

う必要がある。

- ③ 異種血清及び異種もしくは同種の血清に由来する成分については、細胞活性化又は増殖等の加工に必須でなければ使用しないこと。特に繰り返して使用する可能性のある製品では可能な限り使用を避けるよう検討すること。血清等の使用が避けられない場合には、以下の点を考慮し、血清等からの細菌、真菌、ウイルス及び異常プリオン等の混入・伝播を防止するとともに、最終製品から可能な限り除去するよう処理方法等を検討すること。
  - ア 血清等の由来を明確にすること。
  - イ 牛海綿状脳症発生地域からの血清を極力避ける等感染症リスクの低減に努めること。
  - ウ 由来動物種に特異的なウイルスやマイコプラズマに関する適切な否定試験を行い、ウイルス等に汚染されていないことを確認した上で使用すること。
  - エ 細胞の活性化、増殖に影響を与えない範囲で細菌、真菌及びウイルス等に対する適切な不活化処理及び除去処理を行う。例えば、潜在的なウイルス混入の危険性を避けるために、必要に応じて加熱処理、フィルター処理、放射線処理又は紫外線処理等を組み合わせて行うこと。
  - オ 培養細胞でのウイルス感染のモニター、患者レベルでのウイルス性疾患の発症に対するモニター及び異種血清成分に対する抗体産生等の調査のために、使用した血清の一部を保管すること。
- ④ 抗生物質の使用は極力避けるべきである。ただし製造初期の工程において抗生物質の使用が不可欠と考えられる場合には、その後の工程で可能な限り漸減を図るほか、その科学的理由、最終製品での推定残存量、患者に及ぼす影響などの面から妥当性を説明すること。また、用いる抗生物質に過敏症の既往歴のある患者の場合には、本治療を適応すべきではない。なお、抗生物質を使用する場合でも十分に除去されることが立証される場合には、その使用を妨げるものではない。
- ⑤ 成長因子を用いる場合には、細胞培養特性の再現性を保証するために、例えば純度及び力価に関する規格を設定する等適切な品質管理法を示すこと。
- ⑥ 最終製品に含有している可能性のある培地成分や操作のために用いられたその他の成分等については、生体に悪影響を及ぼさないものを選択すること。
- ⑦ フィーダー細胞として異種動物由来の細胞を用いる場合には、異種動物由来の感染症のリスクの観点から安全性を確保すること。

## (2) 非細胞・組織成分と組み合わせる場合

### ① 細胞・組織以外の原材料の品質及び安全性について

細胞・組織とともに最終製品の一部を構成する細胞・組織以外の原材料（マトリックス、医療材料、スキャフォールド、支持膜、ファイバー及びビーズ等）がある場合には、その品質及び安全性に関する知見について明らかにすること。

当該原材料の種類と特性、最終製品における形態・機能及び想定される臨床適応の観点から見た品質、安全性及び有効性評価との関連を勘案して、適切な情報を提供すること。生体吸収性材料を用いる場合には、分解生成物に関して必要な

試験を実施すること。

なお、必要な試験等については、平成15年2月13日付け医薬審発第0213001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的試験の基本的考え方について」等を参照し、試験結果及び当該原材料を使用することの妥当性を示すこと。文献からの知見、情報を合理的に活用すること。

② 目的とする細胞・組織との相互作用について

細胞・組織との相互作用に関し、以下の事項について、確認方法及び確認結果を示すこと。

ア 非細胞・組織成分が、想定される臨床適応に必要な細胞・組織の機能、生育能力、活性及び安定性に悪影響を与えないこと。

イ 非細胞・組織成分との相互作用によって起こり得る、細胞の変異、形質転換及び脱分化等を考慮し、その影響を可能な範囲で評価すること。

ウ 細胞との相互作用によって、想定される臨床適応において非細胞・組織成分に期待される性質が損なわれないこと。

③ 細胞・組織と適用部位を隔離する目的で非細胞・組織成分を使用する場合

非細胞・組織成分を細胞・組織と適用部位を隔離する目的で使用する場合、下記の項目を参考に効果、安全性を確認すること。

ア 免疫隔離の程度

イ 細胞由来の目的生理活性物質の膜透過キネティクスと薬理効果

ウ 栄養成分及び排泄物の拡散

エ 非細胞・組織成分が適用部位周辺に及ぼす影響

(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合

細胞に遺伝子を導入する場合は、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。

① 目的遺伝子の構造、由来、入手方法、クローニング方法並びにセル・バンクの調製方法、管理方法及び更新方法等に関する情報

② 導入遺伝子の性質

③ 目的遺伝子産物の構造、生物活性及び性質

④ 遺伝子導入構成体を作製するために必要なすべての原材料、性質及び手順（遺伝子導入法並びに遺伝子導入用ベクターの由来、性質及び入手方法等）

⑤ 遺伝子導入構成体の構造や特性

⑥ ベクターや遺伝子導入構成体を作製するための細胞やウイルスのバンク化及びバンクの管理方法

遺伝子導入細胞の製造方法については、平成7年11月15日付け薬発第1062号厚生省薬務局長通知「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」（以下、「遺伝子治療用医薬品指針」という。）の別添「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」第2章等を参照すること。また、同通知の別記に準じて設定の妥当性等を明らかにすること。

なお、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する

法律(平成15年法律第97号)に基づき、「ヒトの細胞等」若しくは「分化する能力を有する、又は分化した細胞等であって、自然条件において個体に成育しないもの」以外の細胞、「ウイルス」及び「ウイロイド」に対して遺伝子工学的改変を加える場合には、別途手続きが必要となるので留意すること。

## 第2 製造工程

細胞・組織加工医薬品等の製造に当たっては、製造方法を明確にし、可能な範囲でその妥当性を以下の項目で検証し、品質の一定性を保持すること。

### 1 ロット構成の有無とロットの規定

製品がロットを構成するか否かを明らかにすること。ロットを構成する場合には、ロットの内容について規定しておくこと。

### 2 製造方法

原材料となる細胞・組織の受け入れから最終製品に至る製造の方法の概要を示すとともに、具体的な処理内容及び必要な工程管理、品質管理の内容を明らかにすること。

#### (1) 受入検査

原材料となる細胞・組織について、細胞・組織の種類や使用目的に応じて実施する受入のための試験検査の項目(例えば、目視検査、顕微鏡検査、採取収率、生存率、細胞・組織の特性解析及び微生物試験等)と各項目の判定基準を設定すること。確認申請段階にあっては、それまでに得られた試験検体での実測値を提示し、これらを踏まえた暫定値を示すこと。

#### (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。

#### (3) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等

原材料となる細胞・組織から製品を製造する初期の過程で行われる組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離及びそれらの洗浄等の方法を明らかにすること。特定細胞の単離を行う場合には、その確認方法を設定すること。

#### (4) 培養工程

製造工程中に培養工程が含まれる場合は、培地、培養条件、培養期間及び収率等を明らかにすること。

#### (5) 株化細胞の樹立と使用

株化細胞の樹立に当たっては、ドナーの遺伝的背景を理解したうえで樹立すること。樹立の方法を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。株化細胞の品質の均質性および安定性を保持するため、必要な特性解析要件(細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型など)を同定してその基準を設定するとともに、安定性を維持したまま増殖が可能な継代数を示すこと。

株化細胞に関しては、適切な動物モデル等を利用し、腫瘍形成及びがん化の可能

性について考察し、明らかにすること。

#### (6) 細胞のバンク化

細胞・組織加工医薬品等の製造のいずれかの過程で、細胞をバンク化する場合には、その理由、セル・バンクの作製方法及びセル・バンクの特性解析、保存・維持・管理方法・更新方法その他の各作業工程や試験に関する手順等について詳細を明らかにし、妥当性を示すこと。平成12年7月14日付け医薬審第873号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析について」等を参考とすること。

#### (7) 製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策

細胞・組織加工医薬品等の製造にあたっては、製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーションの防止が重要であり、工程管理における防止対策を明らかにすること。

### 3 加工した細胞の特性解析

加工した細胞について、加工に伴う変化を調べるために、例えば、形態学的特徴、増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、その他適切な遺伝型又は表現型の指標を解析するとともに、必要に応じて機能解析を行うこと。

また、培養期間の妥当性及び細胞の安定性を評価するために、予定の培養期間を超えて培養した細胞において目的外の変化がないことを示すこと。

### 4 最終製品の形態、包装

最終製品の形態、包装は、製品の品質を確保できるものでなければならない。

### 5 製造方法の恒常性

細胞・組織加工医薬品等の製造に当たっては、製造工程を通じて、個別に加工した製品の細胞数、細胞生存率並びに製品の使用目的及び適用方法等からみた特徴（表現型の適切な指標、遺伝型の適切な指標、機能特性及び目的とする細胞の含有率等）が製品（ロット）間で本質的に損なわれないことを、試験的検体を用いてあらかじめ評価しておくこと。

製造工程中の凍結保存期間や加工に伴う細胞培養の期間が長期に及ぶ場合には一定期間ごとに無菌試験を行うなど、無菌性が確保されることを確認すること。

### 6 製造方法の変更

開発途中に製造方法を変更した場合、変更前の製造方法による製品を用いて得た試験成績を確認申請又は承認申請に使用するときは、製造方法変更前後の製品の同等性及び同質性を示すこと。

## 第3 最終製品の品質管理

### 1 総論

細胞・組織加工医薬品等の品質管理全体の方策としては、最終製品の規格及び試

験方法の設定、個別患者への適用ごとの原材料の品質管理、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理のほか、中間製品の品質管理を適正に行うこと等が挙げられる。

最終製品の規格及び試験方法については、対象とする細胞・組織の種類及び性質、製造方法、各製品の使用目的や使用方法、安定性、利用可能な試験法等によって異なると考えられるため、取り扱う細胞・組織によってこれらの違いを十分に考慮して設定すること。また、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理法、中間製品の品質管理等との相互補完関係を考慮に入れて、全体として品質管理の目的が達成されるとの観点から、合理的に規格及び試験方法を設定し、その根拠を示すこと。なお、確認申請は、治験を実施する製品の品質として問題がないとみなせることを確認することを目的としている。したがって、無菌性やマイコプラズマの否定など必須なものを除き、治験後に臨床試験成績と品質の関係を論ずるために必要な品質特性については、やむを得ない場合は少数の試験的検体の実測値をもとにその変動をしかるべき範囲内に設定する暫定的な規格及び試験方法を設定することで差し支えない。ただし、規格及び試験方法を含む品質管理法は治験の進行とともに充実・整備を図ること。

## 2 最終製品の品質管理法

最終製品について、以下に示す一般的な品質管理項目及び試験を参考として、必要で適切な規格及び試験方法を設定し、その根拠を明らかにすること。

ロットを構成しない製品を製造する場合は個別製品ごとに、ロットを構成する製品を製造する場合には、通常、各個別製品ではなく各ロットが品質管理の対象となるので、これを踏まえてそれぞれ適切な規格、試験方法を設定すること。

### (1) 細胞数並びに生存率

得られた細胞の数と生存率は、最終製品又は必要に応じて適切な製造工程の製品で測定すること。なお、確認申請時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

### (2) 確認試験

目的とする細胞・組織の形態学的特徴、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質その他適切な遺伝型あるいは表現型の指標を選択して、目的とする細胞・組織であることを確認すること。

### (3) 細胞の純度試験

目的細胞以外の異常増殖細胞、形質転換細胞の有無や混入細胞の有無等の細胞の純度について、目的とする細胞・組織の由来、培養条件等の製造工程等を勘案し、必要に応じて試験項目、試験方法及び判定基準を示すこと。なお、確認申請時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

### (4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験

細胞由来の各種目的外生理活性物質のうち、製品中での存在量如何で患者に安全性上の重大な影響を及ぼす可能性が明らかに想定される場合には、適切な許容量限

度試験を設定すること。なお、確認申請時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

#### (5) 製造工程由来不純物試験

原材料に存在するか又は製造過程で非細胞・組織成分、培地成分、資材、試薬等に由来し、製品中に混入物、残留物、又は新たな生成物、分解物等として存在する可能性があるもので、かつ、品質及び安全性の面からみて望ましくない物質等（例えば、ウシ胎児血清由来のアルブミン、抗生物質等）については、当該物質の除去に関するプロセス評価や当該物質に対する工程内管理試験の結果を考慮してその存在を否定するか、又は適切な試験を設定して存在許容量を規定すること。試験対象物質の選定及び規格値の設定に当たっては、設定の妥当性について明らかにすること。

なお、確認申請時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

#### (6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

最終製品の無菌性については、あらかじめモデル検体を用いて全製造工程を通じて無菌性を確保できることを十分に評価しておく必要がある。最終製品について、患者に適用する前に無菌性（一般細菌及び真菌否定）を試験により示すこと。また、適切なマイコプラズマ否定試験を実施すること。最終製品の無菌試験等の結果が、患者への投与後にしか得られない場合には、投与後に無菌性等が否定された場合の対処方法をあらかじめ設定しておくこと。また、この場合、中間製品で無菌性を試験により示し、最終製品に至る工程の無菌性を厳密に管理する必要がある。また、同一施設・同一工程で以前に他の患者への適用例がある場合には、全例において試験により無菌性が確認されていること。ロットを構成する製品で密封性が保証されている場合には、代表例による試験でよい。適用ごとに試験を実施する必要がある場合で、無菌試験等の結果が、患者への投与後にしか得られない場合には、適用の可否は直近のデータを参考にすることになるが、この場合でも最終製品の無菌試験等は必ず行うこと。

抗生物質は細胞培養系で極力使用しないことが望まれるが、使用した場合には、無菌試験に影響を及ぼさないよう処置すること。

#### (7) エンドトキシン試験

試料中の夾雑物の影響を考慮して試験を実施すること。規格値は必ずしも実測値によらず、日本薬局方等で示されている最終製品の1回投与量を基にした安全域を考慮して設定すればよい。また、工程内管理試験として設定することも考えられるが、その場合には、バリデーションの結果を含めて基準等を設定し、その妥当性を説明すること。

#### (8) ウイルス等の試験

バンク化されておらず、ウインドウピリオドが否定できず、HBV、HCV、HIV等を製造工程中に増殖させる可能性のある細胞を用いる際には、中間製品、最終製品等についてもウイルス等の存在を否定する適切な試験を実施すること。また、製造工程中で生物由来成分を使用する場合には、最終製品で当該成分由来のウイルスにつ

いての否定試験の実施を考慮すべき場合もあるかも知れない。しかし可能な限り、もとの成分段階での試験やプロセス評価で迷入が否定されていることが望ましい。

#### (9) 効能試験

幹細胞、リンパ球、遺伝子改変細胞その他の細胞等、臨床使用目的又は特性に応じた適切な効能試験の実施を考慮すべき場合もある。なお、確認申請においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

#### (10) 力価試験

細胞・組織から分泌される特定の生理活性物質の分泌が当該細胞・組織加工医薬品等の効能又は効果の本質である場合には、その目的としている必要な効果を発揮することを示すために、当該生理活性物質に関する検査項目及び規格を設定すること。遺伝子を導入した場合の発現産物又は細胞から分泌される目的の生成物等について、力価、産生量等の規格を設定すること。なお、確認申請時においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

#### (11) 力学的適合性試験

一定の力学的強度を必要とする製品については、適用部位を考慮した力学的適合性及び耐久性を確認するための規格を設定すること。なお、確認申請時においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

### 第3章 細胞・組織加工医薬品等の安定性

製品化した細胞・組織加工医薬品等又は重要なそれらの中間製品について、保存・流通期間及び保存形態を十分考慮して、細胞の生存率及び力価等に基づく適切な安定性試験を実施し、貯法及び有効期限を設定し、その妥当性を明らかにすること。特に凍結保管及び解凍を行う場合には、凍結及び解凍操作による製品の安定性や規格への影響がないかを確認すること。また、必要に応じて標準的な製造期間を超える場合や標準的な保存期間を超える長期保存についても検討し、安定性の限界を可能な範囲で確認すること。ただし、製品化後直ちに使用するような場合はこの限りではない。

また、製品化した細胞・組織加工医薬品等を運搬する場合には、運搬容器及び運搬手順（温度管理等を含む）等を定め、その妥当性について明らかにすること。

### 第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験

製品の特性及び適用法から評価が必要と考えられる安全性関連事項について、技術的に可能であれば、科学的合理性のある範囲で、適切な動物を用いた試験又は*in vitro*での試験を実施すること。なお、非細胞・組織成分及び製造工程由来の不純物等については、可能な限り、動物を用いた試験ではなく理化学的分析法により評価すること。

ヒト由来の試験用検体は貴重であり、また、ヒト由来の製品を実験動物等で試験して必ずしも意義ある結果が得られるとは限らない。このため、動物由来の製品モデルを作成し適切な実験動物に適用する試験系により試験を行うことで、より有用な知見が得られると考えられる場合には、むしろ、このような試験系を用いることに科学的合理性がある場合がある。場合によっては細胞を用いる試験系も考慮し、このようなアプローチにより試験を行なった際には、その試験系の妥当性について明らかにする

こと。

以下に、必要に応じて非臨床的に安全性を確認する際の参考にすべき事項及び留意点の例を示す。これらは例示であって、合理性のない試験の実施を求める趣旨ではなく、製品の特性等を考慮して適切な試験を検討すること。

- 1 培養期間を超えて培養した細胞について、目的外の形質転換を起こしていないことを明らかにすること。
- 2 必要に応じて細胞・組織が産生する各種サイトカイン、成長因子等の生理活性物質の定量を行い、生体内へ適用したときの影響に関して考察を行うこと。
- 3 製品の適用が患者等の正常な細胞又は組織に影響を与える可能性について検討、考察すること。
- 4 製品及び導入遺伝子の発現産物等による望ましくない免疫反応が生じる可能性について検討、考察すること。
- 5 株化細胞を用いた場合には、適切な動物モデル等を利用し、腫瘍形成及びがん化の可能性について考察し、明らかにすること。
- 6 製造工程で外来遺伝子の導入が行われている場合には、遺伝子治療用医薬品指針に定めるところに準じて試験を行うこと。特に、ウイルスベクターを使用した場合には増殖性ウイルスがどの程度存在するかを検査するとともに、検査方法が適切であることについても明らかにすること。

また、導入遺伝子及びその産物の性状について調査し、安全性について明らかにすること。細胞については、増殖性の変化、腫瘍形成及びがん化の可能性について考察し、明らかにすること。

- 7 動物由来のモデル製品を含めて製品の入手が容易であり、かつ临床上の適用に関連する有用な安全性情報が得られる可能性がある場合には、合理的に設計された一般毒性試験の実施を考慮すること。

なお、一般毒性試験の実施に当たっては、平成元年9月11日付け薬審1第24号厚生省薬務局新医薬品課長・審査課長連名通知「医薬品の製造（輸入）承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」の別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」等を参照すること。

## 第5章 細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験

- 1 技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で、実験動物又は細胞等を用い、適切に設計された試験により、細胞・組織加工医薬品等の機能発現、作用持続性及び医薬品・医療機器として期待される効果を検討すること。
- 2 遺伝子導入細胞にあつては、導入遺伝子からの目的産物の発現効率及び発現の持続性、導入遺伝子の発現産物の生物活性並びに医薬品等として期待される効果等を検討すること。
- 3 適当な動物由来細胞・組織製品モデル又は疾患モデル動物がある場合には、それを用いて治療効果を検討すること。
- 4 確認申請段階では、当該製品の効力又は性能による治療が他の治療法と比較したときはるかに優れて期待できることが国内外の文献又は知見等により合理的に明らか



かにされている場合には、必ずしも詳細な実験的検討は必要とされない。

## 第6章 細胞・組織加工医薬品等の体内動態

- 1 製品を構成する細胞・組織及び導入遺伝子の発現産物について、技術的に可能で、かつ、科学的合理性がある範囲で、実験動物での吸収及び分布等の体内動態に関する試験等により、患者等に適用された製品中の細胞・組織の生存期間、効果持続期間を推測し、目的とする効果が十分得られることを明らかにすること。
- 2 当該細胞・組織が特定の部位（組織等）に到達して作用する場合には、その局在性を明らかにすること。

## 第7章 臨床試験

確認申請の段階における安全性については、臨床上の有用性を勘案して評価されるものであり、細胞・組織加工医薬品等について予定されている国内の治験計画について以下の項目を踏まえて評価すること。

- 1 対象疾患
- 2 対象とする被験者及び被験者から除外すべき患者の考え方
- 3 細胞・組織加工医薬品等の適用を含め、被験者に対して行われる治療内容
- 4 既存の治療法との比較を踏まえた臨床試験実施の妥当性
- 5 現在得られている情報から想定されるリスク及びベネフィットを含め、被験者への説明事項の案

なお、臨床試験は、適切な試験デザイン及びエンドポイントを設定して実施する必要があり、目的とする細胞・組織の由来、対象疾患及び適用方法等を踏まえて適切に計画すること。

医薬発第1314号  
平成12年12月26日

各都道府県知事 殿

厚生省医薬安全局長

ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の  
品質及び安全性確保について

ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品、医療用具、医薬部外品、化粧品（以下「医薬品等」という。）については、製造業者、輸入販売業者及び外国製造業者の国内管理人（以下「製造業者等」という。）において現時点の科学的水準に基づいた品質及び安全性確保対策を講ずることが必要と考えられるが、今般、中央薬事審議会バイオテクノロジー特別部会において「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する考え方」（以下「基本的考え方」という。）が別添1のとおり、「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」（以下「指針」という。）が別添2のとおり取りまとめられたことから、下記のとおり製造業者等による自主点検及び承認書の整備等を行うこととしたので、貴管下関係業者に対して指導方願いする。

記

1 対象範囲

ヒト又は動物由来医薬品等の範囲は以下のとおりとする。ただし、生物学的製剤基準に収載されている血液製剤及び専ら人体に直接使用されないもの（体外診断用医薬品）等を除く。

- (1) ヒト又は動物の細胞・組織から構成される医薬品等
- (2) ヒト又は動物の細胞・組織からの抽出物又は分泌物に由来する成分を含有する医薬品等

- (3) ヒト又は動物の尿等からの抽出物に由来する成分を含有する医薬品等
- (4) ヒト又は動物由来細胞に対して細胞培養、遺伝子組換え技術を応用して製造される医薬品等
- (5) 添加剤（製造過程の培地を含む。）として（1）～（4）の成分を用いて製造される医薬品等

## 2 ヒト又は動物由来医薬品等の取扱い及び使用について

1の（1）に該当する医薬品、医療用具については、今後、「基本的考え方」に基づき省令の改正や新たな基準の制定等を行うこととしているが、（2）～（5）のいずれかに該当する医薬品等についても、「基本的考え方」の第2章第1、第4から第6、第3章、第4章に準じて原材料の取扱い、製造管理を実施すべきこと。

## 3 自主点検

- (1) 医薬品等については、製造業者等の責任において、その品質及び安全性を担保し、科学技術の進歩に応じて製造工程、品質規格等を見直すべきものであるが、今般、「基本的考え方」及び「指針」等に沿った自主的な点検を実施するものであること。
- (2) 自主点検にあたっては、品質及び安全性確保の観点から、原材料を提供するヒト又は動物に対して実施されるドナースクリーニングの内容（検査項目や検査方法を含む。）、製造工程中の細菌、真菌、ウイルス等の不活化／除去処理等が、現在の科学技術水準に照らして感染症の伝播防止の観点から適切に行われていることを、製造業者等の責任において確認すること。
- (3) 自主点検に際しては、製品の投与経路や適用部位等も勘案し、原料を含めた適切な製造管理及び品質管理が行われていることを確認すること。

## 4 承認書等の取扱い

- (1) ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保については、原料等を含む適切な製造管理及び品質管理により行われるものであるが、次に掲げる事項について、承認書に明確に記載することが必要であるので、必要に応じて承認書の整備として一部変更承認申請を行うこと。

ア 原料となるヒト又は動物由来成分の由来

イ ドナースクリーニングの内容（検査項目や検査方法を含む。）

ウ 製造工程中の細菌、真菌、ウイルス等の不活化／除去処理の方法

エ 品質、安全性確保の観点から重要と考えられる製造工程

(2) 自主点検の結果、ドナースクリーニング、細菌、真菌、ウイルス等の不活化／除去処理の追加、変更等を行う場合には、承認事項の一部変更承認申請を行うこと。

また、必要なドナースクリーニング、細菌、真菌、ウイルス等の不活化／除去処理の追加、変更等が実施できないものについては、承認整理届の提出等必要な手続きを行うこと。

(3) これらの承認書の整備、自主点検にかかる一部変更承認申請等について迅速に審査を実施する方針であることから、平成13年3月末日までに自主点検を行い、実施の結果をまとめること。また、一部変更承認申請等が必要なものについては、平成14年3月末日までに行うこと。

## (別添1)

### 細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方

#### 第1章 総則

##### 第1 目的

細胞・組織利用医薬品等については、細胞・組織に由来する感染症の伝播の危険性が懸念されるため、細菌、真菌、ウイルス等に汚染されていない原料の使用、製造工程中における汚染の防止等を図ることが不可欠である。また、不適切な製造等による不良製品の製造、不適切な製品の取扱いや使用による問題の発生を防止する必要がある。従って、このような観点に立ち、細胞・組織の採取から、製造、使用まで一貫した方策が必要である。

本文書は、細胞・組織を取り扱う際の基本的要件を示すとともに、細胞・組織利用医薬品等の品質及び安全性、並びに細胞・組織の取扱いに関する科学的及び倫理的妥当性を確保することを目的とする。

なお、本文書に示した方法以外の方法を採用する場合には、品質及び安全性確保の観点からその必要性及び妥当性を説明し、その根拠を示すことが必要である。

本文書に示した事項は、細胞・組織利用医薬品等の承認後のみならず、治験時においても適用される。

##### 第2 基本原則

細胞・組織利用医薬品等については、細胞・組織に由来する感染症の伝播等の危険性を完全には排除し得ないおそれがあることから、他の治療薬や治療法と比較して有用性が同程度以上であるときに使用すること。

##### 第3 定義

この基本的考え方における用語の定義は次に掲げるとおりとする。

- 1 「細胞・組織利用医薬品等」とは、生物由来医薬品又は生物由来医療用具のうち、ヒト又は動物の細胞・組織から構成されたものをいい、自己の細胞・組織を原材料とする医薬品及び医療用具が含まれる。ただし、血液製剤は含まれない。
- 2 「ドナー」とは、細胞・組織利用医薬品等の原料となる細胞・組織を提供するヒトをいう。なお、臓器の移植に関する法律（平成9年法律第104号）に基づいて脳死と判定された人からの提供は想定していない。

- 3 「ドナー動物」とは、細胞・組織利用医薬品等の原料となる細胞・組織を提供する動物をいう。
- 4 「代諾者」とは、本人が説明を受け同意を与えることが困難な場合又は単独で完全な同意を与える能力を欠いている場合において、本人に代わって説明を受け同意を与える者で、本人が生存している場合にあっては本人に対して親権を行う者、配偶者、後見人その他これに準じる者等をいう。
- 5 「ドナースクリーニング」とは、ドナー又はドナー動物が細胞・組織利用医薬品等の原材料となる細胞・組織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。
- 6 「ウインドウ・ピリオド」とは、感染初期に細菌、真菌、ウイルス等又は細菌、真菌、ウイルス等に対する抗体が検出できない期間をいう。
- 7 「作業区域」とは、細胞・組織利用医薬品等を直接取り扱い、製造作業を行う区域をいう。

## 第2章 細胞・組織採取について

### 第1 採取医療機関等

細胞・組織については、次に掲げる要件又はこれと同等以上の要件を満たす医療機関等で採取されていること。

- 1 細胞・組織の採取及び保存に必要な衛生上の管理がされており、採取に関して十分な知識、技術を持つ人員を有していること。
- 2 ヒトの細胞・組織を採取する場合には、採取を行うことの適否に関する調査審議を行うための倫理委員会が設置されていること。
- 3 2に定める倫理委員会については、次に掲げる要件を満たすこと。
  - (1) 細胞・組織の採取について倫理的及び科学的観点から十分に審議を行う体制が確保されていること。
  - (2) 運営方法に関する規則が定められており、それが公開されていること。
  - (3) 委員には、倫理・法律面の有識者、科学面の有識者、市民の立場の人が参画していること。
  - (4) 外部の人及び倫理・法律面の有識者又は市民の立場の人の参画に関しては、全体の委員の人数を勘案し、委員構成を適正な割合に保つことが必要であること。
  - (5) 施設の長、細胞・組織を採取する者、細胞・組織の採取を依頼する者と密接な関係を有する者等が審議及び採決に参加していないこと。
  - (6) 倫理委員会は、倫理・法律面の有識者または市民の立場の人が1名

以上出席しなければ、審議又は裁決のための会議を開くことができないこと。

- 4 採取されたヒトの細胞・組織を利用する製造業者、輸入販売業者又は国内管理人（以下「製造業者等」という）にあっても、2に準じた委員会を設置し、細胞・組織利用について倫理的及び科学的観点から調査審議を受けることを考慮すること。

## 第2 細胞・組織採取に関する説明、同意等

### 1 文書による説明と同意の取得

細胞・組織の採取を行う者はドナーとなる者に対して、ドナースクリーニングの実施前に細胞・組織の利用目的、個人情報保護、その他採取に関する事項について当該者の理解を得るよう、文書を用いて十分に説明し、自由意思による同意を文書により得なければならない。

なお、説明に当たっては、同意の拒否及び撤回の権利があり、拒否又は撤回することにより当該者が不利益な扱いを受けないことを明らかにすること。

### 2 代諾について

ドナー本人が説明を受け同意を与えることが困難な場合又は単独で完全な同意を与える能力を欠いている場合において、下記の要件を満たす場合に限り、代諾者の同意により細胞・組織の採取を行うことができること。

- (1) 当該ドナーからの細胞・組織採取が細胞・組織利用医薬品等の品質、安全性の確保の観点等から必要とされる合理的理由があること。
- (2) 代諾者はドナーの意思や利益を最もよく代弁できると判断される者でなければならず、代諾者の同意に際しては、ドナーと代諾者の関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。
- (3) この場合においても、細胞・組織を採取する者は可能な限りドナーにその理解力に応じた説明を行うとともにドナー本人からも同意を得るよう努めること。
- (4) 採取を行う医療機関の倫理委員会において、当該ドナーからの細胞・組織の採取の科学的、倫理的妥当性が審査され、了承されていること。

### 3 ドナーが死亡している場合

死体から細胞・組織の提供を受ける場合には、遺族に対して1に従って説明し同意を得ること。なお、細胞・組織の採取は、当該ドナーが細胞・組織の提供を生前に拒否していない場合に限ること。

### 4 手術等で摘出された細胞・組織を利用する場合

手術等で摘出された細胞・組織を利用する場合においても、1及び2に

従って同意を得ること。なお、このような場合にあっては、当該手術等が細胞・組織採取の目的を優先して行われることがあってはならない。

## 5 動物福祉

ドナー動物から細胞・組織の採取を行う者は、採取を行う施設等において動物委員会の承認を受け、動物福祉の精神に基づいて実施すること。

## 第3 無対価での提供

ドナーからの細胞・組織の提供は無対価で行われるものとする。ただし、細胞・組織の提供により生じるドナーの負担につき、交通費等実際にかかった費用を勘案しつつ、倫理委員会の了承を得た上で、適切な補填がなされることはこの限りでない。

## 第4 ドナー及びドナー動物の選択基準及び適格性

### 1 ドナー（ヒト）の場合

(1) 細胞・組織の採取に当たっては、細胞・組織提供の適格性を確認するために、利用の目的に応じて問診等の診断及び検査を行うこと。

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、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及びEB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、内分泌疾患
- ・膠原病、血液疾患
- ・肝疾患
- ・痴呆症(伝達性海綿状脳症及びその疑いのあるもの)

ただし、自己由来の細胞・組織を用いる場合は必ずしもドナースクリーニングを必要としない。

(2) 検査方法については、その時点で最も適切とされる方法を採用すること。

なお、検査項目及び検査方法については、感染症等に関する新たな知見及び学問・技術の進歩に鑑み、随時見直しを行うこと。



(3) ドナースクリーニングに当たっては、検査項目、検査方法等により、ウインドウ・ピリオドを勘案し、可能な限り適切な時期に再検査を実施すること。

## 2 ドナー動物の場合

(1) 動物種の選択にあたっては、内在性の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。

(2) 動物由来感染症等の伝播を避けるため、動物の受入段階の検査や受け入れ後の飼育管理等を適切に行うことにより、採取する細胞・組織の適切性を確保すること。

(3) ドナー動物の飼育管理に当たっては、あらかじめ各作業について標準操作手順書を作成すること。

また、ドナー動物への感染症の伝播を防ぐための封じ込めの設備等、適切な設備の整った施設で飼育を行うこと。

(4) 動物の受入段階、飼育管理時等を実施する試験、検査についてあらかじめ項目及び適格性を判断する基準を設けること。

特に、感染症等に関する検査については、動物種ごとに検査すべき項目が異なる点に留意すること。

(5) ドナー動物を取り扱う者は、動物福祉の精神に基づいて取り扱うこと。

## 第5 採取作業の適切性の確保

1 細胞・組織の採取に当たっては、採取の過程における微生物等の汚染を防ぐために必要な措置を講じること。

また、必要に応じて、採取された細胞・組織に対して細菌、真菌、ウイルス等の汚染に関する適切な検査を行い、採取時の微生物汚染、細菌、真菌、ウイルス等の存在を否定すること。検査項目及び検査方法については、感染症に関する新たな知見及び学問・技術の進歩に鑑み、随時見直しを行うこと。

2 ドナーが死亡している場合の死体からの細胞・組織の採取にあたっては、提供者に対する礼意の保持に留意すること。

## 第6 記録

1 ドナースクリーニングやドナー動物の受入検査、飼育管理等の実施、採取作業の実施、採取された細胞・組織の検査等に当たっては、記録を作成すること。

2 原材料となる細胞・組織は、次に掲げる記録が確認できるものでなければならない。確認すべき記録としては、採取医療機関又は採取施設名、

倫理委員会議事録、同意説明文書、同意文書、採取年月日、ドナースクリーニングのための診断及び検査結果、動物に関する受入記録、飼育管理記録、採取作業の記録等が含まれること。

また、必要に応じて、細胞・組織提供後もドナーの遅発性感染症の発症等について情報が得られる体制を確保すること。

- 3 2に掲げる記録については、原則として製品の有効期間最終日より少なくとも10年間を経過した日まで保存すること。

なお、製品の製造や治療の成否の確認、患者等が感染症を発症した場合等の原因究明のために、採取した細胞・組織の一部等の適当な試料について、適切な期間これを保存することを考慮すること。

### 第3章 製造段階における安全性確保対策

#### 第1 品質管理システム

- 1 細胞・組織利用医薬品等の原材料、その製造工程にある細胞・組織及び最終製品を取り扱う施設は、製品の特徴に応じて一貫性のある品質管理システムを構築すること。
- 2 細胞・組織利用医薬品等の製造に当たって、原料の受入、加工処理、中間段階の製品、最終製品等の保管等の作業に必要な施設、設備があり、これらの作業区域は他の作業区域と区分されていること。
- 3 取り違えや細菌、真菌、ウイルス等の伝播の危険性を避けるために、製造工程において複数のドナーからの細胞・組織を同一室内で同時期に取扱ったり、交叉汚染を引き起こすような保管方法を採らないこと。

#### 第2 標準操作手順書

製造工程において行われる各操作について、標準操作手順書を作成すること。

また、標準操作手順書の作成に当たっては、滅菌等の操作について、あらかじめ予備的操作等によりバリデーションを実施すること。

なお、事故等の緊急時の作業手順を予め確立しておくこと。

#### 第3 原材料となる細胞・組織の受け入れ

原材料となる細胞・組織を受け入れる際には、第2章第6の2に掲げる記録により、必要な基準を満たした適切なものであることを確認すること。

#### 第4 試薬等の受入試験検査

製造工程において使用される試薬については、規格を設け、受入試験

検査を実施すること。

## 第5 製品の試験検査

最終製品に関して、規格を設け、試験検査を実施すること。

また、製造工程中の製品についても、必要に応じて規格を設け、試験検査を実施すること。

## 第6 細菌、真菌、ウイルス等の汚染の危険性の排除

製品の特性に応じて次に掲げる方策を適宜組み合わせることにより、細菌、真菌、ウイルス等の汚染の危険性を排除すること。

- 1 原料となる細胞・組織の受入時のドナースクリーニング記録の確認
- 2 製造工程における汚染防止
- 3 製造の各段階での試験及び検査
- 4 妥当性の確認された方法による不活化・除去法の導入

## 第7 検疫、出荷、配送

### 1 検疫

ドナーごとに第2章第4に掲げるドナースクリーニング、及び第3章第5に掲げる製品試験及び検査が完了し、製品の適格性が明らかになるまで、特別な理由がない限り当該製品を出荷してはならない。

なお、ドナースクリーニング、製品試験、検査が完了するまでの間、出荷前の製品を保管する場合にあっては、表示、保管区域の隔離等により、製造前の原材料となる細胞・組織、出荷が可能な他の製品等と区別し、当該製品が不適切に出荷されたり、操作が加えられないような方策を採ること。

### 2 出荷

出荷に当たっては、製品ごとに出荷先医療機関名、出荷日等を明らかにしておくこと。

### 3 配送

配送の際には、温度管理等製品の品質を保つために必要な措置を講ずること。

## 第8 製造工程に関する記録

1 製造工程において行われた各操作、試験及び検査の記録並びに出荷及び配送に関する記録を作成すること。

2 最終製品ごとに、原材料となった細胞・組織に関する第2章第6に掲げる記録、1の製造記録、試験及び検査記録、出荷及び配送記録が確認

できるようにしておくこと。

- 3 2に掲げる記録については、原則として製品の有効期間最終日より少なくとも10年間を経過した日まで保存すること。

## 第9 最新技術の反映

製造工程や試験検査については、必要に応じて見直しを行い、最新の知見、技術等を反映させること。

## 第4章 職員及び組織並びに管理体制等

### 第1 職員及び組織

- (1) 細胞・組織の採取、保管、製造工程における各操作並びに試験及び検査等は、細胞の取扱い、細胞培養技術又は医薬品製造技術等について、適切な専門的知識、技術及び経験を有する者の管理及び責任のもとに実施すること。
- (2) 製造業者等は、細胞・組織利用医薬品等の製造、輸入販売等にあたって知り得たドナーや患者等に関する個人情報や安全性等に関する情報を適切に取扱うために、責任者を任命し、管理に当たらせること。
- (3) 細胞・組織の採取や加工を実施する直前に、細胞に対して感染及び汚染の可能性のある微生物やウイルス等の取扱いに従事した者及び細胞の安全性や純度に望ましくない影響を与える可能性のある者の当該施設への入室を禁止すること。

### 第2 教育訓練

製造作業の開始前に、製造従事者に対しこの基本的考え方を熟知させるとともに、次に掲げる教育訓練を行うこと。教育訓練については、定期的実施すること。

- 1 製品に関する知識
- 2 製造に用いる細胞・組織の安全な取扱いに関する知識及び技術
- 3 設備・装置に関する知識及び技術
- 4 製造工程の安全性に関する知識及び技術
- 5 事故発生時の措置に関する知識及び技術

### 第3 健康管理

- 1 製造業者は、製造従事者に対し、定期健康診断を行い、細胞・組織利用医薬品等を取り扱うのに不適当な者を製造作業に従事させないこと。
- 2 製造業者は、細胞・組織利用医薬品等の製造に当たって、あらかじめ作業区域内における感染の予防及び治療の方策について検討すること。