

細胞培養食品の安全性確保に向けた検討の進め方

細胞の調達（細胞の初期化・単離・貯蔵・株細胞作製等）工程における確認事項（例）

細胞培養食品に係る安全性確認上の論点整理 (前回部会を踏まえ修正)

細胞培養食品の安全性の確認については、製造の工程に着目して、以下の論点ごとに想定されるハザード、懸念事項を絞り、安全性を担保する上でチェックすべき項目について、議論してはどうか。

※ 今後の議論、科学的知見等を踏まえて適宜、追加することとする。

あらゆるハザードを想定した上で議論を行うことが、最終製品の安全性の担保、細胞培養食品を安心して食べられることに繋がると考えられる。

細胞の調達

※ 細胞の初期化・単離・貯蔵・株細胞作製等

- 由来動物・細胞の安全性 (ハザード等の例)
 - ・動物種の安全性
 - ・動物用医薬品の使用
 - ・動物の疾病、病原体、プリオン
 - ・遺伝子組換え、ゲノム編集
- 細胞調達時の使用物質の安全性

生産工程

※ 増殖、分化等工程

- 生産・収穫工程における使用物質の安全性 (ハザード等の例)
 - ・培地、足場
 - ・成長因子
 - ・抗菌剤
- 細胞の安定性 (ハザード等の例)
 - ・遺伝子型の安定性
 - ・望ましくない物質の産生又は増加

収穫工程

- (ハザード等の例)
 - ・洗浄剤

食品加工

- 食品加工時の使用物質の安全性 (ハザード等の例)
 - ・着色料、香料
- 栄養組成
- 栄養阻害物質
- 食品加工による変化

- コントラミネーションに係る作業工程の管理

※ 上記に加え、①「細胞培養食品」の呼称や対象とする範囲、②部会の議論を踏まえた規制の在り方（フレームワーク）について併せて検討。

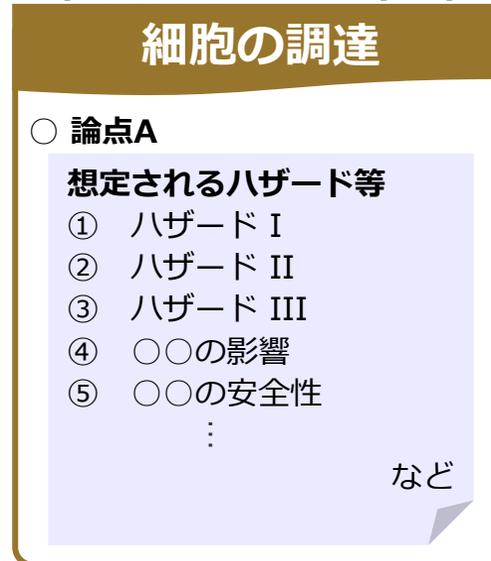
前回部会を踏まえた今後の検討について①

- 製造の工程に着目して整理した論点ごとに、想定されるハザードを課題として整理して、どのような点が確認できれば、安全性が担保されるのかについて、検討・まとめを行う。
- 併せて、①「細胞培養食品」の呼称や対象とする範囲、②部会の議論を踏まえた今後の規制の在り方（フレームワーク）についても検討する。

各製造の工程における論点



論点ごとの課題整理 (想定されるハザード等)



安全性担保のための 確認ポイントのまとめ

想定されるハザード等

- ① ハザード I

確認ポイント (案)

- ・ハザード I の確認試験を実施していること
- ・ハザード I の低減措置をとっていること
- ⋮

など

※ 部会におけるこれまでの議論、国際機関（FAO/WHO）及び海外規制当局の報告書、ガイドライン等を参考に案を作成する。



併せて呼称、対象となる範囲、規制のフレームワークの検討を行う

前回部会を踏まえた今後の検討について②（検討項目）

細胞の調達

- **由来動物・細胞の安全性**
（次ページ以降参照。）
- **細胞調達時の使用物質の安全性**
保存等における加工助剤などについて検討（見込）
- **作業工程の管理**
初代細胞・細胞株をマスターセルバンク（MCB）、ワーキングセルバンク（WCB）化する場合におけるハザードについて検討（見込）

生産工程

収穫工程

- **細胞の安定性（生産工程）**
株細胞の継代変化、株エピジェネティックな変化について議論（見込）
- **使用物質の安全性**
成長因子、培地成分等について検討（見込）
- **作業工程の管理**
外来ウイルスのコンタミネーションハザード等について検討（見込）

食品加工

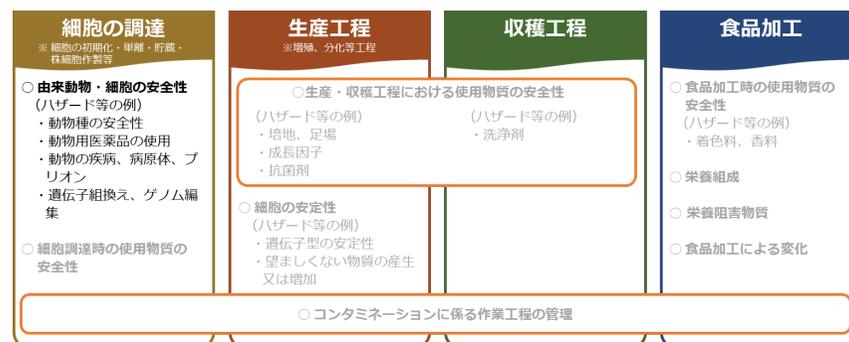
- **食品加工時の使用物質の安全性**
食品加工時における留意点などの検討（見込）
- **栄養組成**
必要栄養素についてどこまで求めるかなどについて検討（見込）
- **栄養阻害物質**
細胞の調達から用いた物質が残留した場合の栄養組成への影響などについて安全性等について検討（見込）
- **食品加工による変化**
アクリルアミド等の生成について検討（見込）
- **作業工程の管理**
食品加工作業の衛生管理等について検討（見込）

個別論点における検討の進め方のイメージ
(由来動物・細胞の安全性の場合)

「由来動物・細胞の安全性」における課題整理（想定されるハザード）（イメージ）

＜基本的考え方＞

- ハザード等については、細胞培養食品に特有のものもあれば、一般食品及び細胞培養食品に共通のものがある。
- 細胞培養食品の生産において、培養に供する細胞がウイルス等に汚染されたものであった場合、最終製品にも病原体が存在するなど、選定する細胞は極めて重要。
- 基源・由来する動物の病原体汚染という点は、細胞の安全性において重要。
※ 国際機関（FAO/WHO）及び海外規制当局の報告書、ガイドライン等においても、病原体はハザードの一つとして挙げられる
- 細胞そのもの、培養の結果生産される食品の安全性も重要。



想定されるハザード等（イメージ）

由来動物・細胞の安全性を議論する上で、想定されるハザード等については以下のものが挙げられる。一方、以下のハザード等については、細胞培養食品に特有のものもあれば、一般食品及び細胞培養食品に共通のものがある点に留意すべきである。

① 動物種に起因する病原体（細菌、ウイルス等※）

※ プリオンについては、③において検討

- ② 選定した細胞そのものの毒性・アレルギー性、細胞の分泌物
- ③ BSE（プリオン）、その他疾患（非感染性疾患を含む）など由来動物が持つ疾病
- ④ 遺伝子組換え、ゲノム編集等による影響
- ⑤ 誤細胞の選定による最終製品への影響

動物種に起因する病原体（細菌、ウイルス等）に対する確認ポイント（イメージ）

細胞培養に供する細胞※1、2の「動物種に起因する病原体（細菌、ウイルス等）」というハザードについては、

- 検出されるか否かについて確認することによいか
- 確認ポイントについては、細胞の種類（初代細胞、株化細胞（自家作製するもの、株化細胞（市販品））を考慮して設定することとしてはどうか

※1 細胞培養に供する細胞には①初代細胞、②株化細胞がある。

種類	概要
初代細胞	家畜・家禽等から直接採取され、培養に供されるもの。
株化細胞	細胞培養のための品質や特性を確立させたもの（細胞の種類、増殖能力等）。細胞培養食品製造への利用にあたっては、 （1）食品製造者自身が作製したもの（自家作製）を用いる場合、 （2）研究用途等で市販される株化された細胞を用いる場合 が想定される。

※2 マスターセルバンク（MCB）、ワーキングセルバンク作製時の無菌性担保については、「コンタミネーションに係る作業工程の管理」として今後検討する。

動物種に起因する病原体（細菌、ウイルス等）に対する確認ポイント（イメージ）

確認ポイント（イメージ）

（1）初代細胞、株化細胞（自家作製するもの）

- 食中毒防止の観点から、細胞の由来（動物種）等を考慮した上で、必要な微生物汚染に係る試験の結果について、確認することとしてはどうか。（一般食品の場合のハザードと同様であり、従前の規制に倣うことができるのではないか。）
 - 「食品、添加物等の規格基準」（昭和34年厚生省告示第370号）において、「黄色ブドウ球菌」、「サルモネラ属菌」、「リステリア・モノサイトゲネス」、「クロストリジウム属菌」、「腸炎ビブリオ」、「E. coli」（糞便系大腸菌）、「大腸菌群」、「腸内細菌科菌群」、「細菌数」等について成分規格を定める食品等あり。
- 上記に加え、細胞の由来する動物が保有する病原体（細菌、ウイルス等）について、動物性食品が媒介する動物由来感染症に係る細菌、ウイルス等について、感染性及び不活化・除去に係る情報について、確認することとしてはどうか。
 - 感染性有無については例えば、分子生物学的手法（核酸増幅法、次世代シーケンシング等）、*In vivo* 試験、*In vitro* 試験等が考えられるが、病原体に応じた適切な試験成績などの情報を求めることとする。
 - 不活化・除去については、例えば、妥当性の確認された方法による手法が導入されていることなどの情報を求めることとする。
- なお、家畜、家禽、魚介類等が保有していると考えられるあらゆる細菌、ウイルスについて、感染性に係る情報等は求めないことでよいか。

「家畜伝染病予防法（昭和26年法律第166号）」では、動物における伝染性疾病（寄生虫病を含む。以下同じ。）の発生を予防し、及びまん延を防止するため、「牛疫」、「牛肺疫」、「口蹄疫」、「流行性脳炎」、「狂犬病」、「水疱性口内炎」、「リフトバレー熱」等を伝染病として指定。

（2）株化細胞（市販品）

- 市販される株化細胞を利用するような場合にあっては、用いられる細胞の背景情報等を考慮して、病原体汚染状態について、その細胞の製品情報等により確認することによいか。

今後の進め方（案）

■ ガイドライン案について

- 本日も議論いただいた「由来動物・細胞の安全性」に係る内容を含め、これらの検討項目について、国立医薬品食品衛生研究所を中心に、関係業界の意見も聞きつつ、論点整理を行い、ガイドライン案を作成してはどうか。
- その場合、作業状況については、適宜本部会に報告することとし、少なくとも夏頃には中間的な案をお示しする方向で検討を進めることとする。

■ 規制の在り方（フレームワーク）について

- 細胞培養食品に係る規制の在り方（フレームワーク）については、例えば、諸外国のように個別に申請、届出、確認等の手続を設けるかどうかを含め、ガイドライン案と並行して、本部会においてご議論いただくこととしてはどうか。

参考 FAO/WHO報告書、シンガポール食品庁における病原体管理

- 2023年、FAO/WHOは、細胞培養食品の安全性に関する知見を提供することを目的として、文献及び専門家の意見をまとめた報告書を作成
- シンガポール食品庁は、ノベルフードの安全性評価に関する要求事項をガイダンスとして公開

FOOD SAFETY ASPECTS OF CELL-BASED FOOD

(FAO/WHOから公表された報告書) (仮訳)

4.2. 4つの生産段階別のハザード一覧表

4.2.1. 細胞調達時の潜在的ハザード

表 5. 技術委員会が特定した細胞調達段階のハザード

生産工程*	ハザード物質	問題の内容／人体への影響	ハザードの種類 ^B	考えられる軽減策	考えられる検査による対策	他の食品における同様のハザードの存在／比較対象／差異／関連する経路	因果連鎖の例
2. 細胞調達 (生検工程)	病原体 (細菌、ウイルス、真菌、寄生虫、原虫)、抗菌剤耐性株を含む	病原体は生検組織に存在する可能性があり、最終製品まで残留した場合、取り扱いや摂取により病気を引き起こす可能性がある	B	群れ (陸生家畜の場合) 又はロット (水産養殖の場合) の衛生証明書の確認 認定された専門家による供給源動物 (屠殺前又は屠殺後) 及び生検組織の感染微生物の検査 検体採取と同時に抗菌剤を添加する 検体を低温で保存し病原菌の増殖や代謝を抑える	セルバンク化する前に検査を実施する ウイルスの検査を行う (種特異的ウイルスを含む) 供給源動物の健康情報が限られている場合はプリオン検査を行う その他の病原体の検査を行う	同じハザードが従来の食肉製品にも存在する 魚介類や野生で捕獲された種については衛生証明や獣医による検査が稀であるか存在しない	病原体が生検検体中に存在するか生検過程で検体に混入する>病原体が (細菌、真菌などの場合) 抗生物質又は抗菌剤処理に耐える>病原体が細胞培養物中で生存し複製する>細胞調達、生産、収穫、食品加工のすべての段階を通じて細胞培養が阻害されない>肉眼検査又は分析検査によって病原体が検知されない>病原体が食品調理で死滅しない>病原体が消費者にとって有害な量で最終製品中に存在する

Requirements for the Safety Assessment of Novel Foods and Novel Food Ingredients(Updated 20 July 2023)

(シンガポール食品庁のガイダンス)

Cultured meat

4.7.5 Information related to the cell lines used, including:

4.7.5.5 Information (e.g. biological tests) to show that the cell lines are free from infectious agents (e.g. viruses, bacteria, fungi, prions) where relevant.

(仮訳) 細胞株に感染性病原体 (ウイルス、細菌、真菌、プリオンなど) が含まれていないことを示す情報 (生物学的試験など)

参考（米国）GOOD Meatにおける病原体管理

2023年3月、GOOD Meat の培養ニワトリ細胞がFDAによる市販前相談の終了
(CCC (Cell Culture Consultation) No. 000001)

DOSSIER IN SUPPORT OF THE SAFETY OF GOOD MEAT CULTURED CHICKEN AS A HUMAN FOOD INGREDIENT (GOOD Meat提出文書)

5.5.3.1.1. Mycoplasma Testing

マイコプラズマ

Table 40. *Mycoplasma* detection on independent 1000 L cultured chicken representative batches (RB)

Mycoplasma	Specs	RB1	RB2	RB3	RB4	RB5	RB6
<i>Mycoplasma</i> Genus PCR	Negative						

5.5.3.1.2. Viral Assessment

Table 41 (略)

ヒトウイルス：アデノ随伴ウイルス、BKウイルス、エプスタイン・バール・ウイルス、肝炎ウイルス（A型、B型、C型）、単純ヘルペスウイルス（1型、2型）、HIV（1型、2型）、HPV（16型、18型）ヒトサイトメガロウイルス、ヒト泡沫状ウイルス、ヒトTリンパ好性ウイルス、JCウイルス、パルボウイルスB19、マイコプラズマ

鳥類ウイルス、細菌：細網内皮症ウイルス（REV）、鶏脳脊髄炎ウイルス（AEV）、鶏白血病ウイルス（ALV）（A、B、J）、鶏アデノウイルス（FAV）（1型、3型）、鶏貧血ウイルス（CAV）、トリレオウイルス（ARV）、ひな白痢、鳥マイコプラズマ

5.5.3.1.3. Microbial Analysis

APC（好気性プレートカウント）、
酵母、カビ、大腸菌群、大腸菌、
腸球菌、サルモネラ菌

Table 43. Microbiological analyses for representative 1000 L production batches of cultured chicken (RB1 to RB6).

Representative Batch (RB)	Specs	RB1	RB2	RB3	RB4	RB5	RB6
Microbiological analysis							
Aerobic plate count (cfu/g)	<10,000	<10	<10	<10	<10	<10	<10
Yeast (cfu/g)	<100	<10	<10	<10	<10	<10	<10
Mold (cfu/g)	<100	<10	<10	<10	<10	<10	<10
Coliforms (MPN/g)	<24	<3	<3	<3	<3	<3	<3
<i>E. coli</i> (MPN/g)	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3
Enterococcus (cfu/g)	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
<i>Salmonella</i> (per 25g)	Neg/25g						



GOOD Meat では、マイコプラズマ、食中毒の原因微生物、ヒト・鳥類への感染性を有するウイルスの検査がなされている。

参考（米国） UPSIDE Foodsにおける病原体管理

2022年11月、UPSIDE Foods の培養ニワトリ細胞がFDAによる市販前相談の終了
(CCC (Cell Culture Consultation) No. 000002)

PREMARKET NOTICE FOR INTEGRAL TISSUE CULTURED POULTRY MEAT (UPSIDE Foods提出文書)

4.3.3.1 Adventitious Agent Testing

Animal-derived raw materials are tested for species-specific adventitious agents as well as environmental adventitious agents that may have been introduced during cell culture. Cell banks must be free from microbes, especially food-borne pathogens and zoonotic viruses known to be threats to human health.

(仮訳) 動物由来原料に対しては、種特異的外来性感染性物質に加えて、細胞培養中に混入する可能性のある環境由来外来性感染性物質についても検査される。セルバンクは、微生物、特に人間の健康を害するおそれのある食品媒介性病原体および人畜共通ウイルスを含んでいてはならない。

4.3.3.1.1 Microbial Testing Rationale

human pathogens of clinical importance from these sources include *E. coli*, *Salmonella sp.*, *Campylobacter sp.*, and *Listeria monocytogenes* (略)

In addition to human pathogens, the cell banks are screened for APC, Enterobacteriaceae, yeasts and molds, and mycoplasma

(仮訳) 臨床的に重要なヒト病原体には、大腸菌、サルモネラ属菌、カンピロバクター属菌およびリステリア菌がある。それらに加えて、APC (好気性プレートカウント)、腸内細菌科菌群、酵母、カビ及びマイコプラズマについてもスクリーニングが行われる。

4.3.3.1.2 Viral Testing in Pre-Production & Production. Rationale

Viruses that are capable of infecting avian cell populations or are capable of crossing the avian-human species barrier are tested in the MCB.

(仮訳) MCBにおいて、鳥類細胞集団への感染性を有するウイルス、または鳥からヒトへ種を超えて感染し得るウイルスの有無を検査する。



UPSIDE Foods では、セルバンクの作製時に、食中毒の原因微生物、マイコプラズマ、鳥類への感染性を有するウイルス及び人畜共通ウイルスの検査がなされている。

参考 既存の食品における微生物汚染に係る規定

1. 食中毒の原因となる微生物汚染について

食品では、微生物汚染のリスクを加味した規格基準が定められており、特定の食品及び微生物の組み合わせにおいて微生物許容量とその試験法が定められている。

「食品、添加物等の規格基準」(昭和34年厚生省告示第370号)

第1 食品の部D 各条

○生食用食肉(牛の食肉(内臓を除く。以下この目において同じ。))であって、生食用として販売するものに限る。(略)

1 生食用食肉の成分規格

(1)生食用食肉は、腸内細菌科菌群が陰性でなければならない。

<腸内細菌科菌群の試験法>

「生食用食肉の腸内細菌科菌群の試験法について」の一部改正について(令和3年3月30日付け生食発0330第9号)

○食鳥卵

1 食鳥卵の成分規格

(1)殺菌液卵(鶏の液卵を殺菌したものをいう。以下同じ。)はサルモネラ属菌が検体25gにつき陰性でなければならない。

(2)未殺菌液卵(殺菌液卵以外の鶏の液卵をいう。以下同じ。)は、細菌数が検体1gにつき1,000,000以下でなければならない。

<サルモネラ属菌の試験法>

「食品、添加物等の規格基準に定めるサルモネラ属菌及び黄色ブドウ球菌の試験法の改正について」
(平成27年7月29日付け食安発0729第4号)

(次のページへ続く)

参考 既存の食品における微生物汚染に係る規定

○食肉製品

1 食肉製品の成分規格

(2) 個別規格

1. 乾燥食肉製品（乾燥させた食肉製品であって、乾燥食肉製品として販売するものをいう。以下同じ。）は、次の規格に適合するものでなければならない。
 - a E. coli（大腸菌群のうち、44.5°で24時間培養したときに、乳糖を分解して、酸及びガスを生ずるものをいう。以下同じ。）陰性でなければならない。
2. 非加熱食肉製品（食肉を塩漬した後、くん煙し、又は乾燥させ、かつ、その中心部の温度を63°で30分間加熱する方法又はこれと同等以上の効力を有する方法による加熱殺菌を行っていない食肉製品であって、非加熱食肉製品として販売するものをいう。ただし、乾燥食肉製品を除く。以下同じ。）は、次の規格に適合するものでなければならない。
 - a E. coliが、検体 1 gにつき100以下でなければならない。
 - b 黄色ブドウ球菌が、検体 1 gにつき1,000以下でなければならない。
 - c サルモネラ属菌陰性でなければならない。
 - d リステリア・モノサイトゲネスが、検体 1 gにつき100以下でなければならない。
3. 特定加熱食肉製品（その中心部の温度を63°で30分間加熱する方法又はこれと同等以上の効力を有する方法以外の方法による加熱殺菌を行った食肉製品をいう。ただし、乾燥食肉製品及び非加熱食肉製品を除く。以下同じ。）は、次の規格に適合するものでなければならない。
 - a E. coliが、検体 1 gにつき100以下でなければならない。
 - b クロストリジウム属菌（グラム陽性の芽胞形成桿かん菌であって亜硫酸を還元する嫌気性の菌をいう。以下同じ。）が、検体 1 gにつき1,000以下でなければならない。
 - c 黄色ブドウ球菌が、検体 1 gにつき1,000以下でなければならない。
 - d サルモネラ属菌陰性でなければならない。
4. 加熱食肉製品（乾燥食肉製品、非加熱食肉製品及び特定加熱食肉製品以外の食肉製品をいう。以下同じ。）のうち、容器包装に入れた後加熱殺菌したものは、次の規格に適合するものでなければならない。
 - a 大腸菌群陰性でなければならない。
 - b クロストリジウム属菌が、検体 1 gにつき1,000以下でなければならない。

(次のページへ続く)

参考 既存の食品における微生物汚染に係る規定

○食肉製品（つづき）

5. 加熱食肉製品のうち、加熱殺菌した後容器包装に入れたものは、次の規格に適合するものでなければならない。
 - a E. coli陰性でなければならない。
 - b 黄色ブドウ球菌が、検体 1 g につき1,000以下でなければならない。
 - c サルモネラ属菌陰性でなければならない。

2 食肉製品の製造基準

(1) 一般基準

食肉製品は、次の基準に適合する方法で製造しなければならない。

4. 製造に使用する香辛料、砂糖及びでん粉は、その1 g 当たりの芽胞数が、1,000 以下でなければならない。

<E.coli、サルモネラ属菌、黄色ブドウ球菌、クロストリジウム属菌、大腸菌群及び芽胞数の試験法>
「食品、添加物等の規格基準に定めるサルモネラ属菌及び黄色ブドウ球菌の試験法の改正について」（令和27年7月29日付け食安発0729第4号）

<リステリア・モノサイトゲネシスの試験法>
「リステリア・モノサイトゲネシスの検査について」（平成26年11月28日付け食安発1128第2号）

（次のページへ続く）

参考 既存の食品における微生物汚染に係る規定

○ 鯨肉製品

1 鯨肉製品の成分規格

(1) 鯨肉製品は、大腸菌群陰性でなければならない。

○ 魚肉ねり製品

1 魚肉ねり製品の成分規格

(1) 魚肉ねり製品（魚肉すり身を除く。）は、大腸菌群陰性でなければならない。

＜大腸菌群の試験法＞

「食品、添加物等の規格基準に定めるサルモネラ属菌及び黄色ブドウ球菌の試験法の改正について」（令和27年7月29日付け食安発0729第4号）

○ ゆでだこ

1 ゆでだこの成分規格

(1) 腸炎ビブリオは、陰性でなければならない。

(2) 冷凍ゆでだこは、細菌数（生菌数）が検体1 gにつき 100,000 以下で、かつ、大腸菌群が陰性でなければならない。

○ ゆでがに

1 ゆでがにの成分規格

(1) ゆでがに（飲食に供する際に加熱を要しないものに限る。以下(1)において同じ。）は、腸炎ビブリオが陰性でなければならない。

(2) 冷凍ゆでがには、細菌数（生菌数）が検体1 gにつき 100,000 以下で、かつ、大腸菌群が陰性でなければならない。

＜腸炎ビブリオの試験法＞

「食品、添加物等の規格基準」第1 食品の部D 各条の項の○ ゆでだこ又は○ ゆでがに

＜細菌数（生菌数）及び大腸菌群の試験法＞

「食品、添加物等の規格基準」第1 食品の部D 各条の項の○ 清涼飲料水及び○ 氷菓

（次のページへ続く）

参考 既存の食品における微生物汚染に係る規定

○ 生食用鮮魚介類

- 1 生食用鮮魚介類（切り身又はむき身にした鮮魚介類（生かきを除く。）であって、生食用のもの（凍結させたものを除く。）に限る。以下この項において同じ。）の成分規格
腸炎ビブリオの最確数は、検体 1 g につき 100 以下でなければならない。

○ 生食用かき

1 生食用かきの成分規格

- (1) 細菌数は、検体 1 g につき 50,000 以下でなければならない。
- (2) E.coli 最確数は、検体 100 g につき 230 以下でなければならない。
- (4) むき身にした生食用かきの腸炎ビブリオ最確数は、検体 1 g につき 100 以下でなければならない。

<腸炎ビブリオの試験法>

「食品、添加物等の規格基準」第 1 食品の部 D 各条の項の○ 生食用鮮魚介類

<細菌数及びE.coliの試験法>

「食品、添加物等の規格基準」第 1 食品の部 D 各条の項の○ 清涼飲料水及び○ 生食用かき

(次のページへ続く)

参考 既存の食品における微生物汚染に係る規定

○ 冷凍食品

1 冷凍食品の成分規格

- (1) 無加熱摂取冷凍食品（（製造し、又は加工した食品（清涼飲料水、食肉製品、鯨肉製品、魚肉ねり製品、ゆでだこ及びゆでがにを除く。以下この項において同じ。）及び切り身又はむき身にした鮮魚介類（生かきを除く。以下この項において同じ。）を凍結させたものであって、容器包装に入れられたものに限る。以下この項において同じ。）冷凍食品のうち製造し、又は加工した食品を凍結させたものであって、飲食に供する際に加熱を要しないとされているものをいう。以下この項において同じ。）は、細菌数（生菌数）が検体 1 g につき 100,000 以下で、かつ、大腸菌群が陰性でなければならない。
- (2) 加熱後摂取冷凍食品（冷凍食品のうち製造し、又は加工した食品を凍結させたものであって、無加熱摂取冷凍食品以外のものをいう。以下この項において同じ。）であって凍結させる直前に加熱されたものは、細菌数（生菌数）が検体 1 g につき 100,000 以下で、かつ、大腸菌群が陰性でなければならない。
- (3) 加熱後摂取冷凍食品であって、凍結させる直前に加熱されたもの以外のものは、細菌数（生菌数）が検体 1 g につき 3,000,000 以下で、かつ、E. coli が陰性でなければならない。（ただし、小麦粉を主たる原材料とし、摂食前に加熱工程が必要な冷凍パン生地様食品については、E. coli が陰性であることを要しない。）
- (4) 生食用冷凍鮮魚介類（冷凍食品のうち切り身又はむき身にした鮮魚介類であって、生食用のものを凍結させたものをいう。以下この項において同じ。）は、細菌数（生菌数）が検体 1 g につき 100,000 以下であり、かつ、大腸菌群が陰性であって、腸炎ビブリオ最確数が 100 以下でなければならない。

＜細菌数（生菌数）及び大腸菌群の試験法＞

「食品、添加物等の規格基準」第 1 食品の部 D 各条の項の○ 清涼飲料水及び○ 氷菓

＜E.coliの試験法＞

「食品、添加物等の規格基準」第 1 食品の部 D 各条の項の○ 冷凍食品

＜腸炎ビブリオの試験法＞

「食品、添加物等の規格基準」第 1 食品の部 D 各条の項の○ 生食用鮮魚介類

2. 無菌性の確認方法について

内在性ウイルスや外来性ウイルスを検出するための試験には様々なものがあり、ウイルスごとにどのような試験方法を用いるかについては、適切な根拠に基づき判断される。

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等のウイルス安全性評価に関するガイドライン（抄）
（「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等のウイルス安全性評価に関するガイドライン」の一部改正について（令和7年1月9日付医薬審発0109第3号 厚生労働省 医薬局 医薬品審査管理課長 通知）別添）

2. ウイルス汚染の可能性

バイオテクノロジー応用医薬品等のウイルス汚染は、細胞株に起因するものと、製造用細胞株構築やセルバンク作製中及び製品の製造工程中におけるウイルスの迷入に起因するものがある。（中略）

2.1 マスター・セルバンク（MCB）にウイルスが存在する可能性

外来性ウイルスは、以下のような経路によりマスター・セルバンク（MCB）に迷入する可能性がある。（1）感染した動物からの細胞株の樹立、（2）細胞株を樹立するために使用したウイルス、（3）汚染された生物由来の試薬（例：選別用抗体）や原材料（例：動物又はヒトの血清、ブタトリプシン）を細胞培養に使用、（4）細胞取扱い中やセルバンク調製工程時の操作に由来する汚染。

細胞には、一細胞世代から次の世代へと維持される内在性のレトロウイルスが存在する。内在性ウイルス由来の塩基配列は、恒常的に発現している場合もあれば、活性化されて感染性のあるウイルス粒子又は不完全なウイルス粒子が産生される場合もある。細胞には潜伏感染又は持続感染状態のウイルス（例えば、ヘルペスウイルス）も存在している可能性がある。

（中略）

3. 細胞株適格性試験：ウイルス試験

（中略）

3.2 ウイルス検出及び確認のために推奨される試験

内在性ウイルスや外来性ウイルスを検出するための試験には様々なものがある。試験法の例を表2に示す。これらは推奨される方法ではあるが、必ずしもすべての試験法が網羅されているわけではない。また、これらを用いなければならないと定めたものでもない。最も適切な技術は科学の進歩とともに変わると考えられるので、適切な裏付け資料が提出されれば記載されたもの以外でもよい。

（次のページへ続く）

3.2.1 レトロウイルス試験

細胞株は、レトロウイルスの存在の有無について分析する必要がある。レトロウイルス試験は、MCB 及びバイオテクノロジー応用医薬品等の製造のためにLIVCAまで又はLIVCAを超えて培養した細胞で実施すべきである。試験には、細胞培養上清の直接接種又は細胞の混合培養による感染性試験、細胞フリー培養上清を用いた逆転写酵素（RT）活性測定、透過型電子顕微鏡観察（TEM）による細胞中のウイルス粒子の評価等が含まれる。TEM は他の因子の検出も可能であるため、一般的に、セルバンクの特性評価に推奨される。（中略）

3.2.2 In Vitro 試験

In vitro 試験は、広範囲のヒトウイルス及び関連する動物ウイルスを検出することができる各種指標細胞に、被検試料（表2参照）を接種することにより実施する。指標細胞パネルには、細胞基材の起源となる種の細胞株、ヒト二倍体細胞（例：MRC-5 細胞）及びサル腎細胞株（例：Vero 細胞）を含めること。追加の細胞株を含めてもよい。試験に用いる細胞の選択は、試験対象の細胞基材の起源となる種を考慮したリスクアセスメントに基づいて行う。

（中略）

NGS又は他の分子生物学的手法を*In vitro* 試験の補完試験や代替試験として用いることができる。これによって、*in vitro* 試験の一般的な限界（例えば、感染に対する細胞株の感受性）及び産生系に特異的な限界（例えば、被検試料による干渉や毒性）に対処できる可能性がある。

3.2.3 In Vivo 試験

In vivo 試験は、セルバンクの履歴や製造及び試験戦略を考慮したリスクアセスメントに基づいて実施することができる。

（中略）

標的非特異的NGS は、幅広いウイルスが高感度で検出でき、一方で*in vivo* 試験には限界があることから、*in vivo* 試験の代替法として推奨される。さらに、本法の使用により動物実験代替法の活用、使用動物数の削減及び動物の苦痛の軽減という国際的な取り組みが推進される。

3.2.4 特定のウイルスの試験

試験すべき特定のウイルスのリストは、細胞の起源及びウイルスの潜在的汚染源（例えば生物由来原料、特にヒト又は動物由来の原材料）を考慮に入れたウイルス汚染リスク評価に基づいて設定される（ただし、これらに限定されない）。ヒト又は動物由来原材料（例：ウシ血清やブタトリプシン）に曝露された細胞株については、ヒト、ウシ及びブタのウイルスに対する試験を実施すべきである。（中略）

（次のページへ続く）

3.2.5 分子生物学的手法

NAT やNGS のような分子生物学的手法はウイルス検出に用いられる。NGS は、既知及び新規ウイルスの広範な（標的非特異的）検出に適している。NGS はシーケンス法又はバイオインフォマティクス解析によるウイルスの標的特異的な検出にも使用できる。標的非特異的NGS は、分析法が意図した目的にかなっていないことが実証されていれば、直接比較することなく、*in vivo* 試験の代替試験、及び*in vitro* 試験の補完試験又は代替試験として使用することができる。試験系のエンドポイントが異なること、及び既知及び未知のウイルスを幅広く検出するNGS の高い検出能力と比較して、*in vitro* 及び*in vivo* 試験では検出できるウイルスの種類に限界があることから、直接比較は推奨されない。

in vitro 及び*in vivo* 試験の結果は、特定のウイルスを標的として検出するのにウイルスの複製能と生物学的特性に依存しているために、検出範囲に限界がある。*In vivo* 試験をNGS に置き換えることは、動物を用いない代替試験法の活用、動物使用数の削減及び苦痛の軽減という適正な動物試験の国際的な目標の意図にも合致する。

ウイルスの特異的検出には、PCR法のようなNATを使用してもよい。標的特異的又は標的非特異的NGS は、直接比較することなく、ウイルスの特異的検出のための多数のPCR 法と置き換えるために用いることができる。これはウイルス変異株の検出の限界を克服するのにも役立つ。結果が陽性の場合、検出された核酸が感染性ウイルスに関連しているか否かを調べる必要がある。

3.2.5.1 核酸増幅法

PCR法のようなNATは一般に、既知のウイルス又は既知の近縁ウイルス科のウイルス遺伝子配列を検出するために、単独で又は複合的に用いられる。これらの分子生物学的手法は、細胞培養を伴う試験において干渉によって試験に制限がある場合に当該試験の補完試験として用いることができる。（中略）

3.2.5.2 次世代シーケンシング

幅広いウイルス検出能力が実証されているNGS（ハイスループットシーケンシングとも呼ばれる）を用いることができる。NGS の際立った検出感度及び広範なウイルスが検出可能であることにより、動物の使用数や試験期間の削減が可能になる。標的非特異的NGS は、未知又は予期しないウイルス種を検出するための*in vivo* 試験とは、直接比較（head-to-head comparison）なしに置き換えることができる。標的非特異的NGS はさらに、既知及び未知又は予期しないウイルスを検出するための*in vitro* 試験とも直接比較なしに、その補完試験又は代替試験として使用できる。標的非特異的NGS は、*in vitro* 試験の一般的な限界（例：感染に対する細胞株の感受性）及び産生系の特異的な限界（例：被検試料による干渉や毒性）に対処し得ると考えられる。

3. ウイルス等の不活化・除去について

医薬品の場合、原則として、細胞等について、ウイルス等を不活性化又は除去することが求められる。また、ウイルスが検出された場合、その細胞株を使うことについては、適切な精製工程を踏むなどした上、リスク・ベネフィットのバランスを考慮して可否が決定される。

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（抄）

（平成20年9月12日付薬食発第0912006号 厚生労働省医薬食品局長通知）

第1章

第1 原材料及び製造関連物質

1 目的とする細胞・組織

(1) 起源及び由来、選択理由（略）

(2) 原材料となる細胞・組織の特性と適格性

① 生物学的構造・機能の特徴と選択理由（略）

② ドナーの選択基準、適格性

ドナーが倫理的に適切に選択されたことを示すこと。また、年齢、性別、民族学的特徴、病歴、健康状態、採取細胞・組織を介して感染する可能性がある各種感染症に関する検査項目、免疫適合性等を考慮して、選択基準、適格性基準を定め、その妥当性を明らかにすること。

特にB型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、成人T細胞白血病(HTLV)、パルボウイルスB19感染症については、問診及び検査（血清学的試験や核酸増幅法等）により否定すること。また、サイトメガロウイルス感染、EBウイルス感染及びウエストナイルウイルス感染については必要に応じて検査により否定すること。

この他、次に掲げるものについては既往歴、問診等の診断を行うとともに、輸血、移植医療を受けた経験の有無等からドナーとしての適格性を判断すること。

- ・梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症
- ・敗血症及びその疑い
- ・悪性腫瘍
- ・重篤な代謝及び内分泌疾患
- ・膠原病及び血液疾患
- ・肝疾患
- ・伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の認知症

（次のページへ続く）

第2章 製造方法

第1 原材料及び製造関連物質

(中略)

第2 製造工程

1 ロット構成の有無とロットの規定 (略)

2 製造方法 (略)

(1) 受入検査 (略)

(2) 細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去

原材料となる細胞・組織について、その細胞生存率や表現型、遺伝形質及び特有の機能その他の特性及び品質に影響を及ぼさない範囲で、必要かつ可能な場合は細菌、真菌及びウイルス等を不活化又は除去する処理を行うこと。当該処理に関する方策と評価方法について明らかにすること。

(次のページへ続く)

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等のウイルス安全性評価に関するガイドライン（抄）
（「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等のウイルス安全性評価に関するガイドライン」の一部改正について（令和7年1月9日付医薬審発0109第3号 厚生労働省 医薬局 医薬品審査管理課長 通知）別添）

3.3 ウイルスが検出された細胞株の使用について

バイオテクノロジー応用医薬品等の製造に用いる細胞株には、内在性レトロウイルス、その他のウイルス、あるいは感染性ウイルスとして再活性化する可能性のあるウイルス由来の塩基配列を含むものがある。そのような場合に製造において推奨される対応策が本文書の第5章に記載されている。内在性レトロウイルス以外のウイルスが存在する細胞株の使用の可否は、管轄の規制当局が個別に検討することになるが、その際、製品のベネフィットや予定される臨床上的用途、混入するウイルスの種類・性質、ヒトへの感染性又は病原性、製品の精製工程（ウイルスクリアランスに関する評価データ等）、精製バルクにおいてどの程度のウイルス試験を実施したか等に基づくリスク・ベネフィットのバランスを勘案し、判断することになる。

5. ウイルスクリアランス試験と精製バルクにおけるウイルス試験の意義、考え方及び実施要領

MCB から医薬品等の製造の様々な段階を経て最終製品に至る間において、それぞれに最も適切で合理的な未加工／未精製バルクからのウイルスクリアランスの評価試験・特性解析試験を含むウイルス試験を実施するためのプロトコールを設定することは重要である。このうち、ウイルスクリアランスの評価試験と特性解析試験は、特に中心的な役割を果たす。その目的は製品がウイルスに汚染されていないことを保証することである。（中略）

6. ウイルスクリアランスの工程評価及び工程特性解析

ウイルス不活化又は除去に関する工程評価と工程特性解析は、バイオテクノロジー応用医薬品等の安全性を確立するために重要である。ウイルス汚染の過去の事例は、存在が知られていない、あるいは予測だにされていなかったウイルスにより引き起こされている。こうした過去の事例は、様々な起源に由来する原料で起こったことであって、十分に特性解析された細胞株での例ではない。しかし、十分に特性解析された細胞株由来の製品においても、ウイルスクリアランスに関する評価を行っておくことにより、未知・不測の有害ウイルスを除去できることへの一定限の信頼性が強化される。ウイルスクリアランス試験の実施にあたっては、試験の計画、経過、結果及び評価を文書化するとともに、試験の管理を十分に行う必要がある。（以下略）

参考 動物性食品媒介（家畜、家禽由来）の動物由来感染症

動物性食品媒介（家畜、家禽由来）の動物由来感染症

肉・肉製品	腸管出血性大腸菌感染症、 E型肝炎、 カンピロバクター症、 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）、 住肉孢子虫症、 トキソプラズマ症
鶏卵	サルモネラ症
乳・乳製品	牛型結核、 Q熱、 ブルセラ症
魚介	アニサキス症、 クドア症、 ノロウイルス感染症

※[動物由来感染症ハンドブック2025](#)（3ページより）

動物由来感染症の原因微生物

腸管出血性大腸菌感染症（病原性大腸菌）
E型肝炎（E型肝炎ウイルス）
カンピロバクター症（カンピロバクター）
変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（異常プリオン）
住肉孢子虫症（サルコシスティス（寄生虫））
トキソプラズマ症（トキソプラズマ原虫）
サルモネラ症（サルモネラ菌）
牛型結核（ウシ型結核菌）
Q熱（コクシエラ属菌）
ブルセラ症（ブルセラ属菌）
アニサキス（寄生虫）
クドア症（クドア属の寄生虫（粘液孢子虫））
ノロウイルス感染症（ノロウイルス感染症）