来抗体、リンパ球などの指定検疫物は、
基準に適合する施設内で扱うこと
廃棄時には、滅菌等不活化処理を行うこと
など一定の条件の下に、
家伝法第37条、規則第45条による輸出国政府機関発行の動物健康証明書¹の添付を免除する。

家伝法(家畜伝染病予防法) 抜粋
第三十七条 輸入のための検査証明書の添付
家畜伝染病予防法施行規則
第四十五条 (指定検疫物)

詳細は15頁、16頁参照

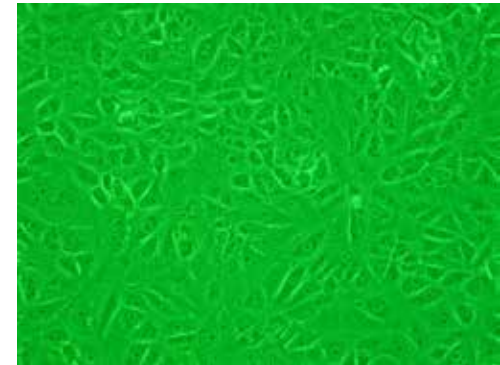
偶蹄類の動物及び馬の血液、臓器、他

ヒト・動物細胞の凍結保存における血清添加の必要性

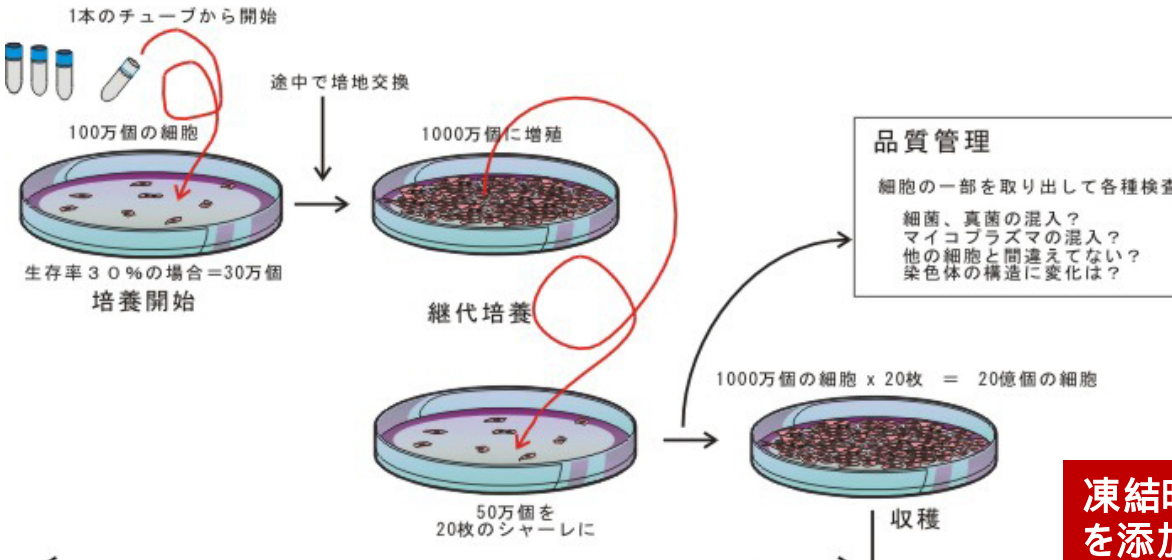
細胞は凍結時、細胞膜は浸透圧変化を受けて損傷を受ける

膜保護作用のある血清を添加するFBS濃度を20%にすると生存率が改善されることが多い。

培養細胞



引用; <http://ja.wikipedia.org>



凍結時保護に10~20%FBS or HS
を添加(0.1mL/tube)

2週間から4週間が一般的
引用<http://cellbank.nibio.go.jp>



引用<http://blog.hht.ac.jp>

液体窒素
保存タンク



引用<https://www.medibic.com>

「指定検疫物」の扱いと海外の状況

・輸入畜産物等を介して、特に家畜の伝染性疾病の病原体をひろげるおそれの高いものを「**指定検疫物**」として明示。

・輸入には、相手国の輸出に先立って**その量の多少や目的にかかわらず**輸出国政府機関の発行する検査証明書(「**獣医証明書**」など)の添付が必要。

(農水省動物検疫所HP)

FBS(HS)添加凍結ヒト・動物細胞 指定検疫物

個体別の検査証明書の入手が困難な理由

・細胞用FBS・HSは、各国の規制に基づき、当局認可施設で採取され、製造・病原体検査確認されたものが流通。(参考;国内輸入品価格500mL 7~10万円)

・微生物検査データはロット毎に付与されるが、原料の血清が由来する個体毎の獣医検査証明書までの情報は紐づけされていない。

・EU/USでは研究用途に限り、輸入時検査証明書は不要なため、日本向け輸出に必要な証明申請要件データを保管をしていない(航空貨物申告のMSDS除く)。

内外の規制状況

国/地域	細胞培養に対する輸入時の各国の検疫規制
US	<p>輸出者;農務省(USDA)動植物衛生検査局(APHIS)が指定する書式で研究目的のStatementを作成して荷物に添付し検疫時に提出する。</p> <p>輸入者;事前に米国農務省動植物衛生局獣医部から輸入許可(VS Permit)を取得し検疫時に提出する。</p>
EU	<p>輸出者;法律で指定された書式でCommercial documentを作成し検疫時に提出する。</p> <p>輸入者;EU法No.142/2011第27条に基づく国内法により、自国の政府機関から研究用及び検査用途の動物由来品輸入取り扱い施設の許可を受ける。</p>
日本	<p>輸入者;家畜衛生条件に基づき、量の多少や目的にかかわらず輸出相手国政府機関(動物検疫所に相当する機関)の発行する検査証明書(「獣医証明書」、「Health Certificate」など)が検疫に必要。</p>

感染性材料や遺伝子組換え細胞(GMO)に対する規制措置を除く

培養細胞を輸入する際の現状の課題

細胞凍結保護のためにウシ胎児血清(FBS)やウマ血清(HS)を10～20%添加。
FBS, HSは指定検疫物であり、相手国政府機関発行の検査証明書が必要

そのために

利用許諾交渉の前に、我国の検疫制度を説明しかつ理解を求めてから、

提供機関に政府機関の検査証明書取得可否を打診する必要

各国細胞バンクや研究機関では各国内流通市販血清を使用している。検査証明書の添付はUS/EUでは特例により不要であり、

個人情報まで遡る申請は対応できないので、証明書入手が極めて困難

特許出願時に発明の証明として抗体産生細胞や細胞が寄託^{*}されている国際登録細胞バンクや機関も含まれるので、

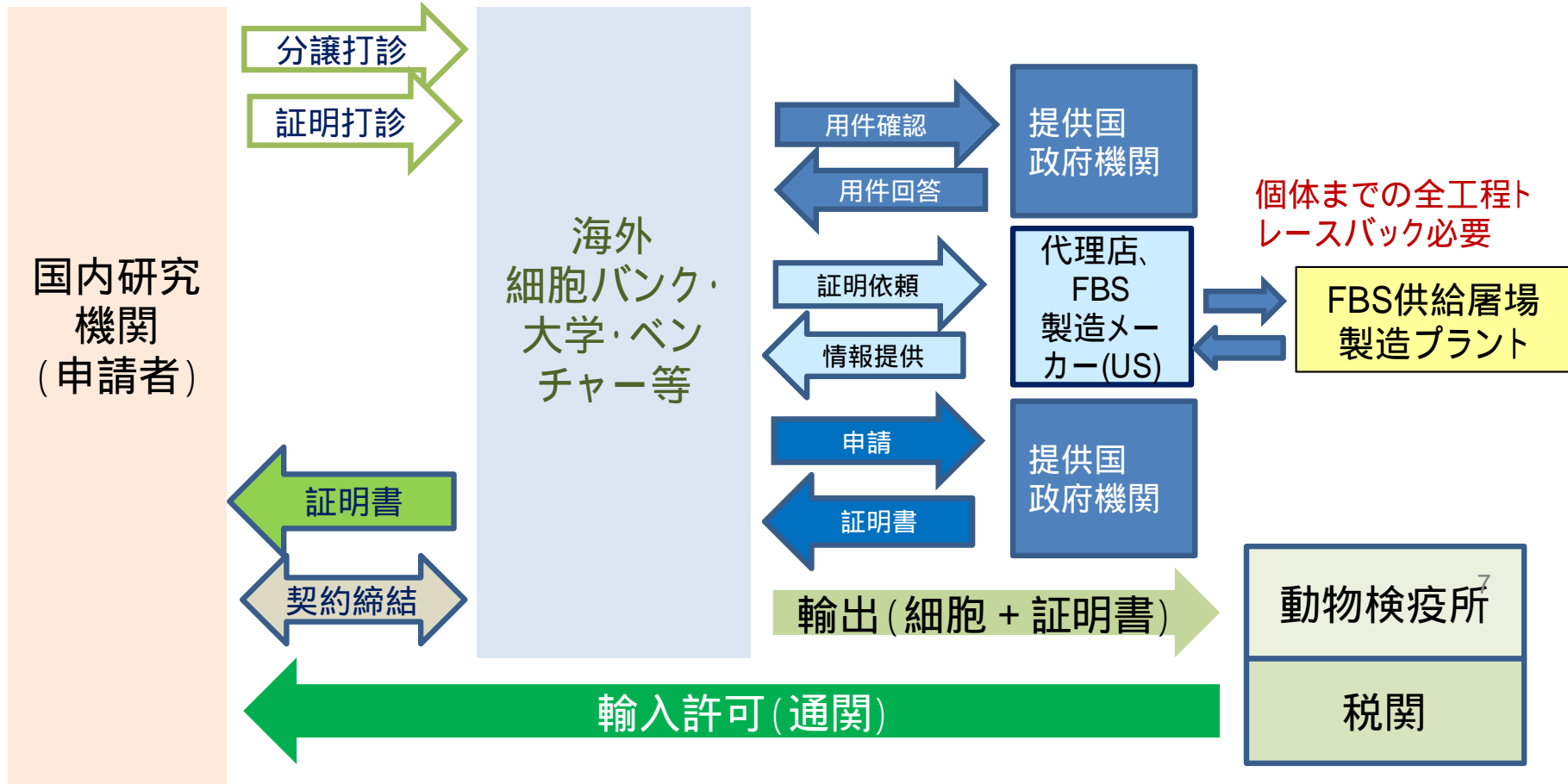
特許出願に不可欠な寄託されている細胞・標準細胞の取り寄せが難しい

* 寄託; ブタペスト条約に従って細胞を当局へ預けること。特許生物材料寄託制度は、生物関連発明について第三者による実施可能性を担保するためのもの。国際寄託当局は、寄託された生物を30年間、保管しなければならず、その間、寄託された生物は分譲可能でなければならない。

国内法; 特許法施行規則第27条の2第1項、3第1項

現行制度での手続きフローと海外での状況

先方への証明書申請可否打診から回答が来るまで、長いと数か月
対応不可 **輸入中止へ**



現行制度の影響度について

- 例えば、A社の場合、海外からの細胞輸入件数の内、年間約十数件が該当ケースに当たる。
- 国内の大学(医学、薬学、理学、農学)、公的研究機関、企業全体では、仮に細胞利用機関を500機関としても推定で年間約5000件の海外からの研究用細胞入手が頓挫していることになる。
- 輸入できない場合、標準外の代替細胞の利用の可能性を検討するが、極めて難しい。

細胞は生命科学研究共通の要・基盤

製薬に関する分野

理学

農学

薬学

工学

医学

基礎生物学

動物畜産

創薬

安全性

抗体生産

診断

再生医療

基礎医学

感染

利用分野・用途

細胞

樹立細胞株、初代細胞、ES細胞、iPS細胞
由来；ヒト(健常人・患者さん)、実験動物、野生動物
種類；がん、神経、血管、血液、臓器等 全て

現状

輸入

証明書入手不可

分譲機関

細胞バンク、
国際分譲機関
(日本向け商社扱い品
を除く)

大学
研究所
ベンチャー

海外(US/EU)

細胞バンク、
分譲機関

大学
研究所
ベンチャー

国内

輸出国検査証明書提出に代わる措置 の追加

- ・細胞バンクは人類共有財産
- ・生命科学研究での国際相互利用は必須
- ・細胞はバイオセーフティーレベルに基づき封じ込め施設内で扱われる
- ・カルタヘナ法(遺伝子組換え実験規制)により、封じ込め施設は整備されており、家伝法施行規則の取扱施設の基準に適合し得る。



検査証明書の入手が困難であるため、
一定の条件での輸入を認めて頂きたい

条件;

基準に適合する施設内で扱うこと

廃棄時には、滅菌等不活化処理を行うこと

特例措置による効果

- 保存液成分 (FBS・HS) に対し輸出国の検査証明書を入手できないために輸入できなかった海外細胞バンク・アカデミアのヒト・動物細胞を国内の生命科学 (医学・薬学・農学・再生医療) 研究に利用可能となる。
- 細胞の輸入に係わる障壁が軽減され、研究材料の共有により海外との研究ネットワーク構築が促進される。
- 日本の生命科学分野における競争力のある特許取得につながる。
- 各研究機関 (研究者) が、保存液成分に関して、検疫制度を異にする為理解され難い国際機関相手に、その所在国流通品への証明書取得交渉をする負担が無くなる。
- 輸入プロセスの透明性の向上に繋がる。

添付資料

添付資料内容

品目一覧

動物検疫の要件等により輸入が難しい研究用(非臨床)品目一覧

-製薬協 研究開発委員会-

関連法令、申請書式

- 1 家畜伝染病予防法 輸入のための検査証明書の添付 第三十七条
- 2 家畜伝染病予防法施行規則 指定検疫物 第四十五条
- 3 (和訳)米国農務省動物衛生検査局 USDA APHIS HPガイドライン#1120
- 4 (和訳)VS FORM 16-3 米国農務省 獣医局輸入許可申請書 雛形
- 5 (和訳)EU COMMISSION REGULATION (EU) 142/2011
- 6 家畜伝染病予防法 第三十六条 禁止品 大臣許可輸入
- 7 家畜伝染病予防法 第四章輸出入検疫等 (輸入禁止)第36条
- 8 家畜伝染病予防法施行規則(届出伝染病等病原体取扱施設の基準)

動物検疫の要件等により輸入が難しい研究用(非臨床)品目一覧

製薬協 研究開発委員会

	分類	品目	分類	検疫要件	困っている点	年間推定件数 機関500固定
1	要望済	凍結ヒト・動物細胞	指定検疫物	保存液成分中のFBS、HSについて、由来ウシ・ウマの相手国政府機関発行動物健康証明書(HC)が必要	<ul style="list-style-type: none"> ・US/EUの細胞バンク・大学等研究機関ではHC申請対応不可 ・輸入ごとに、証明書に記載が必要な情報のメッシュが異なる。そのため、取り直しごとに輸入が1か月は遅延する。 ・使用しているFBSロット自体のメーカー検査証明書では許可されない 	5,000件 (10件/機関) 増加
3	新規	ウサギ精製抗体 抗血清 リンパ球 (市販品) (非市販品) (委託調製品)	指定検疫物	ウサギのHCが必要	<ul style="list-style-type: none"> ・大学・研究機関(US)；HC申請対応不可 ・CRO；作製委託契約締結前にHC取得を要確認 ・カタログでウサギ抗血清と記載のあるものは事実上輸入できない。 	1,000件 (2件/機関) 増加
4	新規	抗HCP(Host cell protein) ヤギ抗体	指定検疫物	抗体由来ヤギが健康であったことの証明書が必要 または、 試薬が調製されたときの精製工程がきちんと行われたことを示す証明書(アメリカ農水省発行)	製造と輸入の期間ラグにより、試薬提供元で対応出来ない場合がある の場合、日本の当局(検疫所/農水省管轄)からアメリカ農水省に正式な発行依頼が必要	
5	新規	ラマ抗血清、リンパ球 (委託調製品)	指定検疫物	サンプル由来ラマのHCが必要？	<ul style="list-style-type: none"> ・CRO；作製委託契約締結前にHC取得を要確認 	

家畜伝染病予防法

第四章 輸出入検疫等

(輸入のための検査証明書の添付)

第三十七条 次に掲げる物であって農林水産大臣の指定するもの(以下「指定検疫物」という。)は、輸出国の政府機関により発行され、かつ、その検疫の結果監視伝染病の病原体をひろげるおそれがないことを確かめ、又は信ずる旨を記載した検査証明書又はその写しを添付してあるものでなければ、輸入してはならない。

- 一 動物、その死体又は骨肉卵皮毛類及びこれらの容器包装
- 二 穀物のわら(飼料用以外の用途に供するものとして農林水産省令で定めるものを除く。)及び飼料用の乾草
- 三 前二号に掲げる物を除き、監視伝染病の病原体をひろげるおそれがある敷料その他これに準ずる物

2 前項の規定は、次に掲げる場合には、適用しない。

- 一 動物検疫についての政府機関を有しない国から輸入する場合その他農林水産大臣の指定する場合
- 二 農林水産省令で定める国から輸入する指定検疫物について、前項の検査証明書又はその写しに記載されるべき事項が当該国の政府機関から電気通信回線を通じて動物検疫所の使用に係る電子計算機(入出力装置を含む。)に送信され、当該電子計算機に備えられたファイルに記録された場合

家畜伝染病予防法施行規則

(指定検疫物)

第四十五条 法第三十七条第一項の指定検疫物は、次のとおりとする。

一 次に掲げる動物及びその死体

イ **偶蹄類の動物**及び馬

ロ 鶏、うずら、きじ、だちょう、ほろほろ鳥及び七面鳥並びにあひる、がちょうその他のかも目の鳥類(以下「かも類」という。)(これらの初生ひなであつて、農林水産大臣が定める要件に該当し、かつ、家畜防疫官の指示に従いその輸入に係る港又は飛行場の区域外に移動しないでそのまま輸出されるものを除く。)

ハ 犬(農林水産大臣が定める要件に該当し、かつ、家畜防疫官の指示に従いその輸入に係る港又は飛行場の区域外に移動しないでそのまま輸出されるものを除く。)

ニ うさぎ(農林水産大臣が定める要件に該当し、かつ、家畜防疫官の指示に従いその輸入に係る港又は飛行場の区域外に移動しないでそのまま輸出されるものを除く。)

ホ 蜜蜂(農林水産大臣が定める要件に該当し、かつ、家畜防疫官の指示に従いその輸入に係る港又は飛行場の区域外に移動しないでそのまま輸出されるものを除く。)

二 鶏、うずら、きじ、だちょう、ほろほろ鳥、七面鳥及びかも類の卵

三 **第一号の動物の骨、肉、脂肪、血液**、皮、毛、羽、角、蹄、腱及び臓器

四 第一号の動物の生乳、精液、受精卵、未受精卵、ふん及び尿

五 第一号の動物の骨粉、肉粉、肉骨粉、血粉、皮粉、羽粉、蹄角粉及び臓器粉

六 第三号の物を原料とするソーセージ、ハム及びベーコン

七 第四十三条の表の上欄に掲げる地域(その地域に属する諸島を含む。)から発送され、又はこれらの地域を経由した穀物のわら(飼料用以外の用途に供するために加工し、又は調製したものを除く。)及び飼料用の乾草

八 法第三十六条第一項ただし書の許可を受けて輸入する物

細胞培養(株)、遺伝子導入細胞培養(株)及びその生産物 (for *in vitro* use)

動物衛生検査局 (APHIS) 輸入ガイドライン#1120

以下の品目含む:

単一抗体、細胞培養上清、腹水、細胞抽出物、ハイブリドーマ、家畜・鳥類由来以外の細胞培養(株)

以下の品目は含まない

家畜・鳥類由来の細胞培養(株)及びその生産物、微生物培養物とその生産物

序論: あらゆる動物由来品は、米国農務省[U.S. Department of Agriculture (USDA)]動物衛生検査局[Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS)] 獣医局[Veterinary Services (VS)]の規制対象となる可能性があり、米国へ持ち込む前に到着港のUSDA査察官による審査に依らなければならないと定められている。米国に家畜や鳥類の外来疾病をもたらす危険性のある動物由来品には、USDA, APHIS, VS permit(許可)が必要である。

家畜; ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウマ

細胞株、その単一抗体含む生産物で：

1. 家畜または鳥類由来でない
2. 試験管内での使用
3. 米国に外来となる家畜や鳥類の病原体に暴露されていない
4. 家畜もしくは鳥類の病原体の抗原産生またはその遺伝子を有しない、又は家畜もしくは鳥類の病原体に対する単クローン抗体を産生しない。

上記の場合には、**米国農務省許可(USDA permit)なしで輸入できる。**

付け加えて、ヒトへの使用を意図する単クローン抗体は、許可を必要としない。

下記に該当するものは、

米国農務省獣医局輸入許可(USDA, VS import permit)が必要となる。

- (1) 家畜または鳥類由来の細胞株
- (2) 動物への使用を意図する細胞株
- (3) 家畜・鳥類の外来病原体に暴露した可能性のあるあらゆる種の細胞株

手順:

もし積荷が下記書面を伴う場合、細胞株、単クローン抗体を含む細胞株産物に対して、**USDA, VS import permit(許可)を必要としない:**

荷送人/製造者からの下記内容を明示するもしくは特定する**供述書**

- a. 内容物が細胞株もしくは細胞株産生物(単クローン抗体含む);
- b. 抗原名(単クローン抗体を誘導した)該当する場合;
- c. 内容物は試験管内用途か、ヒトに使用のものである;
- d. 内容物は家畜や鳥類に影響するウイルスを取り扱っている施設由来でない;
- e. 内容物は組換え体でなく、もしくはその場合であっても家畜または家禽の外来病原体の遺伝子を有していないし、それらの産物を発現しないものであること。

上記情報は、供述書として到着港の米国農務省検疫官へ提出し、検閲できるようにその書面を荷物コンテナの内側に入れてはいけない。

上記情報を荷送人に提示すること。

もしも上記情報が提供されないなら、積荷の通関は遅れる場合があります。内容物が、上記の基準に適合しないなら、米国農務省輸入許可(USDA import permit)が必要となる。

規制材料、生物または媒介物の輸入・輸送許可申請

- 1.輸送モード 航空機 船舶 陸送 いずれか
- 2.米国受入れ港
- 3.輸入者(輸入品の受領責任者の氏名、所属機関、住所、電話及びFAX番号)
- 4.荷送人(製造者/荷送者の氏名・名称、住所)
- 5.輸入する品目の記載(次の項目の情報を提供する;動物種、動物品の由来組織、新鮮動物品が調達され、加工された原産国、加工国、遺伝子組換え系と挿入遺伝子、抗体の抗原、安定化剤、培地中の動物由来栄養因子(細胞培養物とその産物の場合、VS16-7を記入作成すること。)
- 6.数量、輸入頻度と完了予定日
- 7.材料とその派生物の使用計画目的(また動物病原体または媒介物については、施設/バイオセーフティ手順を記述する)
- 8.もしも動物に使用するなら動物種を特定して記載
- 9.米国輸入前の素材の処理(特異的温度、pHその他処理含む加工・精製時間、疾病セーフガード)
- 10.輸入品およびその派生物の最終処理方法
- 11.申請者 署名 12.氏名、職位のタイプ
- 13.日付
- 14.APHIS手数料

27条 研究及び検査試料の輸入及び輸送

1. 管轄権を有する機関は、社会や動物への危険性の管理が確実な条件に従うのであれば、第25条(1)に言及する動物産品を含む派生物もしくは動物産品からなる研究及び検査試料の輸入と輸送を許可する。

条件とは、少なくとも下記の通りである。

a) 委託品(荷物)の受入れには、前もって送り先加盟国の管轄官庁の許可を受けなければならない。

b) 委託品(荷物)は、連合の受入れポイントから直接認可された施設(使用者)に送らなければならない。

2. 目的地のある加盟国以外の他の加盟国の97/78/EC決定付表Iの公認国境検問所を経由して、研究及び検査用試料の受け渡しをする場合がある。国境検問所においてそれらの研究用または検査用試料は、97/78/EC指令の第一章に依る獣医管理確認対象ではない。国境検問所を所管する官庁は、目的地の加盟国の監督官庁に研究用または検査用試料の受入れをTRACESシステムにより通知する。

3. 研究ならびに検査用試料を扱う作業では、研究ならびに検査用試料の**廃棄**には本付属書XIV第III章の第1項において示す特別な対応事項を遵守しなければならない。

(次スライド参照)

XIV 第III章 特定サンプルに対する特別な規則

第1部 研究及び検査用サンプル

対照目的で保存する場合や元の第三国に再送する場合を除き、研究や検査試料やそれら由来のモノは、以下のように廃棄する。

(a)焼却廃棄物

(b)加圧滅菌後の廃棄、又は規則(EC) No.1069/2009 第12条から14条を準拠しての使用。

(c)以下のケースであれば、付属書VI 第1章 第一部4(b)項に準拠して；

(i) 2000ml以下

(ii)サンプルもしくは派生物が、加盟国が次のリストに掲げる地域あるいはその部分地域からのウシの新鮮肉の輸入を認可している第3国で製造されて送付されたもの。

リスト；規則(EU) No.206/2010, 付属書II Part I

家畜伝染病予防法 第36条禁止品大臣許可輸入

第四章 輸出入検疫等（輸入禁止）

第三十六条 何人も、次に掲げる物を輸入してはならない。ただし、試験研究の用に供する場合その他特別の事情がある場合において、農林水産大臣の許可を受けたときは、この限りでない。

一 農林水産省令で定める地域から発送され、又はこれらの地域を経由した第三十七条第一項各号の物であって農林水産大臣の指定するもの

二 次のイ又はロに掲げる家畜の伝染性疾病の病原体

2 前項但書の許可を受けて輸入する場合には、同項の許可を受けたことを証明する書面を添えなければならない。

3 第一項但書の許可には、輸入の方法、輸入後の管理方法その他必要な条件を附することができる。

但しUS,EUは、地域外

家畜伝染病予防法施行規則

家伝法第三十六条による禁止品大臣許可輸入

(家畜伝染病予防法施行規則)

第四十四条 [法第三十六条第一項](#) 各号に掲げる物(以下「禁止品」という。)の輸入につき[同項](#) 但書の許可を受けようとする者は、農林水産大臣に別記様式第二十号による申請書を提出しなければならない。

2 農林水産大臣は、前項の許可をしたときは、当該申請者に対し、別記様式第二十一号による輸入許可証明書を禁止品一こり又は一頭当り一通ずつ交付する。

3 前項の輸入許可証明書の交付を受けた者は、これを発送人に送付し、当該禁止品に添付して、又は当該禁止品とともに、発送させなければならない。

家畜伝染病予防法施行規則

(届出伝染病等病原体取扱施設の基準)

第五十六条の三十二 [法第四十六条の二十第一項](#)において読み替えて準用する[法第四十六条の十六第一項](#)の届出伝染病等病原体取扱施設に係る農林水産省令で定める技術上の基準は、次のとおりとする。

- 一 当該届出伝染病等病原体取扱施設に、管理区域を設定すること。
- 二 届出伝染病等病原体の保管庫は、実験室等の内部(出入口に施錠その他の通行制限のための措置が講じられている保管施設が管理区域内に設けられているときは、当該保管施設の内部)に設け、鍵その他の閉鎖のための設備又は器具を設けること。
- 三 届出伝染病等病原体の実験室等は、次のとおりとすること。
 - イ 実験室等の内部の壁、床、天井その他届出伝染病等病原体により汚染されるおそれがある部分は、その表面が消毒の容易な構造であること。
 - ロ 実験室等の内部に安全キャビネットを備えていること。ただし、次に掲げる場合は、この限りでない。
 - (1) 届出伝染病等病原体の使用がエアロゾルの発生を伴うものでない場合
 - (2) 動物に対して届出伝染病等病原体を使用する場合において、その大きさのために当該動物を安全キャビネットに収容することができないとき。
- 八 実験室等に、足若しくは肘で又は自動で操作することができる手洗い設備を設けること。ただし、当該設備と同等以上の効果を有する措置を講じている場合は、この限りでない。
 - 二 実験室等に、鍵その他の閉鎖のための設備又は器具を設けること。