

200/0073

厚生科学研究費補助金

厚生科学特別研究事業

異種移植の臨床試験に関する安全性確保についての研究

平成13年度 総括研究報告書

主任研究者 吉倉 廣

平成14(2002)年4月

目次

I. 総括研究報告

異種移植の臨床試験に関する安全性確保についての研究 ----- 1

吉倉 廣

(資料) 異種移植の実施に伴う感染症予防に関するガイドライン(案)

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）
研究報告書

異種移植の臨床試験に関する安全性確保についての研究

主任研究者 吉倉 廣 国立感染症研究所・所長

臓器移植待機患者は全世界で年間10万人以上いるが、提供される臓器は2万人分しかない。この臓器の不足を補うため動物臓器を利用する異種移植が計画され、最近では免疫抑制技術の発達や灌流装置の開発で、動物臓器・細胞をヒトに移植・移入したり、ヒトの血液を体外で動物臓器・細胞に灌流させることが可能になっている。しかし、異種移植によって患者が動物由来の微生物に感染する危険性があり、その微生物が感染性を持つ場合には患者の接触者から人類全体へと感染が拡大する可能性すらある。そこで、本研究では公衆衛生的な立場で、新規の感染及びその伝搬を適切にモニターし、コントロールしながら異種移植を実施するためのガイドラインを策定した。

A. 研究目的

異種移植を適切に行うため、異種動物由来感染症の予防に関するガイドラインを策定する。公衆衛生的な見地からの感染拡散防止を目的とし、異種移植そのものの有効性、倫理性の確保をめざすものではない。

B. 研究方法

異種移植に関する文献、欧米の異種移植ガイドライン等を詳細に調べ、参考にした。我が国における臓器移植の専門家、人畜共通感染症の専門家、及び感染症疫学の専門家等による検討会議を開催し、異種移植の持つリスクや適切な実施に必要な要件等に関する意見交換を行った。合計4回の検討会議をおして、細部まで納得のいく議論をし、ガイドラインを策定した。

現在、異種移植のドナー動物として使われる可能性が最も高いブタについては、ブタ内在性レトロウイルスのヒトへの感染が危惧されている。ブタ内在性レトロウイルス産生細胞を培養し、そこからプロウイルスのクローニングとウイルスの高感度検出技術を検討した。

（倫理面への配慮）

研究班の作業自体には倫理面の配慮が必要となる調査、研究は含まれない。

C. 研究結果

異種移植によって動物由来の未知の感染症が発生

する可能性を完全に排除することはできず、同種移植とは異なる予測困難な問題が残されているというのが、専門家の共通の認識であった。そこで、異種移植を受けた患者とその家族、及び医療従事者への動物由来感染症を防止する最大限の対策と同時に、患者に対するインフォームドコンセント、患者等の追跡調査や検体の保存、感染症発生時の対応、に重点を置いてガイドラインの作成をおこなった。主な点は、以下の通りである。

1) 異種移植の実施及び審査の体制

異種移植チームがプロトコルを作成する。チームには総括責任者のもとに、移植手術の責任医師、人畜共通感染症の専門家、ドナー動物種の畜産学と感染症の専門家、院内疫学または感染症防止の専門家、臨床微生物検査の専門家を含むこととする。プロトコルを移植実施施設の長に提出し、施設の長は異種移植による感染の潜在的危険性を評価できる専門家等によって構成される審査委員会に意見を求める。施設の長が異種移植の適否を判断し、あるいは審査委員会の意見をプロトコルに反映させるよう異種移植チームを指導する。審査委員会は、異種移植チームとは独立の組織とする。

2) 動物臓器の品質管理について

異種移植片は、感染性病原体をできる限り排除した閉鎖環境で繁殖・飼育された動物から採取する。ヒト以外の霊長類はドナー動物として適さない。

3) インフォームドコンセント

ドナー動物由来の既知及び未知の微生物に感染する可能性があること、その感染症は、配偶者や家族

等の濃厚接触者へ伝搬する可能性があること、従って、一生の間微生物学的な監視を受けなければならないことを患者に知らせる。また、移植患者自身が、濃厚接触者に対し感染の可能性を説明しなければならないこと等もインフォームドコンセントに明記する。

4) 移植患者の微生物学的監視と記録・検体の保存について

異種動物由来感染性病原体の二次感染を監視するために、移植患者の生涯にわたって微生物学的監視を続ける。異種動物由来感染症について、過去に遡って検査ができるよう、適切な検体を定期的に採取し保存する。患者が死亡した場合は、異種移植片及び関連する主要臓器を採取し、50年間保存する。これらの監視の実行と記録作製は移植実施施設長の責任とする。

一方、ブタ内在性レトロウイルスがヒト細胞へ感染したとの報告がある。この報告を追試、確認すべく、ブタレトロウイルス産生細胞の入手・培養を行い、ウイルスを検出する方法を検討した。

D. 考察

異種移植は、劇症肝炎患者の血液を動物肝臓を含む反応装置に体外灌流させる等の、緊急避難的措置として使われる可能性が現実のものとなりつつある。しかし、患者がドナー動物由来の微生物に感染するリスクは排除できず、患者からの二次感染による公衆衛生上の重大な問題に発展する可能性があることから、極めて慎重な実施が望まれる。ガイドラインは、異種移植による感染症に最大限の予防措置を講ずる方法と異種移植を受けた患者の長期監視の戦略、検体の採取と保存の原則をまとめたものとなっている。

異種移植のドナー動物として利用される可能性が高いブタについては、ブタ内在性レトロウイルスを中心に、ブタ由来微生物のヒトへの感染の有無を詳細に研究する必要がある。

E. 結論

異種移植の実施にあたっては、今回策定したガイドラインに沿い、ドナー動物由来微生物による感染を最大限予防するとともに、患者の微生物学的な監視を長期に渡って続ける必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

本研究班で策定した「異種移植の実施に伴う感染症予防に関するガイドライン」の内容は、厚生科学審議会科学技術部会において公開する予定である。

(案)

異種移植の実施に伴う感染症予防に関するガイドライン

[目次]

前書き

1 総則

- 1. 1 目的
- 1. 2 定義
- 1. 3 基本原則
- 1. 4 ガイドラインの見直し

2 異種移植の実施及び審査の体制

- 2. 1 異種移植チーム
- 2. 2 総括責任者
- 2. 3 移植実施施設の長
- 2. 4 審査委員会
- 2. 5 移植実施施設

3 移植実施プロトコール内容及び審査

- 3. 1 移植実施プロトコールの内容
- 3. 2 移植実施プロトコールの審査
- 3. 3 インフォームドコンセントの方法及び内容

4 ドナー動物

- 4. 1 ドナー動物の条件
- 4. 2 動物飼育施設
- 4. 3 ドナースクリーニングの考え方
- 4. 4 集団又はコロニーの品質管理
- 4. 5 動物個体の品質管理及びスクリーニング
- 4. 6 異種移植片の採取・調製及びスクリーニング
- 4. 7 ドナー動物の記録及び試料
- 4. 8 その他の基準

5 移植後の感染対策

- 5. 1 移植患者
- 5. 2 移植患者の接触者
- 5. 3 移植実施施設における感染対策
- 5. 4 移植患者等の記録

6 公衆衛生上の管理

- 6. 1 報告制度
- 6. 2 試料等についての照会

前書き（素案）

免疫抑制剤等技術の進展により人から人への同種移植は定着し、待機患者が増加する一方で、慢性的に臓器の提供数が少ない点が問題となっている。そのようなことから、近年のバイオテクノロジー等の進歩とあいまって、異種移植という新しい治療法の開発が促された。例えば、動物細胞を利用した体外灌流装置等が開発され、海外では多くの実施例の報告もあり、同種臓器移植までの橋渡し又は急変時の対応策として、期待されている。また、遺伝子改変によりヒトの補体活性化抑制遺伝子を挿入したブタが作られており、異種抗原を発現しないブタを作出する試みもあり、ブタの細胞、組織又は臓器をヒトに移植する可能性も現れてきている。

しかしながら、異種移植に用いる細胞、組織又は臓器に随伴した異種動物由来感染症については、ウシ伝達性海綿状脳症（BSE）からの新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等動物由来の感染症の発生や、ブタ細胞と共培養したヒト細胞にブタ内在性レトロウイルス（PERV）が感染したこと指摘する研究等があり、現時点では未知の感染症の発生及び伝播が起こらないことを保証できる段階になく、同種移植とは異なる予測困難な問題が残されている。そこで、異種移植に由来する未知の感染症に対する公衆衛生学的対応として、国際的な情報交換及びサーベイランス体制の必要性が唱えられるなど、国際的に異種移植における感染症問題が注目されているところである。

医療機関等において通常行われる臨床研究は、それぞれの研究実施機関等に設置されている審査委員会（Institutional Review Board :IRB）において、技術的及び倫理的な面についての適切な審査が行われた上で実施されているが、現時点で、国内では異種移植の具体的な実施は、当面見込まれない段階である。しかし、異種移植では、上記の問題への対応と国際協調の必要性から、その実施について一定の指針を示す必要がある。そこで、移植患者、医療従事者等への異種動物由来感染症の感染及び伝播を防止するためのガイドラインをここに作成するものである。移植実施機関等においてガイドラインを参照し、最大限の感染症対策を行いつつ、国内外で異種移植に関係する問題が発生した際には的確な対応が取れるような体制を確立することが必要である。

国際的なサーベイランス体制については、国際機関において検討されているところであり、その具体的な進め方については、各国が協同して検討しようとしている段階である。国内においても、異種移植の実施に関する情報を得た場合の取扱い等については、国際動向に適切に対応することが必要である。

国内では、技術面、倫理面等について十分な審査を行うことのできる審査委員会を有し、且つ十分な技術力を擁する数機関で異種移植の研究が検討されている段階で、まだ異種移植の実施が急増する状況にはない。今後、規制の変化、技術の進歩等により、幅広い医療機関において実施できるような状況になれば、ガイドラインの見直し、学会等での登録・情報収集、実施前の審査、感染症対策に関する移植実施施設の査察等新たな対応の実施についての検討が必要になると思われる。

なお、異種動物由来感染症以外の問題については、このガイドラインの対象としていない。すなわち、公衆衛生学的な見地からの感染拡散防止を目的とするものであり、異種移植そのものの有効性、倫理性等の確保を目的とするものではない。

1 総則

1. 1 目的

異種移植に関連した公衆衛生学的な観点から、移植患者、医療従事者等への異種動物に由来する感染症に対して、その感染及び伝播を防止することを目的とする。

ガイドラインに示された方法以外の方法であって、ガイドラインに示された方法よりも感染症予防の観点から科学的に妥当なものがある場合には、その根拠を示した上で、その方法を採用することができる。

1. 2 定義

1. 2. 1 異種移植

(1) このガイドラインにおいて、異種移植とは、次に掲げることをいう。

a ヒト以外の動物に由来する生きた細胞、組織又は臓器をヒトに移植、埋め込み又は注入すること。

b 体外において、ヒト以外の動物に由来する生きた細胞、組織又は臓器に接触したヒトの体液、細胞、組織又は臓器をヒトに移植、埋め込み又は注入すること（接触には、共培養による間接的な接触を含む。）。

(2) 従って、動物由来のものであっても、それ自身が生きていない物、例えば、心臓弁、インスリン、血清アルブミン等の材料又は薬剤をヒトに使用することは、異種移植に含めない。

1. 2. 2 異種移植片

ヒト以外の動物に由来する物であって、異種移植において、ヒトに移植される、埋め込まれる若しくは注入される、又はヒトの体液等と接触する細胞、組織又は臓器をいう。

1. 2. 3 ドナー動物

異種移植に用いる異種移植片を提供する動物をいう。

1. 2. 4 ドナースクリーニング

動物が、異種移植片を提供するための適格性を満たしているかどうかを決定するための診断及び検査を行い、適格性を判断することをいう。

1. 2. 5 微生物学的監視

ドナー動物、移植患者及び医療従事者等に対して、血清学的検査等適切な方法を用いて、感染性病原体の感染の有無を継続的に調べることをいう。

1. 2. 6 医学的記録

移植患者についての、異種移植実施前後における健康状態及び微生物学的監視の結果を記録したものをいう。

1. 2. 7 健康管理記録

ドナー動物個体又はその集団若しくはコロニーの由来（交配に関することを含む。）、品種、医薬品の投与歴、飼育状態、微生物学的監視（検疫を含む。）等の結果を記録したものをいう。

1. 3 基本原則

1. 3. 1 異種移植を実施する前提

ヒトの細胞、組織又は臓器を患者に移植する同種移植は、既に臨床の場で定着しているが、その需要に対して供給がはるかに少ない。そのような問題を背景に、異種移植についての研究が進展してきたところである。

しかし、異種移植については、ドナー動物に由来する病原体の移植患者への感染及び伝播による公衆衛生学的な危険性を、現在の医学では完全には排除し得ないおそれがあるため、サーベイランス等感染症対策を十分に行うことができることが実施の前提となる。

1. 3. 2 薬事法との関係

薬事法の対象となる場合には、これに従うこと。薬事法に規定されない部分等については、本ガイドラインを参照されたい。

1. 3. 3 遺伝子治療

遺伝子を導入した異種移植片を使用する移植等のうち、遺伝子治療臨床研究に該当する場合、「遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成6年2月厚生省告示第23号）」等に従うこと。ただし、ドナー動物に由来する感染症に対して、その感染及び伝播を防止する目的から、本ガイドラインを参照されたい。

1. 3. 4 その他の指針

薬事法及び遺伝子治療臨床研究に関する指針の他、遵守すべき指針等がある場合、当然のことながらそれらに従うこと。

1. 3. 5 個人情報の保護

異種移植に関係する者は、取り扱う際に知り得た移植患者に関する個人情報を

漏らしてはならない。また、その職務を離れた後でも同様である。

1. 4 ガイドラインの見直し

このガイドラインは、科学技術の進歩、異種移植片等の取扱いに関する社会情勢の変化等を勘案して、必要に応じて適切な場で見直すことが必要である。

2 異種移植の実施及び審査の体制

2. 1 異種移植チーム

2. 1. 1 異種移植チームの業務

総括責任者のもとで移植実施プロトコルを作成、遵守し、異種移植を実施すること。また、移植実施後の監視等を適切に実施すること。

2. 1. 2 異種移植チームの構成

異種移植を実施する場合、ドナー動物と移植患者の感染性病原体を検出できる十分な専門的知識と技術を有することが必要である。したがって、複数の専門家からなるチーム（以下「異種移植チーム」という。）によって行い、当該チームは、下記の条件を満たすこと。

- (1) チームを総括する責任者（総括責任者）をおくこと。
- (2) 移植手術についての責任医師が含まれること。
- (3) 次に掲げる専門家が含まれること。
 - a 人畜共通感染症、微生物学を熟知した感染症専門家
 - b ドナー動物種の畜産学と感染症（特に人畜共通感染症）を熟知した獣医師
 - c 院内疫学又は感染防止専門家
 - d 臨床微生物検査の専門家

2. 2 総括責任者

総括責任者は、次の業務を行うものとする。

- (1) 移植実施プロトコルを作成し、異種移植を実施する医療施設（以下「移植実施施設」という。）の長の了承を求めること。
- (2) 移植実施プロトコルの変更等について、移植実施施設の長の了承を求めること。
- (3) 異種移植チームを総括し、専門家に必要な指示を行うこと。
- (4) 移植実施施設の長に対し、必要な報告を行うこと。

2. 3 移植実施施設の長

移植実施施設の長は、異種移植の実施について次の業務を行うものとする。

- (1) 異種移植を行うことの適否についての審議を行わせるため、移植実施施設に審査委員会を設置すること。
- (2) 総括責任者から異種移植の実施又は変更の了承を求められた際に、異種移植の実施について審査委員会に意見を求め、その意見に基づき、総括責任者に必要な指示を与え、移植実施プロトコル等に反映させ、実施の適否を判断すること。審査委員会が異種移植を実施することが適当でない旨の意見を提出し

た場合、実施を了承しないこと。

- (3) 異種移植の実施の適否の判断について、書面により、総括責任者に伝えること。
- (4) 総括責任者等から報告を受け、必要に応じ、総括責任者等に指示を与えるとともに、厚生労働大臣に対し、報告を行うこと。
- (5) 審査委員会の記録を含め必要な記録及び試料を適切に保管し、公衆衛生機関から求めがあった場合に、開示すること等の協力をすること。

2. 4 審査委員会

2. 4. 1 審査委員会の業務

審査委員会では、移植実施施設の長から異種移植の実施について意見を求められた場合、倫理的観点のほか、移植患者と移植患者と接触を持つ者との間での感染症への対策、移植患者とドナー動物との間での感染症への対策及びドナー動物の管理について審査を行い、意見を述べること。

2. 4. 2 審査委員会の設置

審査委員会は、移植実施施設の長が設置するもののほか、次に掲げる審査委員会で代えることができる。

- (1) 当該移植実施施設の長が他の医療機関の長と共同で設置した審査委員会
- (2) 民法（明治29年法律第89号）第34条の規定により設立された法人が設置した審査委員会
- (3) 医療関係者により構成された学術団体が設置した審査委員会
- (4) 他の医療機関の長が設置した審査委員会（(1)に掲げるものを除く。）

2. 4. 3 審査委員会の構成

臨床試験等を審査する既存の審査委員会の要件に加え、以下に掲げる要件を満たさなければならない。

- (1) 移植患者及び移植患者と接触を持つ者との間での感染症への対策を審査するため、移植患者及び移植患者と濃厚な接触を持つ者（医療従事者、家族、友人、近隣の人々等）に対する感染の潜在的危険性を評価できる専門家を有していること。
- (2) ドナー動物から移植患者への感染症への対策を審査するため、ウイルス学及び臨床検査診断学、疫学、危険度評価法を含むヒトと動物の感染症について熟知した専門家を有していること。
- (3) ドナー動物を審査するため、ドナー動物のスクリーニングの頻度、検疫等の管理条件に関する疫学的事項を十分に評価できる専門家を有していること。

- (4) 異種移植チームに含まれる研究者は、委員として審査委員会に参画しないこと。
- (5) 委員会の活動の自由及び独立が保障されるよう適切な運営手続が定められていること。また、委員会の構成、組織及び運営並びに公開その他審査に必要な手続に関する規則が定められ、透明性が確保されていること。

2. 5 移植実施施設

移植実施施設は、次に掲げる要件を満たさなければならない。

- (1) 移植実施施設は、ヒト及び動物に由来し、通常では存在しない病原体を分離同定する能力を保有する研究室と積極的な協力体制をとらなければならない。
- (2) 移植実施後も引き続き移植患者の管理、試料の保管・管理等が可能であること。
- (3) 移植実施機関は、実施する異種移植に関連する同種移植が存在する場合には、その経験、専門知識及び設備を有すること。

3 移植実施プロトコール内容及び審査

3. 1 移植実施プロトコールの内容

移植実施プロトコールには、以下の内容を含めること。

- (1) ドナー動物集団・コロニーについての品質管理に関する事項
：参照 4.1、4.2、4.3、4.4
- (2) ドナー動物個体の品質管理・スクリーニングに関する事項
：参照 4.1、4.2、4.3、4.5
- (3) 異種移植片の採取・調製に関する事項：参照 4.6
- (4) 異種移植片のスクリーニングに関する事項：参照 4.6
- (5) 移植患者のインフォームドコンセントの方法・内容に関する事項：参照 3.3
- (6) 移植後の移植患者の監視・管理（モニタリング）に関する事項：参照 5.1
- (7) 移植患者の接触者への十分な説明に関する事項：参照 3.3、5.2
- (8) 移植実施施設における感染対策に関する事項：参照 5.3
- (9) ドナー動物と移植患者に関する記録・試料に関する事項：参照 4.7、5.4 他

3. 2 移植実施プロトコールの審査

移植実施プロトコールは、異種移植チームのすべてのメンバーによる内部審査終了後、移植実施施設の長の了承を求め、審査委員会の審査を受けなければならない。

3. 3 インフォームドコンセントの方法及び内容

3. 3. 1 インフォームドコンセントの方法

異種移植の実施にあたっては、予測される医療上の利益や危険性、移植患者の医学的記録や管理、個人情報保護等について、ヘルシンキ宣言（2000年10月エジンバラ修正）の趣旨を踏まえ、次項に示した内容を含めて、移植患者に文書を用いた適切な説明を行い、移植実施及び関連する事項について文書による同意を受けること。

3. 3. 2 インフォームドコンセントの内容

移植患者に対する説明事項のうち、異種動物由来感染症に関する事項として、少なくとも以下の事項を含めること。

- (1) ドナー動物に由来することが判明している病原体による感染の可能性。
- (2) 異種動物由来の未知の病原体の感染の可能性。その危険性が未知であること、どんな時期に発症するか、また、どんな病状を示すか予測できないこと。
- (3) 異種動物由来病原体は、移植患者に接触する家族や性的交渉相手等体液に接触する可能性のある者に感染する可能性が否定できないこと。

(4) (3) に示す接触者への病原体の感染は、例えば、性的交渉時には体液に対するバリアーとなる用具を使用すれば危険性が低下すること、乳幼児、妊婦、高齢者、慢性疾患患者及び免疫抑制状態にある者には危険性が増すこと等の感染の伝播の防止に関すること。

(5) 異種動物由来病原体に感染する可能性について、移植患者は、その接触者に十分に説明する責任があること。

接触者への説明内容には、以下の事項を含めること。なお、移植実施施設は、移植患者が接触者に説明する際に用いるための説明資料を作成すること。

a 異種動物由来病原体に感染する危険性が不明であること。

b ヒトからヒトへの感染性病原体を感染させる可能性のある行為（例えば、無防備な性的交渉、授乳、同じ注射針を用いての薬の使用等血液又は体液への接触を伴う行為）についての情報及びその危険性を最小限に抑える方法。

c 移植患者又は接触者に原因不明の症状が見られた場合、移植実施施設の担当医に直ちに報告する必要があること。

(6) 入院中の隔離の必要性（予想される隔離期間）と退院後の特別な注意点（食事、旅行等）。

(7) ドナー動物となった動物種と移植患者とが、互いに生物学的な危険因子となる可能性があり、その危険性を最小限にするため、退院後に注意が必要となること。¹

(8) 長期間、微生物学的監視を行う必要があるため、おそらくは一生の間、定期的に、及び必要に応じて組織や血清を採取して検査を行う必要があること。また、微生物学的監視を目的とする検査を含む移植実施後の診察のスケジュールはできる限り明確にしておかなければならないこと。担当医は、異種移植チーム内で相談した上で、診察のスケジュールを決定し、予め移植患者に伝えること。

また、移植患者又は接触者に重篤又は原因不明の病気が現れたときは、直ちに担当医に報告しなければならないこと。

(9) 採取された試料及び医学的記録を移植実施後50年間保管し、診療、研究及び感染症の原因究明の目的で使用すること。

(10) 移植患者は、移植後全血、血清、血球、骨髄液、さい帯血、臓器、組織、乳汁、卵子、精子、その他身体のどの部分もヒトへの使用を目的として提供し

¹ 例えば、ドナー動物となった動物種と移植患者が接触する場合には、異種移植片及び移植患者が、接触した動物種の感染性病原体に曝露される可能性が増大する。同時に、健康な当該動物にとっては、異種移植片を持つ移植患者が、動物に発病させるベクターになることがあり得る。

てはならない。

- (11) 将来、出産する場合は、受胎から発育期間、出産及び授乳の際に、子供に異種動物由来感染症が生じることを否定できないこと。
- (12) 長期間の健康管理のために、移植患者は、住所、電話番号等の変更があった場合、必ず異種移植チーム内の担当医に連絡すること。
- (13) 死後、剖検を実施し、臓器等が採取・保存され、研究及び感染症の原因究明の目的で使用されること。また、剖検を実施する必要性を、家族に伝えておくこと。
- (14) すべての医学的記録は、関係する公衆衛生機関（厚生労働省、国立感染症研究所、保健所、関係する医療・研究機関）に開示する必要があること。ただし、移植患者のプライバシーは最大限守られること。
- (15) 異種移植片が拒絶又は摘出された場合であっても、上記のすべての項目が適用されること。

4 ドナー動物

異種移植を行い、免疫抑制状態にある患者では、既知の人畜共通病原体だけでなく、動物の体内に常在する微生物や共生生物がヒトに病気を起こす可能性がある。従って、移植に用いられる場合、異種移植片の病原体の検査徹底的に行うべきであるが、異種移植片そのものに徹底的な検査を行うことは技術的に困難であることから、以下に示す事項を実施することにより、感染性病原体が移植患者に感染する危険性を最小限に抑えることが必要である。

4. 1 ドナー動物の条件

4. 1. 1 原則

異種移植片は、閉鎖環境で繁殖・飼育された由来が明確な動物から得られたものでなければならない。

動物は、ドナー動物又は移植患者に感染する危険性のある感染性病原体をできる限り有しない閉鎖系の集団又はコロニーから得なければならない。

ただし、閉鎖系がよく管理された環境で飼育された集団又はコロニーであっても、予定する異種移植手術に適した状態であることが確認できた個体のみを使用しなければならない。

4. 1. 2 動物種を選択

動物種を選択にあたっては、内在性レトロウイルス等の動物種ごとの微生物学的特性を考慮すること。

4. 1. 3 留意事項

上記の観点から、下記の事項に留意すること。

- (1) 野生又は野外で生活していた動物は、ドナー動物としてはならない。
- (2) 輸入動物又はその一代目の子孫については、その動物が国内で入手不可能な種又は系である場合に、ドナー動物とすることができる。なお、輸入動物の使用については、ドナーとしての特性が当該動物飼育施設により証明されている場合に限る。
- (3) プリオン病（例えば、伝達性海綿状脳症）が報告されている種をドナー動物とする場合は、脳神経系疾患がないことが証明され、食餌源もよく管理された閉鎖集団から入手したものでなければならない。また、そのような種の動物については、プリオン病の発生が認められた国又は発生の危険性の高い国を原産国とする動物の細胞、組織又は臓器を異種移植片としてはならない。
- (4) 屠畜場の動物は、一般に、閉鎖系で飼育されておらず、また、健康管理記録を得られないこと等から、屠畜場から得た動物の生きた細胞、組織又は臓器

は、異種移植に用いてはならない。

- (5) ヒト以外の霊長類をドナー動物とすることは、現在のところ、微生物学的特性に不確実な点があることから適切でない。
- (6) 開放的な管理（例えば、柵内での放し飼い）を受けていた動物は、節足動物や他の生物と偶発的に接触することにより感染性病原体に感染している可能性があることから、ドナー動物としてはならない。
- (7) ワクチン接種を受けたことのある動物個体は、抗体検査等の微生物学的監視を混乱させる可能性があるため、ドナー動物としてはならない。また、ワクチン接種は、集団又はコロニーの品質管理が適切でなかった場合に必要となる物であることから、そのような集団等に由来する動物個体をドナー動物とすることは、望ましくないためである。
- (8) 帝王切開により摘出され、アイソレーター内で飼育した外来性の病原体に対する無菌状態を保たれた動物個体（無菌動物）、又はそのような動物を基に閉鎖環境で繁殖を継続されたコロニーの動物個体（S P F動物）の作出と維持管理技術が確立された動物種については、無菌動物又はS P F動物を用いること。

4. 2 動物飼育施設

4. 2. 1 動物飼育施設の要件

ドナー動物を飼育する施設（以下「動物飼育施設」という。）は、次に掲げる要件を満たさなければならない。

- (1) 当該動物飼育施設は、「動物の保護及び管理に関する法律（昭和 48 年法律第 105 号）」を遵守し、「実験動物の飼養及び保管等に関する基準（昭和 55 年総理府告示第 6 号）」に準拠すること。
- (2) 当該動物飼育施設は、該当する異種移植チームの適切なメンバーによる監査委員会（以下「監査委員会」という。）の査察を受けること。
- (3) 当該動物飼育施設は、標準操作手順書、書式化された動物の健康管理簿及び微生物学的監視システムを有すること。
- (4) 当該動物飼育施設は、当該動物種の感染症を熟知した獣医師をスタッフに有し、微生物検査室と積極的な協力体制を維持すること。

4. 2. 2 標準操作手順書

(1) 動物を飼育する施設の標準作業手順には、次に掲げる事項について十分に記述されていなければならない。

a 動物の導入基準

内部で出産した場合を除いて、育種コロニーに導入するすべての動物は、

あらかじめ定めた検疫室に、一定期間隔離しなければならない。適切な動物の育種生殖の点からは、人工授精、胚移植、早期離乳、子宮切開又は子宮摘出、養親などの処置を行うことで感染性病原体の感染を最小限に抑えることができる。

b 疾病及び微生物学的監視の基準

微生物学的監視については、4. 3、4. 4及び4. 5を参照し、適切な方法を採用しなければならない。

c 罹患動物の隔離と排除の基準

d 施設入域者の健康診断と微生物学的監視の基準

e 施設の入退時の管理法

f 施設の清掃方法

g 飼料、水、用具及び医薬品等の出所と供給について

医薬品や他の添加物を含めたすべての餌成分はドナー動物の少なくとも1世代前から記載されていなければならない。低温殺菌した乳は使用してもよい。プリオン関連疾患や遅発性のウイルス感染の防止及び他の感染性病原体の感染の予防に重要であることから、餌中に動物性物質（低温殺菌された乳を除く。）が使用されていないことの記載が特に必要である。プリオン感染は臨床的な潜伏期間が長く、発症すると重症となり、現在の検査法では早期の検出が難しいことなどから、その危険因子を除去することが重要である。

h 節足動物や他の生物の駆除法

i 動物の輸送に当たっての配慮

個々のドナー動物の最終スクリーニングと品質管理や異種移植片の採取・調製を行う間の施設内での動物の輸送は、連続的に一匹ずつ輸送するよりも、各段階でバッチごと又は全動物まとめて行うほうが、感染性病原体と接触する可能性を少なくすることができる。動物の1バッチを輸送した後は、動物飼育施設の検疫区域及び異種移植片調製区域は、次の動物バッチを受け入れる前に洗浄し、消毒する。

j 死体の処置

k 供給したドナー動物の記録方法

移植に供する各動物、異種移植片とした細胞、組織又は臓器の種類、量及び送り先の移植実施施設名を明記したドナー動物供給記録システムを維持しなければならない。

l 保管する試料の範囲及びその保管方法

m 保存する記録及びその保存方法

次に掲げる記録を保存し、これらの記録に含まれる情報を容易、正確、迅

速に照合するために、各情報がリンクされるような動物の番号付け等による個体識別法を施行しなければならない。

(a) 供給した動物の誕生以来の健康管理記録

(b) 動物集団の健康管理記録（餌の記録を含む。）

(c) 動物から異種移植片を採取・調製又は輸送するに際して行った標準作業手順の記録

(2) 動物飼育施設が業務を取り止める場合は、(1) l 及びmに規定する試料及び動物健康管理記録を、それぞれの移植実施施設又は保存業務を引き継ぐ施設に移管すること。

4. 3 ドナースクリーニングの考え方

ドナー動物の母集団、個々のドナー動物及び異種移植片における既知の感染性病原体に対するスクリーニングについては、次に掲げる要件又はこれと同等以上の要件を満たす方法を採用すること。

4. 3. 1 開発における非臨床試験の実施

異種移植片を用いた臨床治療法を開発する際には非臨床試験を行わなければならない。非臨床試験では、異種移植片内の微生物の同定は、そのドナー動物種に特異的に行わなければならない。また同定された微生物がヒトを発病させる可能性があるかどうかを検討しなければならない。ドナー動物種の細胞、組織又は臓器に存在する内在性レトロウイルスや持続性ウイルス感染のヒトへの病原性の解明は特に重要である。これらの非臨床試験によって臨床使用に向けた異種移植片の品質管理のための適切なスクリーニング検査法を定めなければならない。

なお、ブタについて、スクリーニング検査法を定める際に現時点で考慮しなければならない病原体を別添1に掲げるので、参照すること。ただし、検査を省略する場合は、省略できる科学的な根拠に基づかなければならない。

4. 3. 2 検査法の見直し

異種移植チームは、スクリーニング方法の適切さに対して責任を有することから、動物集団又はコロニー、個々のドナー動物及び異種移植片における既知の感染性病原体の検査法は、ドナー動物種と臨床での使用法に合わせて確立され、感染症の知識の進歩に合わせて随時更新しなければならない。

4. 3. 3 採用前の検査方法の評価

動物集団又はコロニー、個々のドナー動物及び異種移植片の感染性病原体検出