

患者の割合は、79.6%、81.6%、75%とほぼ同等であったが(図12)、フォローアップ期間では、12歳まで(満1歳、6歳、12歳までの合計)が、それぞれ19名(48.7%)、23名(37.1%)、7名(25.9%)と不妊期間が短いほどフォローアップ期間も短くなる傾向にあった(図13)。

#### D. 考察

今回のアンケートでは、不妊治療患者において体外受精出生児の長期予後に関心が強いことがわかった。約8割の患者がフォローアップを必要と考えており、調査期間については6歳までおよび12歳まで(小学校入学時～卒業時)、20歳まで(成人)の2つのピークがあるようである。おそらく学童期に関しては、先天奇形や、精神発達遅延、小児癌などの発症についての関心が強いと考えられるが、学童期までの追跡調査においては、それらの発症率は自然妊娠で出生した児との比較では相対リスクに差がない事が報告されている。また成人するまでという意見の中には、生殖補助医療による出生児であることの本人への告知をふまえ、また親としての責任から開放される時期であり、児の精神的自律を求め、その後のフォローアップは本人の判断を尊重するという意見があっ

た。また一生という意見も次いで多く、おそらく治療が妊孕性や癌などの疾患にどのような影響を与えるのか関心があると思われる。

治療歴別に内容を検討すると、ARTに関心のある患者ほど長いフォローアップ期間を必要と考えている傾向があった。続発性不妊症ですでに生児のいる患者や、ARTを受ける事に否定的な考えの患者では、やはり関心は低い傾向があり、フォローアップ期間についても小学校卒業まで程度の短い期間を考えている事がわかった。また患者年齢はフォローアップ期間への関心に影響はない様だが、むしろ不妊期間が長期化するほど児の長期予後への関心は高くなる傾向が見られた。長期の不妊であり、ARTを考えている患者では、ART出生児の予後はより関心の高いものとなる事が明らかとなった。

また協力施設は神奈川県大和市の不妊治療クリニックであったが、当院での結果と比較してみても、地域・施設による意見の偏りは無いものと考えられる。

#### E. 結論

今後生殖補助医療により出生した児の人口は益々増加の一途をたどることになると考えられる。今回その主たる対象である不

妊患者を対象に行ったアンケートでは、長期予後に関する関心は非常に高いものの、患者の置かれている状況によってフォローアップ期間に関しての意見にばらつきがあることが分かった。今後長期のフォローアップを考えた場合は、実際フォローアップの診察をする小児科、一般内科などの専門的な意見も取り入れて考えていく必要があると考えられる。

少なくとも今回のアンケートからは、調査時期を小学校入学時・中学校入学時・成人時に設定する事で患者の意見を反映できると考えられ、昨年度までに構築した登録システムとリンクさせて長期予後をとらえていくことが必要である。

#### F. 文献

- (1) DeBaun MR, Niemit EL, Feinberg AP. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 156-160
- (2) Maher ER, Afnan M, Barratt CL. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: epigenetics,

imprinting, ART and icebergs? *Hum Reprod* 2003; 18: 2508-2511

(3) Fiona Bruinsma, Alison Venn, Paul Lancaster, Andrew Speirs, David Healy. Incidence of cancer in children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2000; 15: 604-607

(4) Bengt Källén, Orvar Finnström, Karl-Gösta Nygren, Petra Otterblad Olausson, In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk. *Ferti Steril* 2005; 84: 605-610

(5) Helem Klip, Curt W. Burger, Jan de Kraker, Flora E. van Leeuwen, Risk of cancer in the offspring of women who underwent ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod* 2001; 16: 2451-2458

#### G. 健康危険情報

なし

#### H. 研究発表

なし

#### I. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1

生殖補助医療で出生した児の予後調査に関するアンケート

現在、生殖補助医療（体外受精・顕微授精・凍結胚を用いた治療など）で、多くの方が妊娠され分娩に至っています。しかし、出生された児の予後調査は、出生一ヶ月までの予後調査となっており、出生児の長期予後はいまだはっきりしていません。そこで日本産科婦人科学会や国では、今後生殖補助医療で出生した児の長期予後調査し、フォローアップの体制の構築に反映させようと考えています。

そこで今回、当科にて不妊治療を受けている方に生殖補助医療で出生した児の長期予後調査に対するご意見を伺い、今後の調査用紙作成に活かしたいと考えていますので、ご協力、宜しくお願いします。

質問

記入日：2007年 月 日

1. 貴方年齢（ ）
2. 妊娠回数（ ）、分娩回数（ ）、
3. 現在の生児数（ ）
4. 結婚からの年月：（ ）年（ ）ヶ月
5. 不妊期間（児を望んでから現在までの期間）：（ ）年（ ）ヶ月
6. 体外受精・顕微授精の治療に関して。（一つ選択し○で囲んでください。）
  - a. 体外受精・顕微授精を受けた
  - b. まだ、体外受精・顕微授精を受けていないが、必要ならば受ける希望がある。
  - c. 体外受精・顕微授精の治療を受ける希望は無い。
  - d. まだ、考えていない。
7. 生殖補助医療で出生した児のフォローアップは必要だと考えますか？（一つ選択し○で囲んでください。）
  - a. 必要である
  - b. 必要でない
  - c. わからない
8. 必要であると答えた方にお伺いします。  
 生殖補助医療で出生した児のフォローアップは約何歳ぐらいまで行うとよいと思いますか？（一つ選択し○で囲んでください。）
  - a. 満1歳まで
  - b. 満6歳まで
  - c. 満12歳まで
  - d. 満15歳まで
  - e. 満20歳まで
  - f. 一生
  - g. わからない

図 2

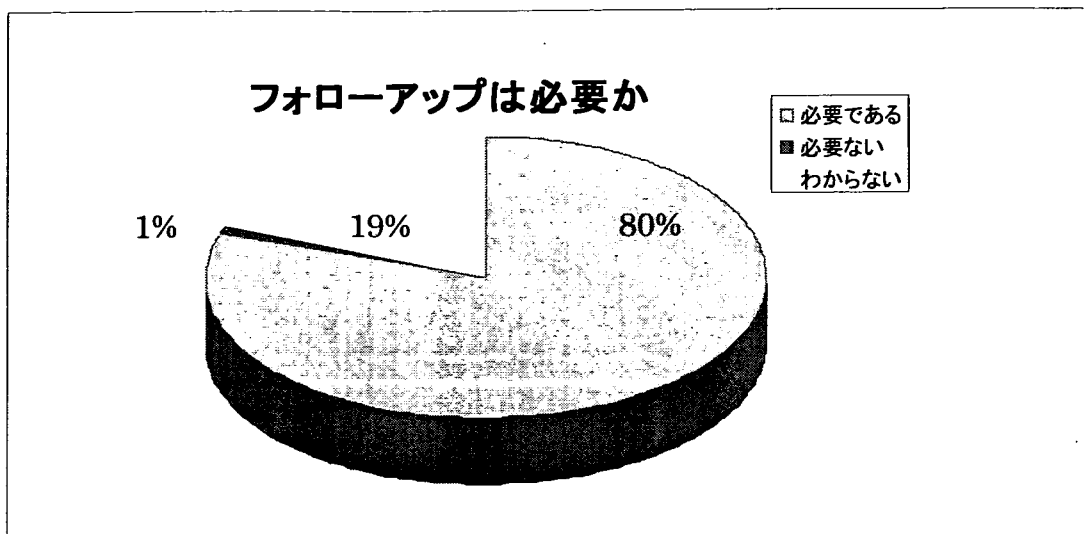


図 3

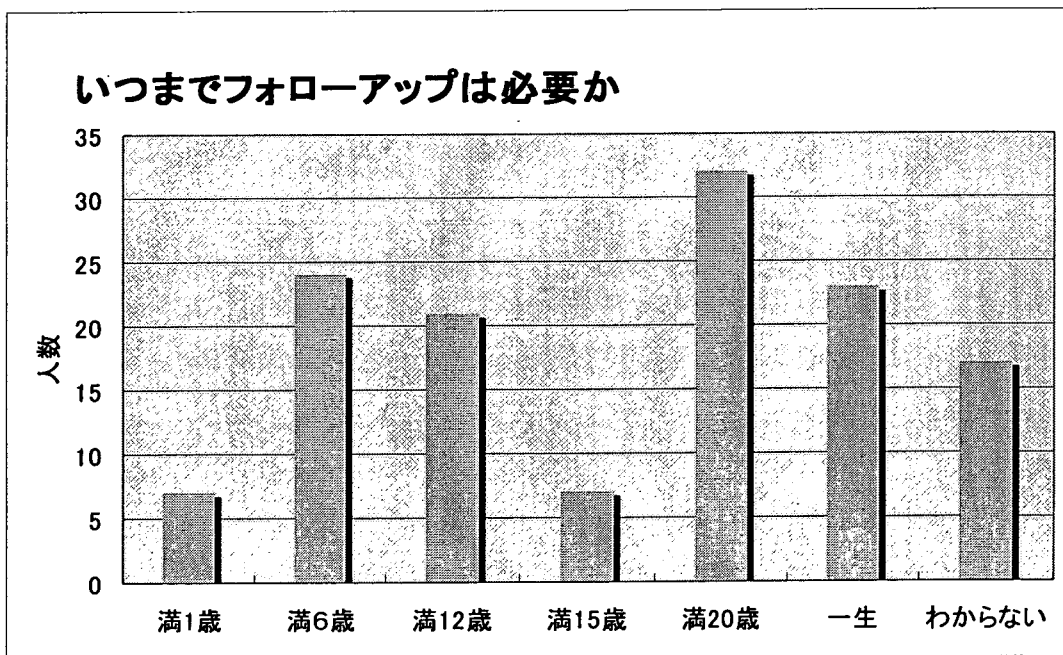


図 4

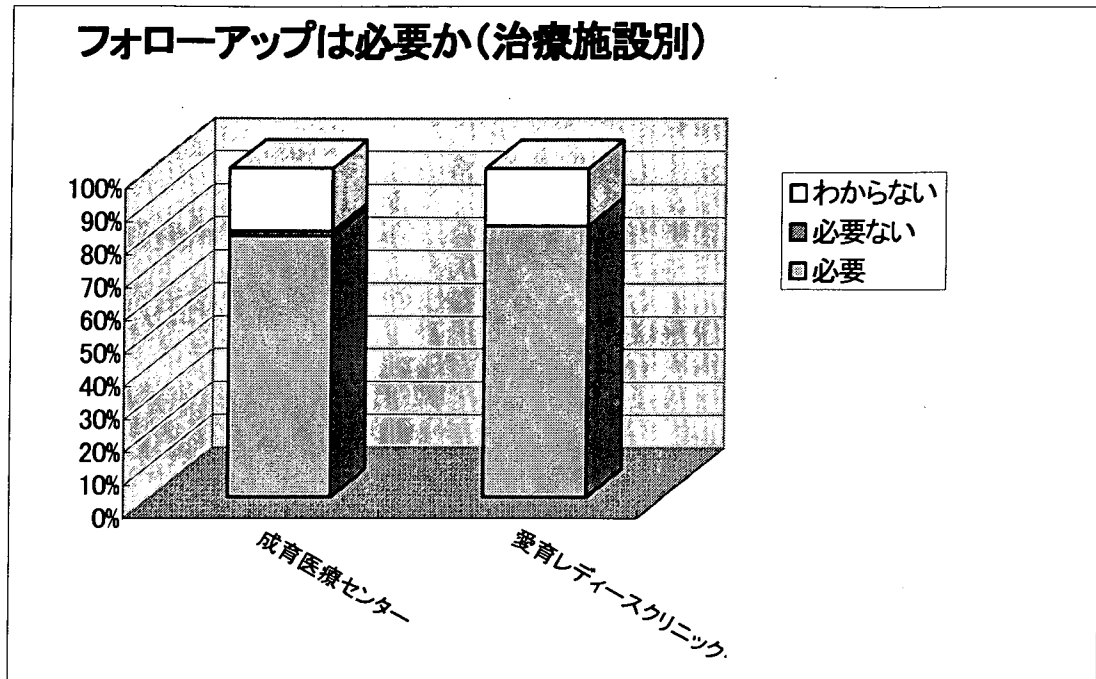


図 5

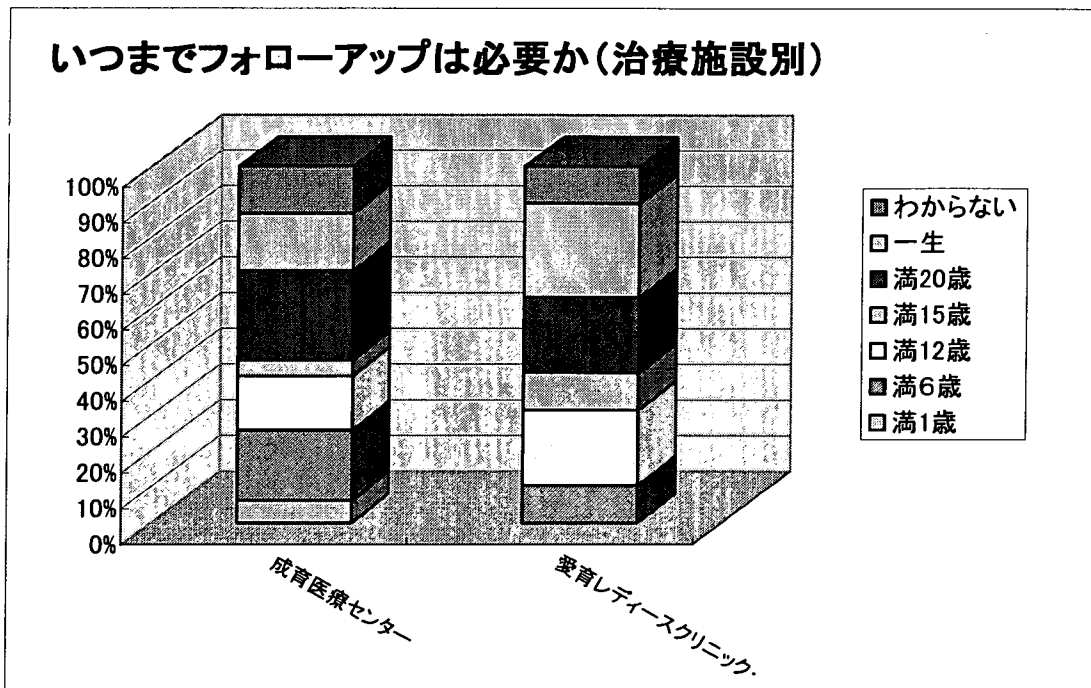


図 6

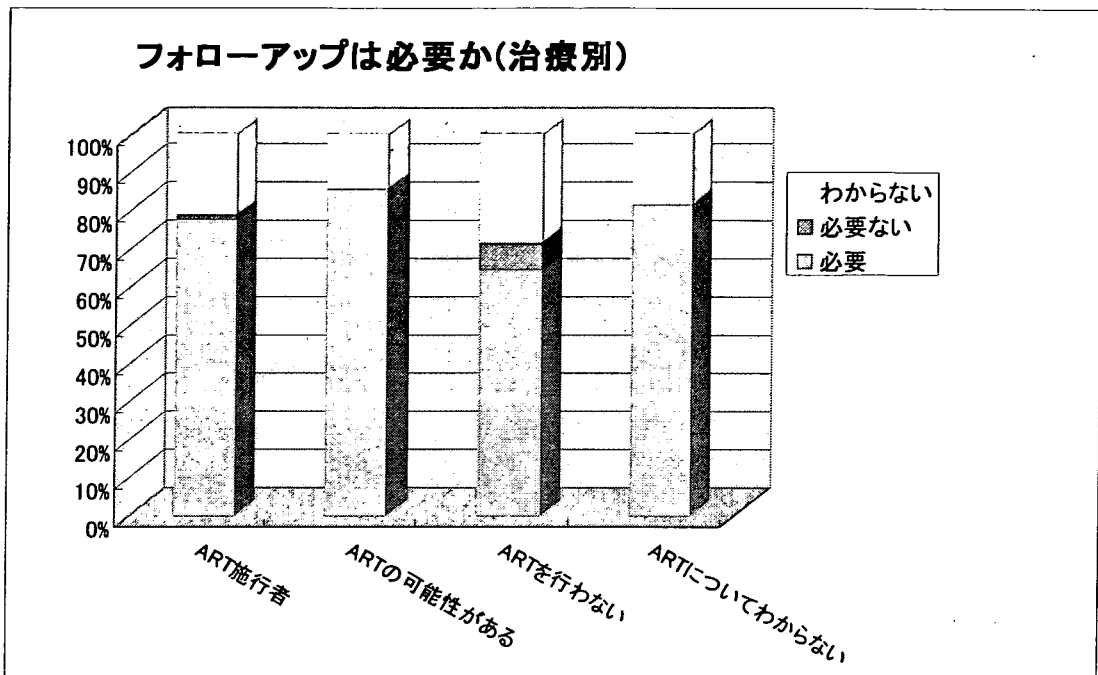


図 7

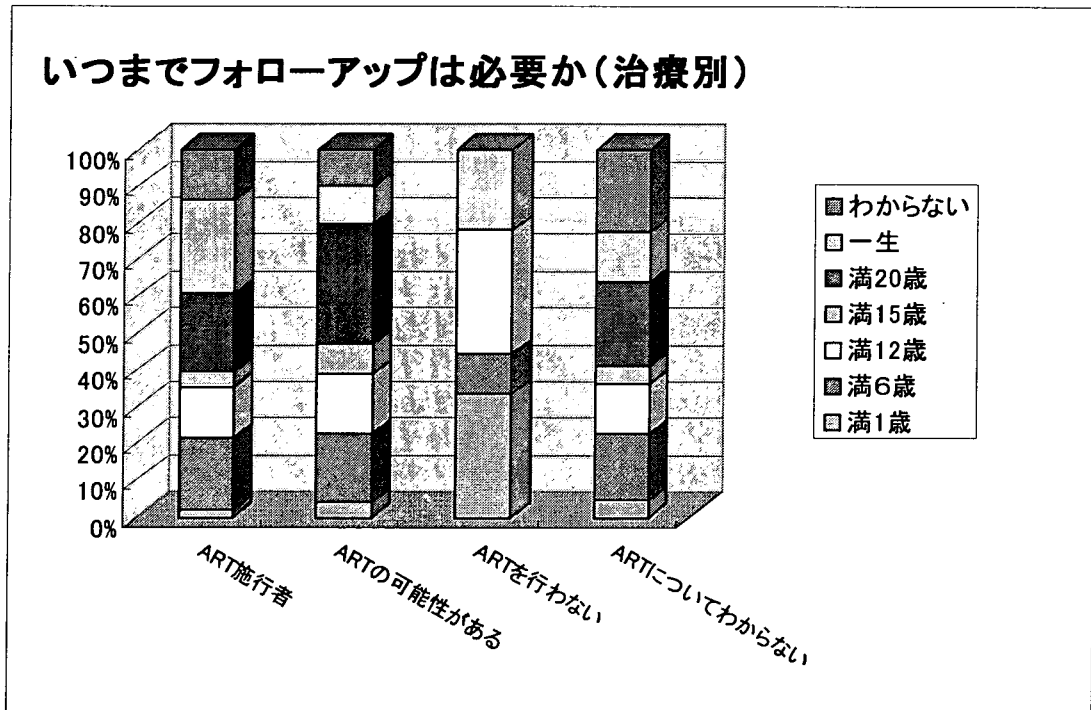


図 8

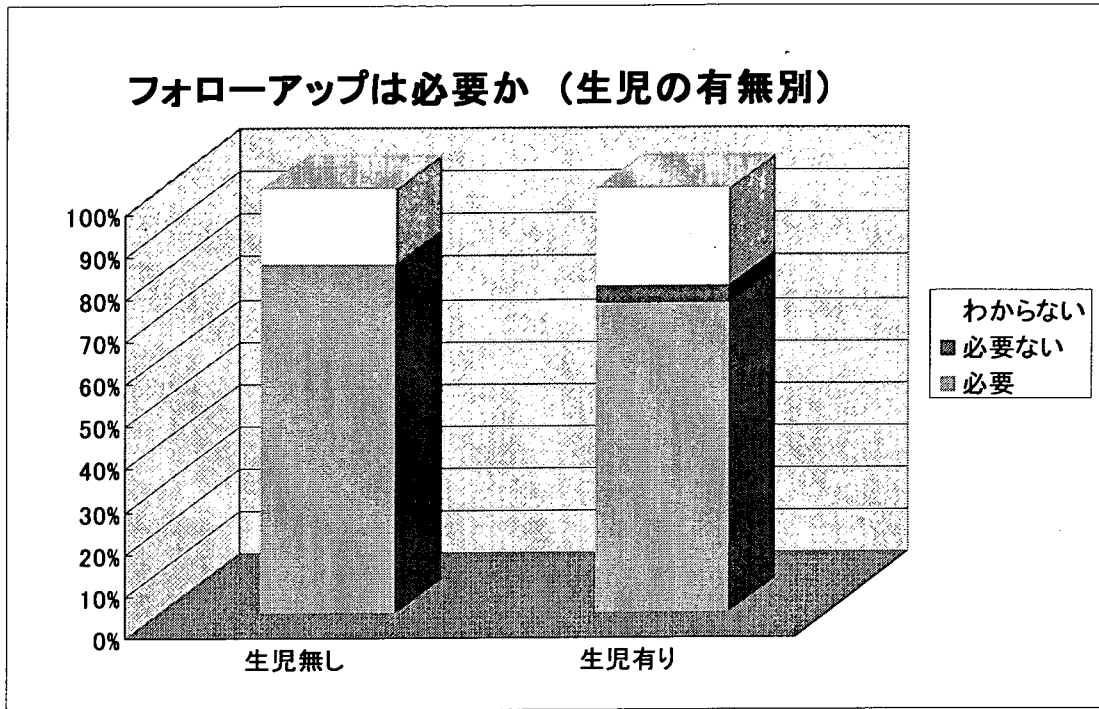


図 9

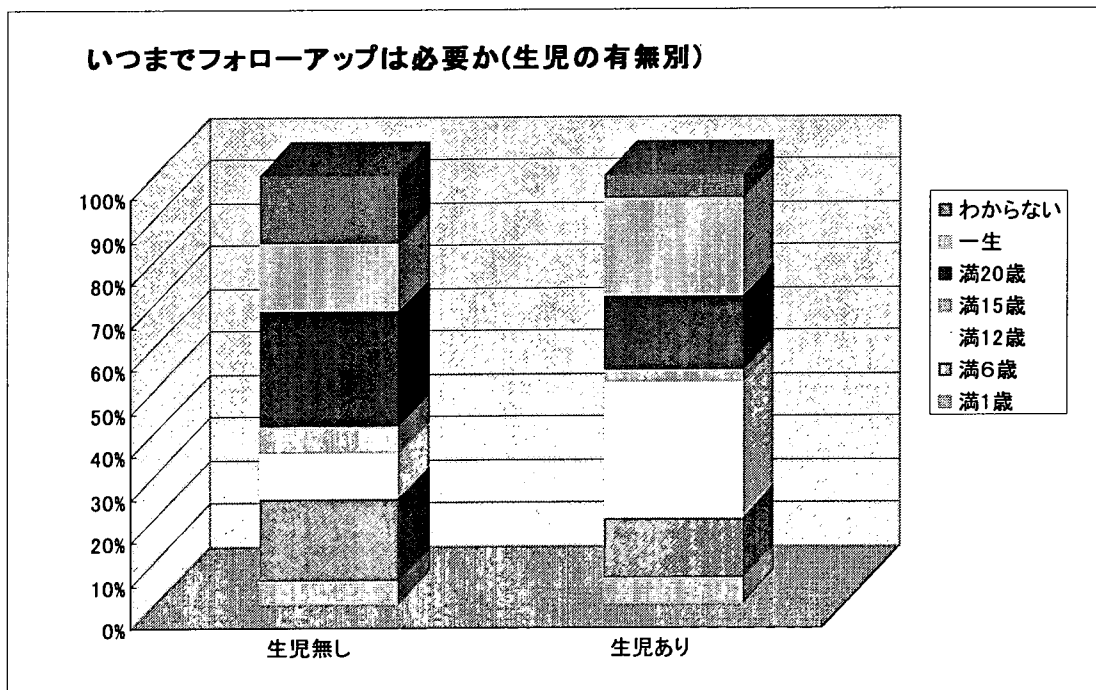


図 10

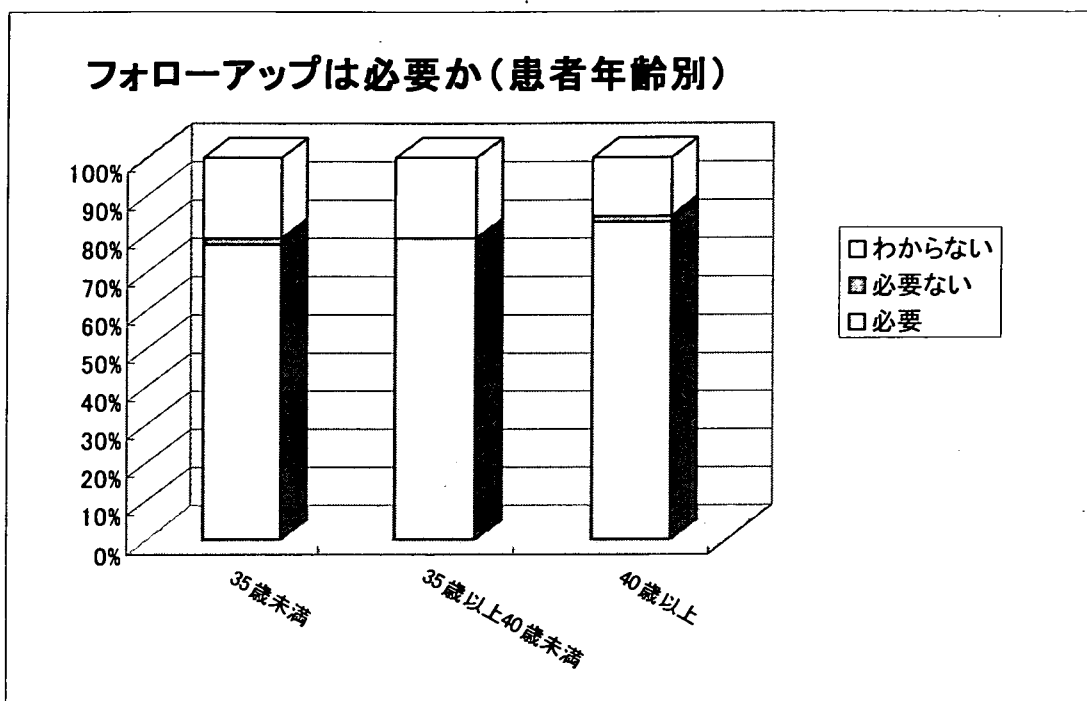


図 11

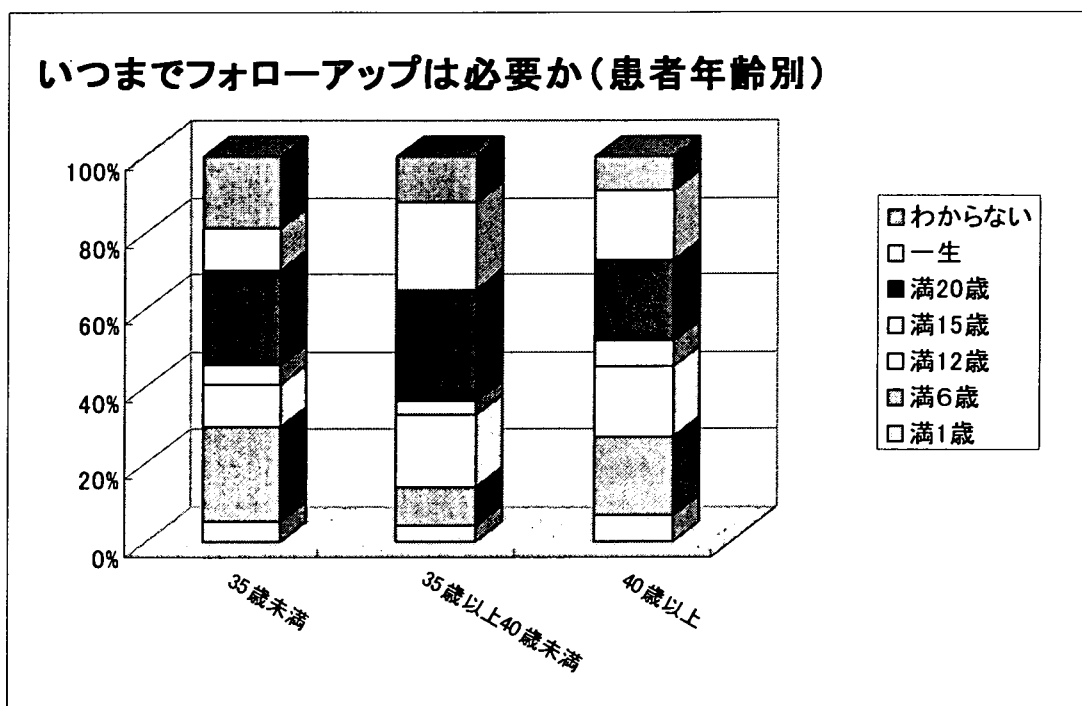




図 12

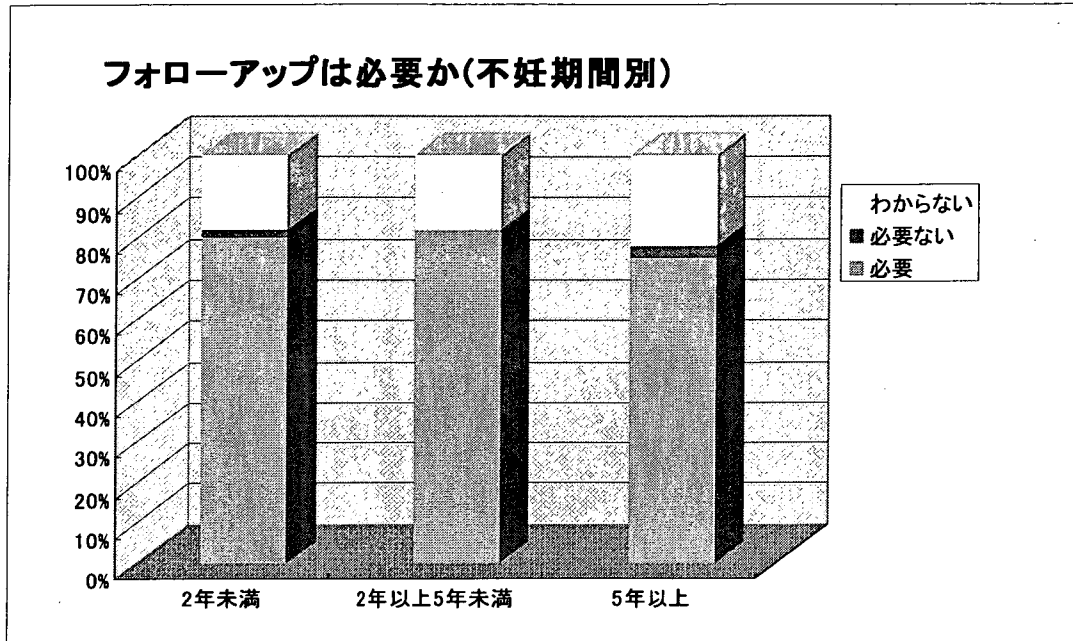
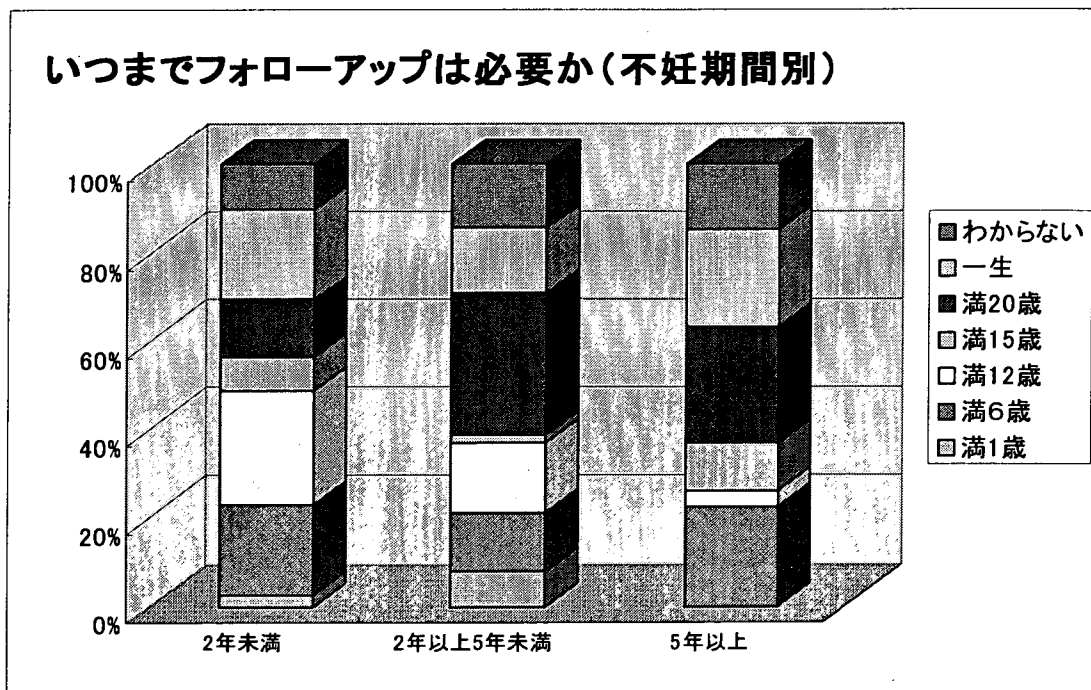


図 13



厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
分担研究報告書

生殖補助医療の医療技術の標準化、安全性の確保と生殖補助医療により生まれた児の長期予後の検証に関する研究

生殖補助医療由来児の発育・発達に関する研究：  
シルバーラッセル症候群発症児における遺伝学的検討

分担研究者 緒方 勤 国立成育医療センター研究所 小児思春期発育研究部 部長

研究要旨

生殖補助医療により出生した Silver-Russell 症候群患者 2 例において、PEG1/MEST-DMR の部分的過剰メチル化と H19-DMR の低メチル化が同定された。この成績は、生殖補助医療がインプリンティング異常を介して成長障害や先天奇形発症を招くことを示唆するもので、今後の研究の契機となる。

A. 研究目的

近年、生殖補助医療により出生した児において、低出生体重や先天奇形の発症率が高いこと、および、インプリンティング異常疾患を招くメチル化異常の発症率が有意に高いことが報告され、大きな問題となっている。また、発達障害のリスクも危惧されている。これらを明らかにするためには、生殖補助医療由来児の発育・発達に関する研究が必須である。

本年度は、この第一歩として、成長障害を招くインプリンティング疾患の代表であるシルバーラッセル症候群を有する患者から生殖補助医療により出生した患者を同定し、それらの患者において、現在シルバーラッセル症候群の原因として判明している第 7 染色体上のインプリンティング遺伝子

PEG1/MEST と第 11 染色体上インプリンティング遺伝子 IGF2-H19 の発現パターンを支配するメチル化可変領域 (DMR: differentially methylated region) のメチル化パターンを解析した。シルバーラッセル症候群では、PEG1/MEST-DMR の過剰メチル化と H19-DMR の低メチル化が発症原因として知られている。

B. 研究方法

対象

SRS と診断された 65 例から詳細な病歴聴取により生殖補助医療をうけたことが判明した 2 例である。症例 1 は、生殖補助医療により双胎第 2 子として出生した SRS 女児である。双胎第 1 子の女児は正常である。両親の生殖補助医療の

原因は不明で、10 年間妊娠しなかったために *in vitro fertilization* を受けた。症例 2 は、乏精子症のために ICSI が行われ、双胎第 2 子として出生した SRS 男児である。双胎第 1 子の女児は正常である。

メチル化解析

末梢白血球からゲノム DNA を採取し、bisulphite 処理を行なった。DMR 上の CpG islands の cytosine 残基は、親由来により発現アリルでは非メチル化、非発現アリルではメチル化されている。そして、bisulphite 処理により非メチル化 cytosine 残基のみが uracil を経て thymine に変換されることから、bisulphite 処理によりメチル化 CpG と非メチル化 CpG を塩基配列として鑑別できる。その後、PEG1/MEST-DMR は直接シーケンスにより、H19-DMR は bisulfite -sequencing により解析した。

C. 研究結果

症例 1 では、PEG1/MEST 遺伝子の DMR において、父親に軽度の過剰メチル化 (4/31) が児にやや高度の過剰メチル化 (8/31) が認められた (図 1)。症例 2 では、H19-DMR の低メチル化が認められた (図 2)。なお、上記以外の DMR にはメチル化異常正常表現型の症例 1、2 の双胎児のメチル化パターンには異常は見られなかった。

#### D. 考察

今回の結果は、生殖補助医療がインプリンティングのすく因子である可能性を示唆する。そして、現在までに知られている生殖補助医療に伴うメチル化異常が、卵の低メチル化とそれに伴う Beckwith-Wiedemann 症候群や Angelman 症候群など、過成長を呈する疾患において認められていることとことなり、精子におけるメチル化異常の存在が成長障害を有するシルバーラッセル症候群において同定されてことが注目される。

さらに、今回の成績は、不妊症自体がインプリンティング疾患発症に関連する可能性を示唆する。症例1では、父親において軽度のメチル化異常が存在し、症例2では乏精子症が存在した。さらに症例2では ISCI が行なわれており、これは、最近、乏精子症患者の精子においてさまざまな DMR のメチル化異常が存在することが明らかとされていることから、このような精子を受精させることが直接的にインプリンティング異常症発症を招く可能性が危惧される。

以上、本研究は、生殖補助医療が遺伝的安全性のリスクとなりうること、したがって、生殖

補助医療出生児のフォローアップが必須であることを示すものである。

#### E. 研究発表

##### 論文発表

1. Kagami M, Nagai T, Fukami M, Kazuki Yamazawa K, Ogata T. Silver-Russell syndrome in a girl born after *in vitro* fertilization: partial hypermethylation at the differentially methylated region of *PEG1/MEST*. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 24 (4): 131–136, 2007.
2. Yamazawa K, Kagami M, Ogawa M, Horikawa R, Ogata T. Placental hypoplasia in maternal uniparental disomy for chromosome. *American Journal of Medical Genetics A* (in press).
3. Kagami M, Sekita Y, Nishimura G, Irie M, Kato F, Okada M, Yamamori S, Kishimoto H, Nakayama M, Tanaka Y, Matsuoka K, Takahashi T, Noguchi M, Tanaka Y, Masumoto K, Utsunomiya T, Kouzan H, Komatsu Y, Ohashi H, Kurosawa K, Kosaki K, Ferguson-Smith AC, Ishino F, Ogata T. Deletions and epimutations affecting the human chromosome 14q32.2 imprinted region in individuals with paternal and maternal upd(14)-like phenotypes. *Nature Genetics* (in press).

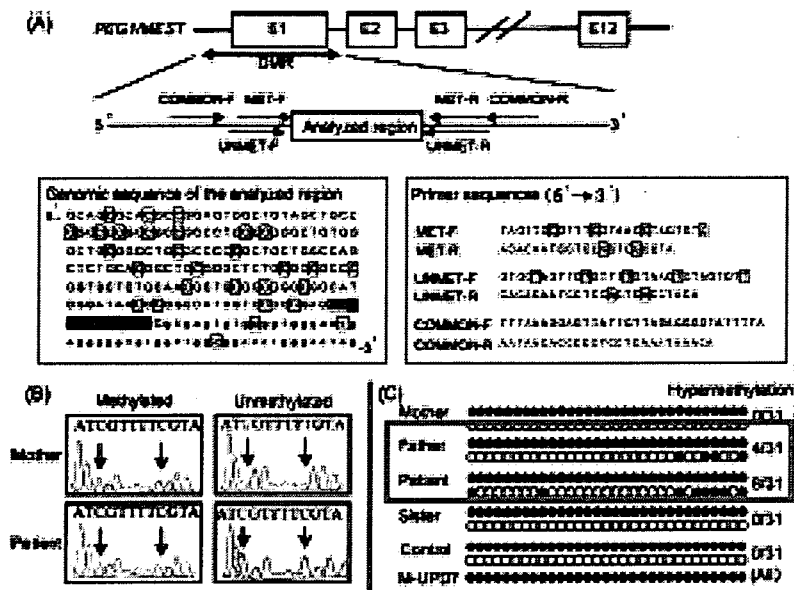


図1. 症例1における PEG1/MEST-DMR のメチル化解析. 父親において 4/31、児において 8/31 の過剰メチル化が認められる. 高度の低メチル化が認められる.

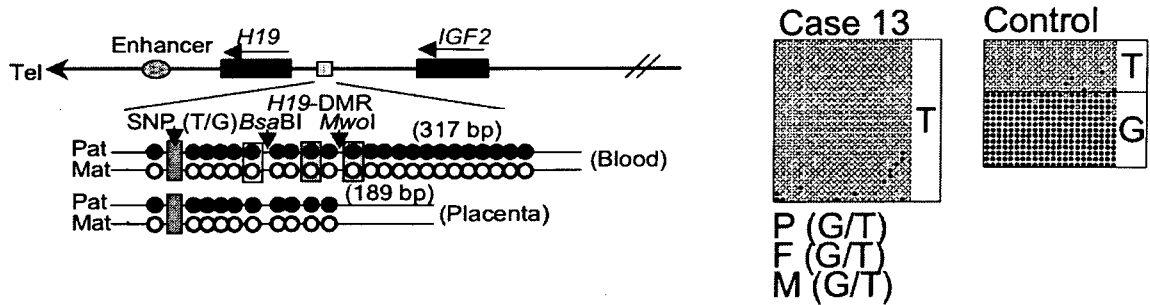


図2. 症例2における H19-DMR のメチル化解析. 高度の低メチル化が認められる.

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
分担研究報告書

生殖補助医療の医療技術の標準化、安全性の確保と生殖医療により生まれた児の長期予後の検証に関する研究  
ART の安全管理

分担研究者 久慈直昭 慶應義塾大学医学部産婦人科講師

研究要旨

2004年、EUは「ヒト組織および細胞の提供、採取、検査、加工、維持、保存、分配のための品質および安全性の基準設定に関する指針」（以下EU directive 2004、あるいは本指針）を欧州議会で採択した。本指針は、医療に用いるヒト組織・細胞などの品質をEU内で一定に保つことにより、EU内でのこれらの組織の流通を円滑にする目的で設定されたものであり、必ずしもARTの品質管理として採択されたものではないが、生殖細胞を含んだ指針であり、さらに採択された当初大きな論争がEU加盟各国からわき起こり、現在もこれをまだ批准していない国もあるなど発展途上の指針であることから、わが国が今後ARTの安全管理・品質管理のあり方を考える上で大きな参考となるとおもわれる。

そこで本研究では、このEU directive 2004とその改定版であるdirective 2006を解析するとともに、現在の欧州でのこの指針の普及状況を調査し、今後わが国のART体系に本指針のような管理体制を適用する際に注意すべき点を、この指針採択とともに起こっている問題・議論とともに検討することを試みた。

指針本文に対しては、否定的意見はほとんどなく、提供者・受容者情報の機密保持、品質管理にかかわる情報開示と有害事象の迅速な報告、管理責任、記録保持などを規定した本指針の趣旨は、医療者にも受け入れられるものであることを示している。しかし技術的な規定、とくに空気清浄度（培養室内でgrade Aをもとめる）の規定に関しては、現時点でこのような空気清浄度grade Aの培養室をすべてのART施設に準備することは非現実的であり、むしろgrade D、通常の手術室レベルの清浄度を確実に確保すべきという意見があった。その理由のひとつは受精前の卵子が温度変化に敏感だからであり、grade Aの清浄度をたもつためlaminar-flowを用いる部屋では温度変化が卵子に与える有害作用が、非常に低い確率でおこる感染の危険より大きく、また培養液中のpH変化を最小に抑えるためにARTで頻繁に用いられる、新生児クベース型の卵・胚取り扱いチャンバーが、通常grade Aの清浄度でないことに注意しなければならない。ICSIの際にはlaminar-flowによるピペットの震動が操作自体を困難とする。その他、胚移植の際にも、温度変化を最小にするためには、移植する部屋へ培養皿を運んで胚移植チューブに装てんすることが行われるが、この移植室はgrade Aの清浄度ではない。

このような意見を考慮して、2006年版のEU directive<sup>1</sup>では、原則的に組織を扱う区域の清浄度はgrade Aが求められるが、特殊な場合で、その妥当性が文書で明らかにされるのであれば、例外を認めるとしている（説明文第5項）。

2007年にこのdirectiveを批准したデンマークでは、小規模ではあるが改装を含む培養体系の変更をした施設が相当数あるようであるが、現地での聞き取り調査の結果からは、大きな混乱や拒否反応はなく、おおむね良好にうけいれられている。

## A 研究目的・方法

生殖補助技術（以下 ART）は、挙児希望の患者の大多数が最終的に本技術を利用していると考えられ、また生まれてくる児もわが国全出生の1%以上を占めるようになってきたことから、総括的な品質管理・安全性確保はこれまで以上に必要性を増しているとともに、国民的にも関心が高い。しかし管理の実際をどのようにするかについては、日本産科婦人科学会の会告はあるものの、現時点では強制力のあるものではなく、実質的には各施設の自律的な品質管理に負うところが大きい。

2004年、EUは「ヒト組織および細胞の提供、採取、検査、加工、維持、保存、分配のための品質および安全性の基準設定に関する指針」（以下 EU directive 2004、あるいは本指針）を欧州議会で採択した。本指針は、医療に用いるヒト組織・細胞などの品質をEU内で一定に保つことにより、EU内でのこれらの組織の流通を円滑にする目的で設定されたものであり、必ずしもARTの品質管理として採択されたものではない。しかし、第一にこれが生殖細胞を含んだ指針であること、第二に採択された当初大きな論争がEU加盟各国からわき起こり、現在でもこれを批准していない国があるなど発展途上の指針であることから、わが国がARTの安全管理・品質管理のあり方を考える上で大きな参考となるとおもわれる。

そこで本研究では、このEU directive 2004を紹介するとともに、現在の欧州での状況を調査し、今後わが国のART体系に本指針のような管理体制を適用する際に注意すべき点を、この指針採択とともに起こっている問題・議論とともに検討した。

## B 研究結果・考察

### 1) EU directive (添付資料 1)

EU directiveは、特に再生医療に用いられる（たとえば脳硬膜や心臓弁などの

移植組織の品質および安全管理基準をEU内で統一して規定しようとする指針である。これらの組織のEU内での流通を円滑にするとともに、他の国・地域より高い安全基準を設定してこれらの組織を介した感染性疾患の伝播を防ぎ、万一そのような事象が起こったときに一定のルールをもって原因解明とその後の対策が立てられるように考案されている。

本文は説明条項、一般条項（目的、範囲、定義、実施）、加盟国当局の義務（ヒト組織および細胞採取の監督、認定・認可、査察、トレーサビリティ、輸出入に関する事項、登録・報告義務、有害事象の通知）、提供者の選択（提供の原則、同意、データ保護、選択）、品質及び安全性に関する規定（品質管理、責任者、職員、組織・細胞の受領、加工、保存、ラベリング・包装、分配、第三者機関への業務委託についての規定）、情報開示（情報のコード化、報告、罰則）、委員会との協議、などからなっている。

EU directiveには技術的要件（technical requirement）とよばれる付帯条項が別にあり、専門家のアドバイスを元に科学的なエビデンスに基づいた実際的な条件や手技を規定している。

### 2) EU directive に対する議論

指針本文に対しては、医療者からの否定的意見はほとんどなく、情報の機密化と情報開示、管理責任、記録保持などを規定した本指針の趣旨は、医療者にも受け入れられるものであることを示しているといえよう。

しかし技術的な規定、とくに空気清浄度（培養室内で grade A をもとめる）の規定に関しては、現時点でこのような空気清浄度 grade A の培養室をすべての ART 施設に準備することは非現実的であり、むしろ grade D、通常の手術室レベルの清浄度を確実に確保するべきという意見があった<sup>2</sup>。

その理由のひとつは受精前の卵子が温度変化に敏感だからであり、grade Aの清浄度をたもつため laminar-flowを用いる部屋では温度変化が卵子に与える有害作用が、非常に低い確率でおこる感染の危険より大きく、また培養液中の pH 変化を最小に抑えるために ART で頻繁に用いられる、新生児クベース型の卵・胚取り扱いチャンバーが、通常 grade A の清浄度でないことに注意しなければならない。ICSI の際には laminar-flow によるピペットの震動が操作自体を困難とする。その他、胚移植の際にも、温度変化を最小にするためには、移植する部屋へ培養皿を運んで胚移植チューブに装てんすることが行われるが、この移植室は grade A の清浄度ではない。

その他に、感染症についての考え方も、ART では通常の移植組織とは少し異なる考え方をすべきとしている。卵子や精子は、通常感染症を持たない、健康な男女から採取され、また組織に含まれる細胞の量としても、非常に少ないためにここから感染が起こる可能性は一般の移植組織に比べると格段に低い。たとえばこれを死体からの移植組織の採取と比較すれば、その差は歴然であろう。このことから精子・卵子・胚を解する水平感染は特殊な場合を除いてきわめてまれであると考えられ、上記の温度変化や培養液の pH 変化による有害作用のほうがはるかに大きい害を endproduct である子供におよぼすことになる。

さらに狂牛病などのプリオン病に対しては、移植組織を作成したり、取り扱う施設の品質管理によって水平感染を予防する有効な方策がない。そのため、この疾患に対しては現時点ではその予防のために管理基準を設定するべきでないと考えられている。

### 3) 2006 年の改定

このような意見を考慮して、2006 年版の EU directive<sup>3</sup>では、原則的に組織を扱う区域の清浄度は grade A が求められるが、

特殊な場合で、その妥当性が文書で明らかにされるのであれば、例外を認めるとしている（たとえば説明文第 5 項）。

### 4) 現在の欧州各国の状況

Directive を各国に合うように調整して普及する努力をしているユトレヒト大学の Dr. Kastrop によれば、さまざまな例外措置をとることによってどの国にこの指針は適用可能だというのが、逆に考えれば

2007 年にこの directive を批准したデンマークでは、小規模ではあるが改装を含む培養体系の変更をした施設が相当数あるようであるが、オーフス大学および CRYOS 精子バンクでの聞き取り調査の結果からは、大きな混乱や拒否反応はでておらず、おおむね良好にうけいれられているようである。

### C 考察

ART で扱われる組織がほかの移植組織と異なる点があり、その取り扱いにおける品質管理が全く同一には扱えないことは確かである。卵子や精子を取り扱う目的が、不妊症治療、すなわち健全な子どもを夫婦に授けることであるために、移植組織や薬剤製造の際の品質管理と異なって、環境に敏感な細胞を扱うことに由来する特殊性を考慮しなければならない。ただ、ART においても品質管理・安全管理とその不断の改善努力が必要であることもまた、間違いがない<sup>4</sup>。

EU directive は欧州共同体内で ART の品質を一定にし、共同体の住民がどこでも治療を受けたり、あるいは提供精子・提供卵子を用いた治療を受けることができることを目的として考案されている。同様に我が国で今後望まれるべき ART の管理体制も、患者が日本中どこでも治療を受けても最低限の品質が保証されており、かつどのように品質管理がなされているのかを患者、そして一般社会に情報公開する手段があり、また有害な事象が発生した時に直ちに管理当局が手段を講じることができるようなシ

ステムが必要である。

情報の機密化と開示、管理責任、記録保持を厳密に定めた EU directive とその成立に係わる議論、そしてその現在の普及

状況の検討は、わが国の ART 品質管理体系を考察する上で貴重な情報となると考えられ、directive の影響について、継続的に調査・解析をすべきであると考えられた。

#### D 引用文献

1) Commission directive 2006/86/EC of 24 October 2006. Implementing Directive 2004/23/EC of the European parliament and of the council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Official Journal of the European Union 2006;L294/32.

2) Mortimer D. A critical Assessment of the impact of the European Union Tissues and Cell Directive (2004) on laboratory practices in assisted conception. RBM Online 2005;11:162-176

3) Commission directive 2006/86/EC of 24 October 2006. Implementing Directive 2004/23/EC of the European parliament and of the council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Official Journal of the European Union 2006;L294/32.

4) Saunders D, Pope A. Response to article- 'A critical Assessment of the impact of the European Union Tissues and Cell Directive (2004) on laboratory

practices in assisted conception' by David Mortimer. RBM Online 2005;11:407-408

#### E 研究発表

なし



## 第1章

### 一般条項

#### 第1条

##### 目的

本指針は、ヒトの健康を高い安全性のもとに保護するため、人体に適用するヒト組織及び細胞の品質及び安全性基準を規定するものである。

#### 第2条

##### 範囲

1. 本指針は、ヒトに適用するヒト組織及び細胞並びにヒトに適用するヒト組織及び細胞由来製品の提供、作成、検査、処理、保存、貯蔵、輸送に対し適用される。ただしこれ以外の指針で扱われる製品に関しては、本指針は提供、作成、検査についてのみ適用される。
2. 本指針は下記項目には適用されない。

(a) 同一外科的手技内で自己移植片として（同一患者に）用いる組織及び細胞

(b) 指針 2002/98/EC で規定する血液及び血液成分

(c) 臓器、又は人体内で臓器全体と同様の目的で用いられる機能を有する臓器の一部

#### 第3条

##### 定義

本指針中では、以下のように定義する。

(a) 「細胞 (cells)」；結合組織が付着していない、個々のヒト細胞又はヒト細胞の集合。

(b) 「組織 (tissue)」；細胞により構成される人体部分。

(c) 「提供者 (donor)」；上記ヒト細胞又は組織が由来する人体で、生死にかかわらない。

(d) 「提供 (donation)」；治療のため人体に移植する目的でヒト組織又は細胞を提供すること。

(e) 「臓器 (organ)」；自律性をもち、人体のなかである生理的機能を遂行するために必要な構造、栄養血管、そして大きさをもつ、異なる組織からなるヒトの身体の一部。

(f) 「作成 (procurement)」；ヒト組織又は細胞を移植可能な状態にすること。

(g) 「加工 (processing)」；移植までに行われる採取または切り出し・調製、保存、容器に入れること（包装）などすべての工程。

(h) 「保存処理 (preservation)」；細胞又は組織の生物学的又は生理的劣化を防いだり、遅らせるためにおこなわれる薬剤の使用、温度など環境条件の変更、その他の方法。

(i) 「検疫期間 (quarantine)」；採取された組織又は細胞、あるいは物理的に又はその他の有効な手段により分離された組織が、（感染症のチェックなどがすんで）移植可能と決定されるまでの状態。

(j) 「貯蔵 (storage)」；製品を適切に調節され

た状態で輸送まで保存することを意味する。

- (k) 「輸送 (distribution)」; ヒトへの適用を予定している組織又は細胞の運搬及び配送を意味する。
- (l) 「人体への適用 (human application)」; 受容者の身体表面あるいは内部、または体外で移植細胞をもちいること。
- (m) 「重篤な有害事象 (serious adverse event)」; 移植組織及び細胞の作成、検査、処理、貯蔵、輸送に関連し、それにより感染性疾患がうつったり、患者に死亡あるいはそれに近い状態や、身体又は生活が不自由な状況になる、長期入院・長期罹病をもたらす予測不能な事象。
- (n) 「重篤な有害反応 (serious adverse reaction)」; 移植組織及び細胞の採取又はヒトへの適用に関連して、提供者又は受容者に生じる感染性疾患、死亡あるいは生命を脅かすような疾病、身体又は生活が不自由な状況になる、長期入院・長期罹病をもたらす予測不能な反応。
- (o) 「組織提供機関 (tissue establishment)」; ヒト組織及び細胞の処理、保存、貯蔵、輸送業務を行う組織バンク、病院、その他の機関。組織及び細胞の作成・検査を担当することもある。
- (p) 「同種移植 (allogenic use)」; ある人から摘出し、別の人に細胞又は組織を適用すること。
- (q) 「自己移植 (autologous use)」; 同一人で摘出および適用する細胞又は組織。

#### 第4条

#### 実施

- 1.各加盟国は、本指針要項実施の責任を負う所轄官庁を指定するものとする。
- 2.本指針は、条約の規定を遵守する限り、加盟国がさらに厳格な保護措置を維持・導入することを妨げるものではない。特に加盟国は、条約の条件に合致する限り、高度の健康保護のため、ヒト移植組織及び細胞の輸入禁止又は制限を含む、自発的な無報酬の提供に関する要項を導入することができる。
- 3.本指針は、特定源からの特定のヒト組織及び細胞の提供、作成、検査、処理、保存、貯蔵、輸送、使用を禁止する各加盟国の決定に対し(同様のヒト組織及び細胞の輸入に関する決定も含む)、影響を与えるものではない。
- 4.欧州委員会は、本指針の対象となる業務実施においては、識別、調製、運営、モニタリング、監査、管理について欧州委員会及び受益者の相互の利益となる技術的及び/又は行政的援助、及び費用補助となる資源を有する。

## 第II章

### 加盟国当局の義務

#### 第5条

#### ヒト組織及び細胞作成の監督

- 1.各加盟国は、組織及び細胞の作成及び検査について、適切な研修を受け経験を有する者が実施し、上記を目的とし所轄官庁から認可を受けた条件下で実施されることを保証する。
- 2.所轄官庁は、組織及び細胞の作成が後述する第28条(b)(e)及び(f)で言及される要項に

準じて実施されることを保証するため、必要な措置を講じることとする。提供者に必要な検査は、所轄官庁から認定を受けた医療施設が実施する。

## 第6条

移植組織提供機関及び組織／細胞の調製工程の認定、指定、認可、免許

- 1.各加盟国は、ヒトに移植予定のヒト組織及び細胞の検査、処理、保存、貯蔵、輸送業務を実施する全ての組織提供機関が、上記業務を目的として所轄官庁から認定、指定、認可、免許を取得済みであることを保証する。
- 2.所轄官庁は、第28条(a)で言及する要項を組織提供機関が遵守していることを実証した後、当該組織提供機関に対し認定、指定、認可、免許を与え、当該機関が実施する業務及び適用される条件を示すものとする。所轄官庁は、当該組織提供機関が第28条(g)で言及する要項に準じて実施する組織及び細胞の調製工程を認可するものとする。第24条で言及するように、組織提供機関と第三者間の合意について本手順の枠組内で検討するものとする。
- 3.移植組織提供機関は、所轄官庁の文書による事前の承認なしには、その業務を大幅に変更しないものとする。
- 4.査察又は管理措置により組織提供機関又は組織／細胞の調製工程が本指針要項に準拠していないことがあきらかになった場合、所轄官庁は、当該機関又は工程の認定、指定、認可、免許を一時停止又は取り消すことができる。
- 5.第28条(i)項に述べられる一部の特定組織及び細胞については、所轄官庁との合意に

より、供給者が当該業務について認定、指定、認可、免許を取得済みの場合、受容者への緊急移植のため直接輸送することが可能である。

## 第7条

査察及び管理措置

- 1.各加盟国は、本指針の確実な遵守のため、所轄官庁に査察を実施させることによって、移植組織提供機関が適切な管理をしていることを保証する。
- 2.各加盟国は、ヒト組織及び細胞の作成についても適切な管理措置の実施を保証するものとする。
- 3.所轄官庁は、定期的に査察を計画し管理するものとする。査察の間隔は2年を超えてはならない。
- 4.上記査察及び管理措置は、所轄官庁を代表する職員が実施し、当該職員は下記権限を有するものとする。
  - (a)第24条で規定するように、移植組織提供機関及び第三者の施設を査察する。
  - (b)本指針に該当する組織提供機関及び第三者の施設内で実施される手順及び業務を評価、検証する。
  - (c)本指針に関連する文書又はその他の記録を検討する。
- 5.一貫した水準の処理能力及び実績を達成できるような、査察及び管理措置の条件、及び担当職員の研修及び資格認定に関するガイドラインを、第29条(2)で言及する手順に従って作成するものとする。
- 6.重篤な有害反応又は重篤な有害事象が認

められた場合、所轄官庁は、ただちに査察を計画し管理措置を実施するものとする。さらに、上記の場合、別の加盟国の所轄官庁から正当な要請を受けた場合にも、同様の査察を実施し管理措置を実施するものとする。

- 7.各加盟国は、他の加盟国又は欧州委員会の要請がある場合、本指針の要項に関して実施された査察及び管理措置の結果についての情報を提供するものとする。

## 第8条

### トレーサビリティ

- 1.各加盟国は、国内で作成、処理、貯蔵、輸送された全ての移植組織及び細胞について、提供者から受容者及びその逆方向に追跡可能であることを保証するものとする。このトレーサビリティは、これらの組織や細胞と接触する製品及び原材料に関係する全ての関連データに適応される。
- 2.各加盟国は、提供ごと、そして検体ごとに関連する各製品に独自のコードを割り当てる提供者識別システムの実施を保証する。
- 3.移植組織及び細胞は全て、第28条(f)及び(h)で言及する情報との関連付けが可能な情報又は参照事項を記載したラベルで識別されなければならない。
- 4.移植組織提供機関は、全段階においてトレーサビリティの確保に必要なデータを、臨床で使用後最低30年間保管する。データ保管は電子的形態でもよい。
- 5.移植組織及び細胞、また組織及び細胞と接触しその品質及び安全性に影響を及ぼす製品及び材料に関するトレーサビリティの要件は、第29条(2)で言及する手順に従い欧州委員会が定めるものとする。

- 6.欧州共同体レベルでのトレーサビリティを保証する手順は、第29条(2)で言及する手順に従い欧州委員会が定めるものとする。

## 第9条

### ヒト組織及び細胞の輸出入

- 1.各加盟国は、第三国からの組織及び細胞の輸入が全て、上記業務を目的として認定、指定、認可、免許を得た組織提供機関により実施され、輸入される組織及び細胞は第8条で言及する手順に従い提供者から受容者及びその逆方向に追跡可能であることを保証するために必要な措置を全てとるものとする。各加盟国、及び上記輸入物を第三国から受領する移植組織提供機関は、当該輸入物が本指針に規定する品質及び安全性基準を満たすことを保証するものとする。
- 2.各加盟国は、第三国への組織及び細胞の輸出が全て、上記業務を目的として認定、指定、認可、免許を得た組織提供機関により実施されることを保証するため、必要な措置を全てとるものとする。同様の輸出物を第三国に発送する加盟国は、輸出物が本指針要項に準拠することを保証するものとする。
3. (a)第6条(5)で言及した組織及び細胞の輸出入について、所轄官庁が直接認可することがある。  
(b)緊急の場合、特定の組織及び細胞の輸出入について、所轄官庁が直接認可することがある。  
(c)所轄官庁は、(a)及び(b)号で言及した組織及び細胞の輸出入が、本指針に規定する品質及び安全性基準に達