

講ずるべきである：

ア) ドナーセレクション

イ) 組織採取の課程での汚染防止と適切な微生物クリアランス

ウ) 処理、製造過程での汚染防止と適切な微生物クリアランス

エ) 処理、製造の各段階での試験、検査などの実施

オ) 妥当性の確認された方法による不活化

カ) これらの記録の保存

#### 1. 8. 5 適用の妥当性

ヒト組織細胞を利用した治療あるいは製品の適用について、必要な場合は、適用基準を整備して適用すべきである。このような適用基準は専門的な団体によってつくられ、公表されねばならない。

#### 1. 8. 6 リスクの開示と適用に関する同意の取得

ヒト組織細胞を利用した治療および製品を適用する場合、適用される患者に対して考えられるリスクを開示して、同意を得るべきである。

#### 1. 8. 7 モニタリングと改善

ヒト組織細胞を利用した治療あるいは製品の有用性、安全性について、適切なモニタリング(ヴィジランス)体制を設立し、必要な改善をはかるべきである。

#### 1. 8. 8 レシピエントのトラッキング

ヒト組織細胞の利用した治療や製品を受けた患者(レシピエント)を把握する何らかの方策を準備すべきである。

#### 1. 9 ヒト組織細胞の品質システム

1. 9. 1 ヒト組織細胞の採取、幹旋、保存、培養、処理、加工、製造、頒布、輸送、ラベリング、などを行う機関は、その体制にふさわしい一貫性のある品質システム(例えば、ISO 9001)を構築すべきである。この品質システムは監査によって保証されねばならない。

留意点：品質システムとしてISO 10991を取得することの妥当性について若干の議論があったが、研究班は、品質保証の信頼性を担保するためには、ISO 9001取得は有用な手段であると考えている。ISO 9001の硬直性および小規模な細胞バンクのようなものへの適用の困難性も指摘されたが、その点に関しては、以下の文書を拠り所として解決がはかれるものとする。

The Institute of Quality Assurance: Quality Systems in the Small Firm - A guide to the use of the ISO 9000 series - Report of the ABCB/NACCB Small Firms Working Group - March 1995

(日本規格協会で購入可能)

1. 9. 2 このシステムは、当該技術に習熟した者の監督下に運営されねばならない。また、要員には適切な教育、訓練が定期的に施されねばならない。

#### 2. ヒト組織細胞由来医療用具に関する要件

2. 1 ヒト組織細胞由来の製品で医療用具に分類されるものは、「医療用具の基本要件に関する基準(案)」に適合せねばならない。

#### 3. ヒト組織の移植に関する要件

3. 1 自己組織以外のヒト組織の移植は、

1. 一般的要件を満足する適切な自主基準に従って行われねばならない。なお、その自主基準は適切な専門家組織によって作られ公表されねばならない。

(未完)

#### 4. 培養細胞の利用に関する要件

(未完)

##### 4. 1 培養細胞の利用に関する一般要件

4. 1. 1 細胞の分離、培養に用いる試薬(例、トリプシン、血清、成長因子など)は、必要なレベルの純度があり感染性物質フリーでなければならない。

4. 1. 2 細胞は、クロスカルチャー・コンタミネーションのないように管理せねばならない。

4. 1. 3 細胞の分離、調製、培養、保存の一連の過程において、必要に応じて、細胞の生育能力(viability)、活性(potency)、無菌性(sterility)、特性(identity)、同一性あるいは安定性(consistency)を試験し確認せねばならない。

4. 1. 4 組織の単離(tissue isolation)および細胞分離(cell separation)のプロセスは予備的操業によってヴァリデーションされねばならない。

4. 1. 5 細胞の分離、調製、培養、保存、管理は、3. 3. 1. 9に記述したような品質システムを有する体系(このようなものを細胞バンクと称する)を構築して実施せねばならない。また、このための標準手順書(SOP)を確立せねばならない。

注：通常は、マスターセルバンクと製造用のワーキングセルバンクを樹立する。

##### 4. 2 自己の細胞を利用する場合の要件

(未完)

##### 4. 3 他人の細胞を利用する場合の要件

4. 3. 1 組織適合性(histocompatibility)の確認

#### 5. 人工材料とヒト培養細胞の併用に関する要件

##### 5. 1 人工材料の安全性評価

人工材料の安全性評価は、「医療用具及び医用材料の基礎的な生物試験のガイドライン(薬機第99号：1995年6月27日)」に基づいて行う。

##### 5. 2 人工材料と細胞との相互作用に関する要件

5. 2. 1 人工材料が細胞の機能(function)、生育能力(viability)、活性(potency)、安定性(stability)に悪影響を与えてはならない。

5. 2. 2 人工材料との相互作用によって、細胞が形質転換(transformation)、変異(mutation)、脱分化することがあってはならない。

5. 2. 3 細胞との相互作用によって、人工材料の期待される性質が損なわれてはならない。

5. 2. 4 細胞との相互作用によって人工材料が分解する場合、その分解生成物が人体に悪影響を与えてはならない。

注：“悪影響を与えてはならない”とは、1. 8. 2に記述したリスク便益バランスを考慮して受認できないことを指す。

##### 5. 3 細胞とホストを隔離する目的で人

## 工材料を利用する場合の要件

人工材料を移植細胞とホストを隔離する目的で利用する場合は、例えば、(i)免疫隔離の程度、(ii)栄養および排泄物の拡散、(iii)移植細胞由来メディアータの膜透過キネティクスと薬理効果、(iv)ホスト由来のメディアータの細胞への毒性作用、など必要な評価を行わねばならない。

### 5. 4 細胞／人工材料複合体としての要件

細胞／人工材料複合体は、製造、貯蔵、輸送、臨床操作において、その目的にふさわしい機能、構造的健全性、無菌性を有さねばならない。

### 6. 培養細胞から抽出した物質の利用に関する要件

6. 1 培養細胞から抽出精製した物質を利用する場合は、「細胞培養技術を応用して製造される医薬品の承認申請に必要な添付資料の作成について（昭和63年6月6日薬審1第10号）」に従うこと。

C. 2 WG 2は、基本要件を踏まえて、人工皮膚に関する個別ガイドラインを検討した。現在は項目出しを終了した段階で、詳細は今後の検討に委ねることとした。

C. 3 WG 3は異種動物由来細胞組織または臓器を利用した医療用具の安全性確保のガイドラインを検討し、以下の項目について報告書をまとめた。

1. ワーキンググループメンバー
2. 緒言
3. 異種細胞医療用具ガイドラインの必要

性

4. 異種細胞医療用具の現行の分類と異種移植との安全性上の相違点
5. 異種細胞医療用具作成に用いるドナー動物
6. 異種細胞医療用具の加工製品化
7. 臨床的事項
8. 残された問題
9. 参考資料

特に、動物由来の”未知の”感染性病原性微生物やウイルスに関するリスクが議論の焦点になった。その点についてWG 3報告書は以下のように記述している。

”上記の可能性を否定できないため、第一次ガイドライン案をまとめたものの、最も基本的な部分でさえ全委員の合意があるわけではない。委員から出された意見を列挙すると、

1) 本医療用具に対しても、異種動物臓器の移植と同じガイドラインを適用すべきである。根拠：動物由来のレトロウイルスがヒト患者に感染する可能性を否定できない。

2) 本医療用具に対しては独自のガイドラインを作成すべきである。根拠1：レトロウイルスが通過できない半透膜を用いることが可能である。根拠2：動物のレトロウイルスがヒトに感染する可能性は極めて小さい。根拠3：免疫抑制されていない患者に適用されるため、レトロウイルス感染の可能性は異種臓器移植より小さい。

今後、移植学会異種移植WGと早川班から提出されるガイドラインとの整合性をとりつつ、本ガイドライン案の改良を進めていく必要がある。”

### D. 考察

以上のように、この先端的分野の専門家

および細胞バンク事業関係者、倫理問題に関心を持ち続けてきた専門家、感染症に関する専門家などによる熱心な討議の結果、一定の考えと枠組み（案）を提出することができた。詳細は、別途印刷物として提出するほか、本研究班ホームページに掲載して、世の批判を仰ぎたい。

ヒト細胞・組織を用いた医療技術に関する規制枠組み (案)



