

---

厚生科学研究補助金 (医薬安全総合研究事業)

平成11年度報告書

医療用具関係の国際ハーモナイゼーションに関する研究

主任研究者：中村 晃忠 国立医薬品食品衛生研究所・療品部長

LION FILE

---

---

## 総括研究報告書

### 医療用具関係の国際ハーモナイゼーションに関する研究

主任研究者 中村晃忠 国立医薬品食品衛生研究所・療品部長

研究要旨 医療用具分野の国際化整合化の舞台は主に医療用具規制国際整合化会合 (GHTF) と国際標準化機構 (ISO) である。前者は規制当局を含めた政治の場であり、後者は規制に必要な種々のスタンダードに関する場である。その両分野のどちらもないがしろにはできない。そこで、GHTFにおける規制枠組みの調和への日本側の作業を支援すると共に、ISOにおいては、主に横断的基準に関わる技術委員会 (TC) の国内委員会の作業を支援することとし、以下の事業を行った。

ア) GHTFおよび ISO/TC210 は表裏一体の関係にあつて、以下の制度の骨格と原則に関する課題を討議している。日本も積極的に参画すると共に、その成果を国内へ反映する方向にある。それらの課題とは、①基本要件、②申請技術文書(テクニカルファイル)、③市販後報告制度、④命名、⑤リスク分析および管理、⑥ラベリング、等である。それらの現況調査と日本活動状況報告を行った。

イ) ISOの技術的スタンダード分野では、TC194「生物学的評価」および TC198「滅菌」がもっとも医療用具全般に影響する横断的基準であるので、従来から力を入れてきた経緯がある。特に、日本はデータに基づいた提案を行ってきており、両TC内で確固たる地位を築いている。今年度は、その一端として日本発の細胞毒性試験用標準材料(国際的に認知された)の品質保証作業結果を示した。

ウ) また、新たに TC194/WG8 に提案して事業として認められた感作性試験の国際ラウンドロビンテストを計画し実施した。これらの情報の流通促進のために、Web siteの維持に務めた。

エ) 滅菌保証の基礎としての国際規格 (ISO/TC198 作成) に調和したかたちで、日本の滅菌バリデーションガイドラインが既に発効しているが、医療用具製造業での実態を調査するためにアンケート調査を行った。

オ) 埋植医療用具の長期影響を調べるためのインプラントデータシステムの確立のために、関連情報を調査するため、ISO/TC150に参加した。

カ) コンタクトレンズなどの個別製品国内基準の改訂に資するため、ISO/TC172 などに参加した。

キ) 組織工学製品(特にヒト組織を用いたもの)の規制は国際的な重要関心事である。これに関する日本の立場を示すと共に、米国およびEUの動向を調査するため、Regulatory Affairs Professional Society (RAPS)に参加した。

分担研究者氏名など

飯沼 武 (埼玉工業大学教授)

佐々木次雄 (国立感染症研究所)

佐藤道夫 (国立医薬品食品衛生研究所・療品部)

土屋利江 (同上)

田中憲穂（食品薬品安全センター）

#### A. 研究目的

経済のグローバリゼーションの結果、規制制度や規則・基準の国際調和が強く求められるようになった。医療用具分野も例外ではない。本研究は、医療用具規制の国際調和の促進と国内制度や基準の改訂、あるいは国内基準を国際基準に反映させるための活動を支援することを目的とする。主に、医療用具規制国際統合化会合（GHTF）および国際標準化機構（ISO）の特に横断的基準に関する技術委員会（TCs）に関連したものである。

#### B. 研究方法

GHTF および ISO/TCs における各分担研究者および協力研究者の活動と調査を支援し、その結果をまとめた。また、これらの活動に必要な基礎的データづくりを行う一方、国際調和に関する諸情報の流通を促進するために、インターネット・ホームページの維持、アップデートを行った。

#### C. 研究結果

##### C. 1 GHTF および ISO/TC210 について

医療用具に関する規制の国際的統合は、GHTF で検討が進められている。GHTF/SG1 が担当している主な課題は、①医療用具の基本的要件としてのグローバルな共通要求事項（エッセンシャルプリンシプル）、②医療用具の認証のための技術的資料（テクニカルファイル）、である。これらの課題は長年の議論のすえに、ようやくコンセサドキュメントとして成案が得られた。また、エッセンシャルプリンシプルの一環として、情報の提供によって製品の安全性および性能を確保する観点から、SG1 において「ラベリング要求事項」の最

終案が作成された。一方、医療用具規制の国際統合化と国際規格との関係が重要であることから、「国際規格の役割」を示したドキュメントが最終案となった。これらの主要文書を翻訳した。

また、ISO/TC210 で出版済みの ISO 14971-1 医療用具のリスク分析は更に発展し、「医療用具のリスク管理」に統合されつつある。これらを翻訳した。

医療用具の承認や市販後調査の国際的な情報流通のためには、統一的な分類と命名が必要になる。そのための国際的システム（GMDM:Global Medical Devices Nomenclature）に協力し、日本の分類などもインプットした。

##### C. 2 細胞毒性試験標準材料について

1997 年の英国ヨークにおける ISO/TC194 での合意にそって、日本のガイドラインで用いている陽性・陰性標準材料を各国の試験機関で評価実験を行った。日本はそのプロトコールを提示し、標準材料を配布し、データを取りまとめて報告書を作成し、TC194/WG5 において報告した。参加国は、日本、アメリカ、ドイツ、フランス、オーストラリア、イギリス、オーストリア、スウェーデンで、参加機関は 15 機関であった。その結果、日本の細胞毒性試験用標準材料の妥当性が確認された。本年は、標準材料の検定結果をまとめた。

##### C. 3 感作性試験の国際ラウンドロビンテスト

医療用具の生物学的評価試験は ISO/TC194 で国際調和作業が進められているが、特に感作性試験へのサンプル適用方法（前処理方法）で摩擦が起こっている。この論争に決着をつけるために、日本から強・中・弱感作性の 3 種類の標準材料によるラウンドロビンテストを提案し、賛同を

得たので、そのプロトコルを決定し、サンプルを配布し、現在各国で実験が進行中である。日本の実験室の中間報告によれば、日本のガイドラインの方法の優位性は明らかのようなのである。

#### C. 4 滅菌バリデーションに関するアンケート調査

ISO/TC198 で作成した滅菌法および滅菌保証に関する国際規格を日本薬局方の「培地充填試験法」、「最終滅菌法および滅菌指標体」、「最終滅菌医薬品の無菌性保証」に反映し、また、医療用具の「滅菌バリデーション基準」に反映した。これらに関する医療用具業界の現状をアンケートにより調査した結果、一部に未達成や問題があるものの、概ね良好に実行される方向にあることが分かった。

#### C. 5 コンタクトレンズ等

ISO/TC172 の現状とコンタクトレンズ、眼内レンズ、コンタクトレンズ・ケア用品の国際基準づくりの現状を理解した。その結果は、承認基準作りに生かされている。

#### C. 6 インプラント用具の国際調和

ISO/TC150 における議論を通じて、インプラント用具のトラッキングの基本的な要素である埋植・摘出時に記録すべき最少限の事項に関する国際基準案の作成に関与した。また、摘出物の分析法に関する基準も整備されつつあることがわかった。さらに、摘出物に関しては、米国 NIH で技術会議が開催され、今後の動向について活発な議論が展開されたが、そこに参加して日本の方向について紹介した。

#### C. 7 組織工学製品の規制の国際調和

組織工学技術は人工臓器および臓器移植の基本的な弱点を補う医療を提供するもの

として期待されているものである。しかし、その技術の根幹は、ヒトあるいは遺伝子導入異種動物の組織または細胞を加工することであるので、さまざまな倫理的・技術的な課題がある。また、この新しい技術に対応した規制体制は整えられていない。日本ではいくつかの研究班による報告書に基づいて、規制に関する基本概念が整理され始めた。1999年10月に米国で開催された Regulatory Affairs Professionals Society (RAPS) の特別ワークショップにおいて、現在の日本の規制に関する状況を説明すると同時に、米国およびEUの規制に関する情報を収集した。その結果をまとめた。

#### D. 考察および結論

日本発の情報と基準を国際的な場に反映するには、国際的な場における日本のプレゼンスが見えるような、そして、日本の姿勢とその科学的背景をしっかりと示した、地道で継続的な活動が必要である。同時に、現実的な妥協点を見据えて、日本の基準を整合させることも必要である。この研究が息長く継続されることが、必ず日本の医療用具の国際的地位の向上に寄与すると考える。

分担研究報告書

再生医療（例：組織工学製品など）の規制の国際調和について

主任研究者：中村晃忠（国立医薬品食品衛生研究所）

I. 研究要旨：再生医療，組織工学は医療に革新的な展望を与えるキーワードとして俄に脚光を浴びている。実際，その可能性を示唆する成果が続々と出現しているが，他方，社会意識，法，システムなどの整備は遅れている。遺伝子組み替え技術が出現した時と同様に，新しい技術が健全に発展するためには，それらを正当に評価する法，制度，体制，ガイドライン，支援技術システムの整備が必要である。本研究では，まず日本での法規制とガイドラインの整備状況について調査し，RAPS (Regulatory Affairs Professional Society) に参加して得た米国およびEUの状況にも触れる。

II 再生医療規制の要素

再生医療についての規制（公的および自主的）を考えるに必要な要素を表1に整理した。井上の定義 1)によれば再生医療は非常に広い概念を含んでおり，必ずしもいわゆる先端技術だけを意味しない。また，この定義にある”細胞”は臓器，組織，細胞，細胞成分，遺伝子を含めた概念であると解釈した方が，再生医療規制全体を考える上では適切だと思う。

規制の課題は主に倫理的・社会的認知問題と安全性・有用性・品質保証問題であろう。これら二点の軽重や詳細の程度は”細胞”側の①～④の要素に依存して違ってくる。例えば，豚インスリンは旧来の医薬品の範疇に属するが，遺伝子組み替えヒトインスリンの場合は遺伝子組み替えによる医薬品製造に関する規制を受ける。他方，豚のランゲルハンス氏島細胞のヒトへ移植に関する規制枠組みはまだない。拒絶反応と安全面の問題（隔離のための人工膜の利用など）が主課題である。さらに，ヒト型遺伝子を組み込んだ豚の膵臓を移植するとなれば，安全面だけでなく感覚的な拒否もあり得る。ところが，豚の心臓弁をグルタルアルデヒド処理した生体弁は医療用具として承認を受け随分前から使われており，受け入れられてきた。一方，ヒト心臓弁のバンク化には脳死問題は関係ないが，臓器移植法との関係やインフォームドコンセントと非営利性の問題，感染症チェックシステムが課題となる。

規制の手段として，法（薬事法，臓器移植法，など）2)，その下の政令や省令，さらに各種のガイドラインやスタンダードの整備が必要である。公的ガイドラインは通知や事務連絡として発出されて拘束力を持つが，学会や協会などの専門集団の自主基準が実行上で有効性を発揮することも多い。また，技術的なスタンダードの整備は安全性・有効性・品

質保持のために不可欠である。

さらに、細胞組織バンク、品質保証体系、感染症チェック体制、信頼できる倫理委員会などのインフラの整備なくしては、規制の実効は上がらないことも強調しておきたい。

### III 既存の法律をどこまで適用できるか

#### III-1 薬事法

薬事法は医薬品や医療用具の製造および販売における有効性、安全性、品質の確保のための基本法である。いいかえれば、医薬品や医療用具の製造および販売を業とする者に適用される。医薬品や医療用具の規制に必要な政令、省令、通知などは薬事法に基づいている。再生医療の定義に含まれるものの中でどこまでが薬事法の対象たり得るかはこれからの課題である。表2に厚生省内での議論の俎上に登った事例を示した。

#### III-2 臓器移植法

再生医療を論ずる場合、ヒト組織細胞利用の法的根拠を避けて通ることはできない。この面での唯一の法律は「臓器移植に関する法律」と関連省令、通知であり、ヒト組織の医療への利用に関連する条項を表3にまとめた。原則的には組織移植は可能と読める一方で、摘出後に使用されなかった臓器（組織ではない）は焼却処分と定められている。この点がいわゆる組織バンク事業の隘路になっている。

#### III-3 欧米の法規制

欧米におけるヒト組織細胞に関係する倫理的法的問題については、ナフィールド委員会報告に詳しく書かれているので3)、興味のある方はそれを参照していただきたい。

### IV 再生医療関連の研究班報告

このように、急速な技術的進展と医療上の要請の高まりの一方で法的、制度的不備が顕在化したため、この数年に各種の研究班が組織され報告書が出された（表4参照）。これらはいずれも切迫した要求についての社会的コンセンサスを得るための現実的な提言に満ちている。これらを要約することは困難かつ危険であると考え。原文に当たっていただきたい。

中村班では4)、まず、ヒト組織細胞利用の規制枠組案を提出した。再生医療の範疇には、従来の医療行為、医薬品、医療用具として位置づけられるものがある一方、サービス業に該当するものもあるし、どれにも区分できないものもあり得る。従って、従来の行政的区分にとらわれると、境界領域をカバーできない場合があり得る。他方、神経質になるあまりに、各部局から何重もの規制を受ければ、新しい医療技術は死滅する。研究班では、FDA: Proposed approach to regulation of cellular and tissue-based products (Feb. 28, 1997) (<http://www.fda.gov/cber/tissue/031797fda.pdf>) について検討した。このアプローチの根底には次の根本理念がある：①ウイルスやプリオンを含む各種感染性物質からの防護；②不適切な取扱いによる細胞・組織の汚染や傷害の防止；③臨床上の安全性と有効性の確保；④不必要な規制による技術発展の阻害の防止。研究班はこれを妥当なものと評価し、それをベースに、何らかの意味で国の承認を得る必要があるものと自主的な規制に任せるものを区分するための流れ図（図1）を提案した。また、すべてに共通する重要事項として、「ヒト組織細胞利用に関する基本要件」および「細胞・組織の採取、保存、培養、加工、管理、

輸送などにおける品質保証体系（Good Tissue Practices - GTPs）」について考察した。「基本要件」では、倫理的な部分にも踏み込んでいるが、他の研究班の認識と隔たりはない。

「GTP」は安全性・品質保証の要である。従来から医薬品や医療用具製造・販売には Good Manufacturing Practice (GMP)が義務づけられているが、その概念をいわゆる細胞組織利用製品にも適用するためのものである。

## V 研究班報告以後の厚生省の動向

これらの報告を受けて、厚生省では、1999年6月に、薬事審議会・バイオテクノロジー特別部会の下部機関として「細胞・組織利用医薬品等検討小委員会」が設置された。この小委員会の役割は、①ハイテク細胞・組織利用医薬品医療用具等の臨床治験開始にあたって安全性、品質の確認を行うこと；②それに必要な各種のガイドラインの審議を行うこと、である。

この小委員会の決定によって、1999年7月には、(ア)培養ヒト線維芽細胞組み込み人工皮膚の臨床治験開始が承認され、(イ)「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」という通知（表5に本通知に示された臨床治験申請に必要な資料項目を示した）が発出された。(ア)においては、中村班の「基本要件」に適合するかどうか提出された証拠に基づいて検討された。

1999年末から、(イ)の通知の内容をさらに深める形で、「細胞組織の取扱い及び使用に関する基本的考え方」と「細胞・組織利用医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」を作成する作業を行っている。前者はGTPの一般原則に関するものであり、後者は製造承認を必要とする製品の品質と安全性確保のための留意事項を示すものである。

## VI 欧米の動向

### VI-1 米国

先に述べたように、米国の規制はFDA Proposed Approachを基本として”ヒト組織細胞利用製品”に関する検討(Tissue Action Plan: TAP)が進みつつある。この製品に含まれるものは、筋骨格組織、眼組織、細胞治療、血液幹細胞、生殖組織、組織・材料複合製品、組織・医薬品複合製品、ヒト心臓弁、硬膜である。他方、血管系組織、骨髄、異種組織、血液製剤、分泌物（人乳、コラーゲン、ウロキナーゼなど）は含めていない。

TAPには次のTask Groupが組織されている：①登録制度、②登録フォーマットとデータベース、③幹細胞に関するFederal Register Notice作成、④ドナー適格性、⑤GTP、表示、監督、⑥適合性／査察・審査、⑦標準組織、⑧生殖組織、⑨補助的製品、⑩適合性ガイド開発（体細胞組織製品について）。その結果、例えば、(a) Suitability Determination for Donors of Human Cellular and Tissue-Based Products - Draft Proposed Rule (<http://www.fda.gov/cber/rules/suitdonor.pdf>)；(b) Current Good Tissue Practice for Manufacturers of Human Cellular and Tissue-Based Products; Inspection and Enforcement - Draft Proposed Rule がまとめられた。なお、これらの内容は<http://www.fda.gov/cber/tissue/tissue.htm>から見る事が出来る。

また、自主的な技術基準は、産業界および学会を主体として、ASTM (American Society for Testing and Materials) F04 (Committee on Medical and Surgical Devices and Materials)等で

検討されている。これらの内容は <http://www.fda.gov/cdrh/tisseng/temps.html> から見る事が出来る。

## VI-2 ヨーロッパ

EUでは、医薬品および医療用具の規制は該当する EC Directives (<http://www.eucomed.be/eucomed/groups/lrg.htm>)に基づいている。それらの EC Directives がカバーしていない分野は、各国の旧来の規制に委ねられている。すなわち、組織・細胞関連製品で次のものについてはEUに共通のルールはない：バイアブルな動物の臓器・組織・細胞；人の臓器・組織・細胞(バイアブル、ノンバイアブルを問わず)。動物組織でノンバイアブルな製品は医療用具として共通の規制を受けている。従って、共通ルール外の製品は、ある国(例、ドイツ)では医薬品として扱われる一方、全く規制制度がない国もあるといった状況にある。

EUCOMED (European Confederation of Medical Devices Associations) と IAPM (International Association of Medical Prosthesis Manufacturers) はこの状況を憂慮して、1999年8月31日付けで連名で "European Industry Position on Human Tissue Product Regulation" というポジション・ペーパーを出した。この中で注目されるのは、リスク便益評価に基づくべきであるとする点と FDA Proposed Approach が域内調和のために考慮に値するとしている点である。また、European Commission, the Council of Ministers and the European Parliament がこのポジション・ペーパーの提言に基づいて、迅速にヒト組織規制のために動くように勧告している。

## VII 現在利用可能なガイドラインなど

再生医療の規制課題には倫理的社会的認知問題と安全性・有用性・品質保証問題があると書いた。前者はマスメディアや政治の舞台で話題とされることが多いが、社会的認知を得るためには、実は、後者を技術的にシステムとして確立することが重要であると考えられる。実際には、再生医療の基礎技術はすでに遺伝子組み替え医薬品の製造や医療用具の製造などに使われてきたものも多く、それらに関する各種のガイドラインが整備されている。表6にそれらのタイトルを示した。従って、これらを再生医療の規制に適宜利用するべきであろう。勿論、これだけで充分なわけではない。各種の標準化組織 (ASTM, ISO など) や学協会のガイドラインなどに対する目配りが必要であろう。

## VIII おわりに

最後に、再生医療の健全な発展のために早急に煮詰めるべき事項を記した。

- ドナーへのインフォームドコンセントと組織細胞の所有権問題
- 非営利細胞・組織バンクの充実
- 階層的で効果的な品質保証システムと査察体制
- 適切な患者フォローアップ体制
- 再生医療に必要な動物の供給と品質保証体制
- 国際調和

規制は何も厚生省だけが考えるべきものではない。再生医療に関わる研究者、医療従事者、事業者、患者、などが自分のこととして関心を持ち、必要なインプットを行うことを



期待する。

文献

- 1) 井上一知：バイオインダストリー，17, 5-8 (2000)
- 2) 実務衛生行政六法・平成10年度版，pp695-799
- 3) Nuffield Council on Bioethics: Human Tissue / Ethical and Legal Issues, April 1995.
- 4) <http://hayato.med.osaka-u.ac.jp/index/societies-j/tissue/sosiki0611.htm>

表 1 再生医療規制の考慮点

定義	—	”機能障害，機能欠損状態や機能不全に陥った生体組織・臓器に対して，細胞を積極的に利用することにより，その機能再生をはかる，あるいはその再構築を目指す医療”（井上一知）
”細胞”	—	① 臓器，組織，細胞，細胞成分，遺伝子 ② 自家，他家，異種，トランスジェニック ③ viable or non-viable ④ 人工材料との併用の有無；細胞操作の有意性
課題	—	① 倫理的・社会的認知 ② 安全性，有用性，品質
規制手段	—	法：法律，政令，省令 ガイドライン：(公的) 通知，事務連絡 (自主的) 学会・協会等自主基準 スタンダード：ASTM, JIS, ISO etc.
システム	—	各種バンク，品質保証体系，感染症チェック，倫理委員会

表2 生物由来の製品などのリスト（完全ではない）

1. ヒト自己組織由来

- ・未処理または保存処理，滅菌処理等のみを施して生産されるもの  
自己血輸血用全血  
人工授精用自己精子，卵子
- ・遠心分離等の物理的分離処理のみを施して生産されるもの  
自己血輸血用血漿  
自己血輸血用リンパ球
- ・活性化，培養等を施して生産されるもの  
抗ガン作用などを高めるため等の目的で活性化した自己リンパ球  
培養して増殖させた自己細胞由来の人工皮膚  
培養して増殖させた自己細胞由来の人工臓器  
培養して特定の細胞に分化させた幹細胞

2. ヒト他家組織由来

- ・未処理または保存処理，滅菌処理のみを施して生産されるもの  
全血製剤，  
移植用臓器（心臓，肝臓，胎児脳細胞など保存が困難なもの）  
移植用臓器（角膜，心臓弁，骨，血管など保存可能なもの）  
移植用骨髄（保存が困難）  
臍帯血  
人工授精用精子，卵子  
胎児脳細胞封入カプセル
- ・遠心分離などの物理的分離処理等のみを施して生産されるもの  
血液成分製剤（赤血球，血小板，血漿など）  
リンパ球
- ・活性化，培養などを施して生産されるもの  
抗ガン作用を高めるため等の目的で活性化したリンパ球  
培養して増殖させたヒト細胞由来の人工皮膚  
培養して増殖させたヒト細胞由来の人工臓器  
インターフェロン（白血球，株化細胞の培養による）  
ウロキナーゼ（ヒト正常腎細胞培養）  
弱毒性水痘ワクチン（ヒト二媒体細胞）  
遺伝子治療用ベクター（ヒト株化細胞）
- ・化学的分画処理等を施すもの  
血漿分画製剤（免疫グロブリン，アルブミン，第 VIII, IX 因子など）  
胎盤エキス

沈降B型肝炎ワクチン（HBV感染者の血漿を原料とする）  
ウロキナーゼ（尿を原料とする）  
乾燥硬膜

### 3. 動物組織由来

- ・ 保存処理等のみを施して生産されるもの
  - トランスジェニック豚からの移植用臓器（心臓，肝臓など保存困難なもの）
  - 移植用臓器（角膜，心臓弁，骨，血管等保存が可能）
  - ジフテリア馬抗毒素
- ・ 不活化，滅菌等の処理のみ施し生産されるもの
  - 豚皮
  - 豚由来生体弁（医療用具）
- ・ 人工膜などとの併用が必要なもの
  - 豚の肝細胞を用いた体内または体外人工肝臓
  - 動物の膵島細胞をカプセルに封入した人工膵臓
- ・ 化学処理や分画処理等を施し生産されるもの
  - 手術用縫合糸
  - ゼラチンカプセル
  - インスリン（ブタ，ウシ），カルシトニン（ブタ）
- ・ 培養等により生産されるもの
  - 血液凝固第VIII因子（CHO細胞など）
  - エリスロポエチン，インターフェロン，ヒト成長ホルモン（株化細胞）
  - 各種ワクチン

表3 「臓器移植に関する法律」および関連省令、通知から

法第5条 「――『臓器』とは、人の心臓、肺、肝臓、腎臓、その他厚生省令で定める内臓及び眼球をいう。」

法第6条1項 「――移植術に使用されるための臓器を、死体（脳死した者の身体を含む。以下同じ）から摘出することができる。」

厚生省令78「臓器移植に関する法律施行規則」

第1条 「厚生省令で定める内臓は、脾臓及び小腸とする。」

第4条 （使用されなかった部分の臓器の処理）「臓器の処理は、焼却して行わなければならない。」

「臓器の移植に関する法律の運用に関する指針（ガイドライン）の策定について」（平成9年10月8日健医発1329）

第11 その他の事項

6. 組織移植の取扱い

法が規定しているのは、臓器の移植等についてであって、皮膚、血管、心臓弁、骨などの組織の移植については対象としておらず、また、これら組織の移植のための特段の法令はないが、通常本人又は遺族の承諾を得た上で医療上の行為として行われ、医療的見地、社会的見地等から相当と認められる場合には許容されるものであること。したがって、組織の摘出に当たっては、組織の摘出に係わる遺族等の承諾を得ることが最低限必要であり、遺族等に対して、摘出する組織の種類やその目的等について十分な説明を行った上で、書面による承諾を得ることが運用上適切であること。

表4 再生医療に関連した研究班報告

研究班名	課題名	目的
厚生科学審議会 先端医療技術評価部会 「ヒト組織を用いた研究開発 の在り方に関する専門委員会」  <a href="http://www.mhw.go.jp/shingi/s9807/s0703-2.html">http://www.mhw.go.jp/shingi/s9807/s0703-2.html</a>	手術等で摘出されたヒト 組織を用いた研究開発の 在り方について	ヒト肝臓生検試料などの 医薬品開発研究への利用
日本組織培養学会 倫理問題検討委員会  <a href="http://wwwsoc.nacsis.ac.jp/jtca/index..html">http://wwwsoc.nacsis.ac.jp/jtca/index..html</a>	組織培養研究での取扱い を中心とした法・倫理・ 安全視点からの基本的遵守 事項と自主ルール構築の ための参考事項	ヒト組織・細胞の基礎 研究への利用
厚生科学研究・北川班 「臓器移植の社会的資源 整備に向けての研究」 組織移植ネットワークに 関する研究：北村班	屍体からの人組織採取・ 保存・利用に関する取扱 い基準	同種移植のための組織 バンクの在り方と整備 の方向性
厚生科学研究・中村班  <a href="http://hayato.med.osaka-u.ac.jp/index/societies-j/tissue/tissue.html">http://hayato.med.osaka-u.ac.jp/index/societies-j/tissue/tissue.html</a>	組織細胞工学技術を用いた 医療材料・用具の有効性・ 安全性・品質評価方法に 関する研究	組織工学利用製品の 規制の在り方
厚生科学研究・早川班	遺伝子治療および細胞治療 製品の品質・安全性確保に 関する研究	左記の通り

表5 厚生省医薬安全局長通知・医薬発第906号

「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」  
(1999/07/30) (<http://www.nihs.go.jp/mhw/tuuchi/1999/990730-906/990730-906.html>) から

治験申請に際し提出すべき資料の項目

1. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況について
2. 製造方法の概要について
  - (1) 原材料となる細胞・組織の起源・由来, 選択理由
  - (2) 原材料となる細胞・組織の特性と適格性(細胞・組織供与者の選択基準, 適格性(病歴, 健康状態, 感染性微生物汚染チェック, 免疫適合性), 細胞(組織)の純度と安定性及び確認方法, 原材料細胞・組織供与者のトレーサビリティの保証手段, 提供者の個体差が品質, 安全性及び有効性に影響する可能性などには留意すること。)
  - (3) 細胞・組織の採取・保存・運搬について(採取の倫理的妥当性, インフォームドコンセント, プライバシー保護, 採取した細胞組織の試験検査等には留意すること。)
  - (4) 遺伝子改変細胞及び遺伝子改変動物を樹立しようとする場合の原材料となる遺伝子, ベクター, ウイルスなどについて
  - (5) 異種動物由来細胞・組織を製造しようとする場合の原材料となる動物について
  - (6) 細胞・組織以外の原材料について(当該原材料の品質・安全性, 当該原材料と細胞組織との相互作用)
  - (7) 製造工程(特に, 製造工程の適切な段階における感染性微生物等の検査方法, 汚染防止のための管理体制及び採用した不活化・除去方法並びに工程評価に留意すること。)
  - (8) セルバンク作成, 継代方法とその後の細胞の変化について(DNA 試験等を含む。)
3. 品質管理
  - (1) 投与ロット毎の原材料(セルバンクの管理, バイタル数等を含む。)の品質管理, 製造工程の妥当性の検証と一定性の維持, 各工程の中間製品の品質管理
  - (2) ロットを構成しない原体/製剤(製品)の品質管理法(規格, 試験方法及び設定根拠)
  - (3) ロット毎の製剤原体/製剤(製品)の品質管理法(規格, 試験方法及び設定根拠)
4. 安定性
  - (1) 流通使用期間, 使用形態を十分考慮(細胞・組織の生存率・力価等に基づき)し, 適切に行われた安定性試験結果
  - (2) 貯法及び有効期限
  - (3) 安定性の限界の確認
  - (4) 輸送, 凍結・解凍等が及ぼす影響
5. 前臨床試験(動物由来の同等品を用いた同種適用の系及びヒト由来の製品を用いた免疫寛容動物を利用する系等を用いる場合)
  - (1) 安全性試験
  - (2) 効力又は性能を裏付ける試験
  - (3) 体内動態

6. 前臨床試験等の内容の総括（リスク便益バランスに関する考察）

（1）現在の知見で細胞・組織利用医療用具等の安全性が確保されており、品質、安定性、安全性及び予想される有効性や性能の面から臨床試験を行うことの正当性。

（2）最終製剤（製品）の病原体及び感染性物質（以下「病原体等」という。）による感染の危険性の否定に関すること。

7. 細胞・組織利用医療用具等の製造施設及び設備

8. 備考

（1）外国における臨床試験成績

（2）国内の治験計画

（3）細胞・組織利用医療用具等（治験用具等を含む。）を用いて治療を受けた患者の記録及び当該用具等の使用記録の保管管理計画



表6 利用可能な既存規制文書・ガイドライン・関連文書

☆米国 ★日本 ◆欧州

- ☆ Points to consider in human somatic cell therapy and gene therapy:1991
- ☆ Points to consider in the characterization of cell lines used to produce biologicals: 1993
- ☆ Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy (3/30/98)
- ☆ Guidance for the submission of chemistry, manufacturing, and controls information and establishment description for autologous somatic cell therapy products, 1997.1
- ☆ Points to consider in the production and testing of new drugs and biologicals produced by recombinant DNA technology: 1985
- ☆ Its supplement: Nucleic acid characterization and gene stability: 1992
- ☆ Guidance For the Submission of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description for Autologous Somatic Cell Therapy Products - 1/10/97
- ☆ Guidance on Applications for Products Comprised of Living Autologous Cells Manipulated ex vivo and Intended for Structural Repair or Reconstruction - 5/96
- ◆ Guidelines for the collection, processing and storage of human bone marrow and peripheral stem cells for transplantation, Transfusion Medicine, 4, 165-172 (1994)
- ◇ Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin (ICH)
- ◇ ICH Q5D: Derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products. Step3: July 15, 1997.
- ★ 1988.6.6 薬審1第10号  
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
- ★ 1984.3.30 薬審第243号  
組替えDNA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
- ★ 厚生科学研究・早川班「細胞治療の安全性評価に関する研究」報告書 (1997.4)
- ★ バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験, 日本薬局方フォーラム, 8.1, 96(1999)
- ★ 1999.7.30 医薬発第906号  
細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について

なお、米国FDAの文書は、次のURLからダウンロードできる。

<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>

<http://www.fda.gov/cber/points.htm>

<http://www.fda.gov/cber/tissue/tissue.htm>

また、厚生省通知は下記の URL からダウンロードできる。

<http://www.nihs.go.jp/mhw/tuuchi/index.html>

図1 ヒト細胞・組織を用いた医療技術に関する規制枠組み (案)



