

平成18年度戦略的技術開発委託費  
医療機器開発ガイドライン策定事業  
(医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業)

平成18年度  
医療機器開発ガイドライン策定事業

再生医療  
開発WG報告書

医療機器評価指標ガイドライン  
再生医療（細胞シート）  
開発WG報告書

平成19年3月

独立行政法人  
産業技術総合研究所

平成19年3月

独立行政法人 産業技術総合研究所

再生医療（細胞シート）開発WG委員名簿

（敬称略、五十音順）

明石 満	大阪大学大学院 工学研究科 応用化学専攻 分子創成化学コース （兼）臨床医工学融合研究教育センター 教授
浅野 茂隆（座長）	早稲田大学理工学術院 化学科生命理工専攻 教授
稲見 雅晴	株式会社ビーシーエス 代表取締役社長
牛田 多加志	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 医療材料・機器工学部門 教授
許 俊鋭	埼玉医科大学病院 心臓血管外科 教授
小林 英司	自治医科大学 教授
米田 正始	京都大学医学部 心臓血管外科 教授
増田 彰	株式会社セルシード プロジェクト管理部長
大和 雅之	東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 助教授

開発 WG 事務局

田口 隆久 （独）産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 副研究部門長



## 目 次

1. 当該技術分野の概要	1
2. ガイドライン作成の意義	2
3. ガイドライン検討過程	4
4. 平成 18 年度のガイドライン検討結果	8
「自己細胞利用型再生医療における産業化支援に関するガイドラインの考え方」	8
第 1 章 総則	8
第 1 目的	8
第 2 用語の定義	9
第 3 基本原則	10
1. 臨床研究	10
2. 有効性及び安全性の確保	10
3. 品質等の確認	10
4. 公衆衛生上の安全の配慮	10
5. 委受託契約	10
第 4 適用範囲	10
1. 対象治療	10
2. 臨床段階	10
3. 企業関与	10
第 2 章 調製段階での原則(安全対策等)	11
第 1 前提事項	11
第 2 品質管理システム	11
第 3 細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除	11
第 3 章 医師主導治験における委受託体制等	11
第 1 委受託契約書の要件	12
1. 契約の範囲	12
2. 責任の分担	12
3. GMP 要件	12
4. 記録保管	12
5. 調製環境	12
6. 事前連絡	12
7. 不測対処	12
8. 対価	12

第 2 受託先企業の要件	12
1. 構造設備	13
2. 調製技術	13
3. 組織体制	13
第 3 委託元研究機関の責務	13
第 4 受託先企業の責務	13
第 5 事前確認	14
1. 委託元が説明し受託先が確認する事項	14
2. 受託先が説明し委託元が確認する事項	14
5. 今後の展望	16

## 参考資料

1. 開発WG会議の議事概要	17
2. 自己細胞を用いた再生医療の考え方資料	18
3. ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針	20
4. 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	43
5. 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令	64
6. 関西経済連合会の提言	79

## 1. 当該技術分野の概要

再生医療は、不可逆的臓器不全や欠損に対するテーラーメイド医療を提供し、生物学的な機能再建を目指す先端医療である。この目的を達成するためには、採取された自己または非自己細胞を *in vitro* で標的である臓器に適応させるように組織化する技術の開発が必要である。その基本技術の一つが細胞シート化技術であり、特に我が国で開発された温度感受性高分子を利用した細胞シート作製技術は、その独創性、実用性で大きな比較優位を有している。この技術は既に角膜再生において臨床的に有用であることが自己細胞を用いて確認されている。また、肺手術や食道手術に組み合わせて用いることにより、従来法に比べ術後の状態が大幅に改善されるとの報告もある。最近では、この技術はさらに進歩して、重層した細胞シートも作製可能になり、重層した細胞に毛細血管を誘導する技術の研究も進んでいる。これによって、細胞シート作製技術の適用は大いに拡大することが期待されるようになった。その適用疾患の一つとして検討が進んでいる疾患に、自己骨格筋芽細胞を利用した重症心疾患がある。これに関しては既に動物実験が行なわれており、その結果から臨床的有用性が得られる可能性が示唆されている。

平成17年度の調査により、上記課題に関する研究開発の状況が把握できた。現状では、この分野は基礎研究の段階からトランスレーショナルリサーチへの段階へと移行してゆく過程にある。この段階では、ヒト細胞、特に自己細胞を用いた臨床研究の実施が重要な課題になる。軌を一にして、平成18年7月に厚生労働省より、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」が発表された。細胞シート（正確には、培養骨格筋芽細胞シート）を用いた重症心疾患治療の有効性をトランスレーショナルリサーチで実証するにはこの指針に準拠する必要性が生じてきた。重症心疾患は患者数も多く、国民の関心の高い疾患であり、できるだけ早く実用技術を確立する必要がある。平成17年度は、細胞シートによる再生医療実現のための生物学的要求、材料学的要求等についてのガイドライン案を検討し、案を提示した。今年度は、この上記指針に則り、より円滑に実用化が進むための要点を整理し、開発WGとして扱うことが適当な課題について検討した。

細胞シートについての現状や近未来における発展を考慮すると、まず自己細胞を用いた自家移植の治療体系が確立し、そこでの知見の集積が、同種移植（他家移植）などの医療技術の発展を加速することが予想される。この発展には、医療機関、大学・研究機関はもとより、民間企業の参画による産業化の視点も重要である。医療行為自身は医師の責任において実施されるものであるが、工程の一部は適切な規制のもとで外部委託する可能性もあり、それにより実用化に向けてより一層進展することが期待される。本年度はこの観点からの検討を行うことにより、再生医療の迅速な発展に資する検討を行うこととなった。

## 2. ガイドライン作成の意義

再生医療は、従来型の対処療法的治療技術と異なり、器官を修復し完全に治す先端的治療技術である。組織を再生するためには、細胞を調製し患者へ戻すプロセスが必要になるが、全く新しい治療技術であるため、各段階で安全に有効な効果を生み出し、それを支える医療産業群を育成するために適切なガイドラインの設定が望まれている。しかしながら、再生医療においては、対象臓器、対象疾患、細胞ソース（自己か非自己か）、培養方法、組織化技術、使用医療材料などの条件ごとにガイドラインを設定する必要があり、再生医療一般のガイドラインに加え、最終製品の開発の観点を加味したものを策定する必要がある。

既に我が国では、皮膚、角膜、軟骨、骨などでは、組織工学技術を活用した再生医療のヒト臨床がすでに開始され、大きな注目と期待を集めている。さらに皮膚や角膜などでは、臨床研究の枠組みを超えて、臨床化の段階に入ってきている。この角膜技術には、我が国の独創的技術である細胞シート技術が活用されている。この技術は他の再生医療への応用も期待されており、その中でも国民の期待の大きい重症心疾患への適用も視野に入ってきた。さらにこの細胞シートを製品として供給する企業も生まれてきており、これらの動きを加速するためには適切な専用のガイドラインが必要になっている。

平成17年度の活動においては、本開発ワーキンググループでは、「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」を基本とし、さらに社会情勢等を勘案して、広く妥当であると認められる中立かつ公平なガイドラインを作り、これを公共の財産として活用させることで、安全性が十分に確保された再生医療の実用化・産業化を早期に実現させることを目的とした。特に、重症心疾患に対する再生医療をモデルケースとして取り上げ議論を行った。細胞ソースや活用する組織工学技術など多数の選択肢がある中、委員会での討議の結果、自己骨格筋由来筋芽細胞を細胞ソースとした培養骨格筋筋芽細胞シートを用いた移植医療技術に限定してガイドラインを検討した。

想定されている細胞シート移植を伴う臨床研究は、非自己細胞ではなく自己細胞を用いるものであることから、倫理上の課題が他者に拡がる可能性は低いが、臨床研究遂行の妥当性の根拠は明確に示される必要がある。他に適当な治療のない重篤な疾患患者が対象であること、動物実験結果が必ずしも人における結果として外挿できないことなどのリスクの説明、また、自己決定権に基づいて臨床研究に参加を強く望む被験者が対象になる、などの観点が重要である。また、新しい治療法は、医療費抑制のための医療の効率化へ貢献するとともに、医療産業活性化の視点から企業が積極的かつ継続的にサポートできるものにする必要がある。平成18年度は、この観点から、細胞及び細胞シート等を用いた「自己細胞利用型再生医療における産業化のための考え方」について検討を進めることとなった。

### 3. ガイドライン検討過程

合同検討委員会での指摘を勘案し、再生医療（細胞シート）に関わる開発WGの運営方針を明確にし、事務局体制を整備した。この分野に造詣の深い関係者の意見も参考にし、心臓外科医師や医療材料研究者を中心にした委員の選定を行った。一部委員の交代があったが、基本的には平成17年度の委員に継続して担当して頂いた。今年度は、企業等の実情や開発を進める上での課題をあらかじめ調査し、その点も考慮に入れたガイドラインの事務局案を作成し、委員会に諮る形で検討を進めた。

#### 3.1 第1回再生医療開発WG会議概要

##### (1) 本年度の検討方針の説明

###### 前年度の課題と今年度の重点課題

###### 自家移植再生医療における基本的考え方の説明

- ・ 自家移植による細胞シートを用いた再生医療における産業化に関わるガイドライン案の提示を主目的とする
- ・ 細胞シート自家移植にかかわる医療は、医師と患者の同意にもとづく医療行為と考える（自己細胞を用いた細胞シートは患者に所有権がある）
- ・ この医療にかかわる原則は厚生労働省のヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針にもとづく
- ・ 患者より採取された細胞を増殖し、シートにする工程に関し、医療機関以外の団体・法人等が薬事法のもとで関わることは可能。この場合は、医師主導治験として実施される
- ・ この関与に関わるガイドライン案を検討し、重篤な心疾患の治療に有効性のある細胞シートを用いた医療技術の早期展開を支援・促進する

##### (2) 検討の方向性・項目の議論

- ・ 細胞シートを用いた医療は、補助心臓、心臓移植等を用いた医療現場からも患者の治療を進める技術として期待が大きい
- ・ このようなガイドラインの存在は、企業側からも望ましい
- ・ 自己細胞を用いる場合、細胞シートの性能の規程が難しく、あまり数値でしぼるべきではない
- ・ シートとしての性能の表現を工夫する必要があるのではないか
- ・ 本ガイドラインの主目的は、患者の同意のもとに医師より提供された細胞を安全に増殖、シート化し、医師の元に輸送する際に留意すべき点の整理にあり、性能に関わる部分は医師から細胞増殖に携わる法人等への処方箋により指示されることになるため、本ガイドラインの中では規程しない方針

- ・ 対価の考え方も整理する必要があるのではないか
- ・ 自己細胞を用いる場合、均質な「製品」の概念を持ち込むことは困難であり、個々の細胞シートで性能が異なることが想定される。培養・加工に関わる部分は十分な安全性の確保の観点から相応の基準が必要であり、その部分をガイドラインに盛り込む必要がある
- ・ 安全性、透明性、公開性に留意した医療行為を支援できるようなガイドラインにすることが重要
- ・ このような先進的医療技術の発展のためには、事故に備えたセーフティネットを公的に整備しておく必要がある
- ・ 同種移植への展開も促進するようなガイドラインであるべき

### 3.2 第2回再生医療開発WG会議概要

#### (1) 講演「心筋細胞シートを用いた再生医療」

自己細胞を用いた重症心疾患治療研究の最新の成果について説明を受けた。また細胞シートを用いた動物実験での最新の成果についても紹介があった。

委員からは、近い将来のヒトへの応用が大いに期待できる成果であるとのコメントがあった。

#### (2) 本年度の検討方針の確認とガイドライン案の説明と質疑

- ・ このような産業化に関わるガイドラインの必要性については共通認識が得られた。
- ・ 輸送における責任についての質問があったが、輸送方法の指示については委託元の責任であるが、契約内容に沿った輸送業務は委託先の責任であるとの返答があった。
- ・ 生物学的要求性などの数値に関わるガイドラインの必要性について質問があったが、これについては審査ガイドラインが参考になるとの返答があった。
- ・ 契約で指示される内容に合致するかどうかで判断が分かれる場合があるかどうかとの質問があった。契約で定められた方法や数値については判断が可能であるが、中間的な状況や想定外の出来ごとに対する記述は不十分であるが、基本的には指示書を書いた医師側に責任があるとの考え方であるとの返答があった。ただし、調製の過程においても常に委託元と委託先において状況に関する情報交換があり、委託元の判断を仰ぐことになるものと思われるとの説明もあった。

#### (3) 今後の課題について

- ・ 事務局より自家移植による細胞シート活用に関するガイドラインの検討はこの指針の完成で区切りとしたい旨説明があり、さらに次年度以降に再生医療のガイドラインで考えられる課題について質疑が交わされた。

- ・検討すべき課題としては、同種移植（他家移植）について早めに検討をはじめべき、との意見が複数あった。

### 3.3 第3回再生医療開発WG会議概要

#### （1）本年度の検討方針の確認と「ガイドラインの考え方」の説明と質疑

- ・示された「考え方」の内容については、異論は出されなかった。このような考え方が明確に示されることにより外部機関の活用が進み、その結果再生医療の臨床研究が進むとの認識が委員に共有された。
- ・この「考え方」と他の指針との関係について議論があった。
- ・ヒト幹細胞指針に沿った考え方になっているが、外部機関での調製については矛盾があるのではないか、との意見や指針自体についての意見も出された。
- ・上記議論に関しては、指針自体の可否については議論をせず、すでに存在する指針に沿った考え方とするが、指針の中の外部機関での調製についての詳細な考え方を示すことで、指針の補強（あるいは修正）となる提言となっているとの説明があった。
- ・上記の点については、臨床研究（トランスレーショナルリサーチ）と臨床治験（医師主導治験を含む）の2つの段階があり、基本的は、前者はヒト幹細胞指針、後者は薬事法に従って進められるものであり、ここで提示された考え方は前者及び医師主導治験の加速に資するものである点が確認された。
- ・ヒト幹細胞指針自体についても意見が出されたが、考え方（案）の議論とは分離された。
- ・この議論を踏まえた修正ファイルについての意見を各委員が2月末までに事務局に送ることになった。

#### （2）今後の方向性についての議論、委員のコメント等

- ・前委員会での議論を踏まえ、自己細胞活用再生医療のつぎには同種（他家）移植に関わるガイドラインが重要であるが、その場合に重要になるポイントは、細胞バンクのあり方と免疫の問題であるとの論点が出された。
- ・この2点が重要であることについては異論がなかった。
- ・これらの点を早期に検討を開始する必要がある点についてもコンセンサスが得られた。
- ・海外の取り組みが進んでいるので、我が国が後手に回る危険性についてのコメントがあった。
- ・細胞バンクは公的なものである必要があるとの意見がでた。
- ・細胞の帰属については明確な手続きが必要であるが、現状では存在しない旨発言があった。
- ・同種（他家）の議論は、包括的に議論しても意味がなく、細胞毎、治療法ごとに

可能なもの、実用化に近いものから個別にきちんと議論してゆく必要があるとの意見があった。

- ・ 免疫についても、現在研究が進行しておりその結果を勘案する必要がある旨発言があった。
- ・ 免疫については、細胞の種類でもかなり状況がことなるため、この点からも個別対応の重要性である旨発言があった。
- ・ 免疫の観点からも、いきなり一般的なバンクを整備するより、ファミリーバンクをまず整備し、細胞医療、再生医療を進めるという方針の重要である旨発言があった。

#### 4. 平成 17 年度のガイドライン検討結果

##### 「自己細胞利用型再生医療における産業化のための考え方」

細胞シートの臨床研究推進における産業化のガイドライン案を検討してきた、種々の検討の結果出来上がった案は、必ずしも細胞シートにのみ有効な「考え方」ではなく、自己細胞を用いた再生医療の臨床研究全体に一般化することのできる内容となったため、第 3 回の委員会において、表題名「自己細胞利用型再生医療における産業化のための考え方」とされた。

## 第 1 章 総則

### 第 1 目的

重篤な疾患の治療においては、臓器移植や人工臓器活用に加え、再生医療による機能回復という新しい医療技術の開発・応用が待望されている。特に、自己細胞を用いた細胞シート化技術の発展にはめざましいものがあり、皮膚や角膜では実用化レベルに迫っている。また、重篤な心疾患治療、消化器・呼吸器の治療に関しても、細胞培養技術開発や動物実験を用いた研究の著しい進展が認められる。このような世界に通用する技術の実用化は、患者の QOL (Quality of Life) 向上に大いに貢献するものと期待されている。したがって、迅速な事業化と患者、医師、産業界のリスク軽減を可能にするための新しい仕組みを産・学・官で整備することが求められている。

一般的には、先進的な基礎研究で得られた知見に基づいて新しい医療法が開発され患者の治療に使われるようになるためには、2つの段階を経る必要がある。第一段階が臨床研究（トランスレーショナルリサーチ）であり、第二段階が臨床治験（医療化）である。

第一段階では、基礎研究の成果を元に新しい治療法が考案され、その安全性や有効性が科学的合理性をもって説明可能なレベルに達していることを確認し、被験者である患者への十分な説明と了解のもとで臨床研究が実施される。この段階で得られた結果により、この新しい治療法の有効性が実証され、臨床化、市場化への道が開かれる。臨床研究の前に説明可能なベネフィットが存在しなければならないが、この段階ではまだ十分には実証されておらず、当然リスクも伴う。このリスク最小化の努力と同時に被験者を守る十分な公的セーフティネットの整備も必須である。

第二段階では、前段の成果を踏まえ、臨床化すべき根拠が明確になりリスクとベネフィットの比が明らかになってきた治療法についての臨床治験を実施する。最終的には、国の承認を得て一般化した治療法が確立し、製品化が進む。

この2つの段階を迅速にすすめる体制を整えることが行政側に求められた重要な課題である。自己細胞を用いた再生医療の場合は、第一段階（臨床研究：トランスレーショナル

ルリサーチ)にある技術が多いが、この段階に関しては、厚生労働省より平成18年7月に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」が発表されており、医師と被験者の合意のもと、この指針に従って実施することが可能になっている。自己細胞を用いた細胞や細胞シートによる重篤な疾患治療法開発においては、細胞の培養やシート化を安全かつ確実に  
行う体制の整備が不可欠である。この工程を医療機関内で実施することはもちろん可能であるが、臨床研究をより迅速に発展させるためには、薬事法のもとでの外部機関との連携も視野に入れることが必要であり、国民の要望にも合致する。

こうした状況を鑑みると、自己細胞シートの臨床研究開発に、企業等の外部機関が科学的知見に基づいた安全性を確保した上で参画するための留意事項を整理することは十分に意義のあることである。これについては、医薬発第906号、医薬発第1314号、厚生労働省令第169号、及び薬食監麻発第0330001号等が既に発表されており、これらの内容に従って考え方を整理した。この考え方に沿った開発が進められることにより、新しい自己細胞利用型再生医療が、適正かつ迅速に実施・推進され、国民からの一層の理解を得、広く社会に貢献することが期待されている。

## 第2 用語の定義

この指針において、次に掲げる用語の意義は、それぞれ次に定めるところによる。

1. 調製：ヒト組織の受入から自己細胞シートの出荷までの作業全般をいい、細胞を増殖させ、シート状等に調製にすることをその主作業とする。品質検査、施設維持管理等を含む。
2. 細胞シート：自己から採取された同所性幹細胞、間葉系幹細胞などを調製(培養)して作製された治療用自己細胞シートをいう。
3. 調製者：ヒト組織の受入から自家細胞シートの出荷までの作業を実施する者をいう。ただし、調製責任者を除く。
4. 調製責任者：企業において、調製者に必要な指示を行うほか、細胞シート作製に係る業務を統括する者をいう。
5. 調製機関：自家移植の臨床研究に用いられる自己細胞シートを受託調製する企業等をいう。
6. 調製施設：自己細胞シートの調製を行う施設(CPC)をいう。
7. 最終調製物：被験者に移植又は投与する出荷試験に合格した自己細胞シートをいう。
8. 被験者：本臨床研究において組織の提供及び自家移植の対象者をいう。
9. 研究機関：臨床研究を実施する機関(医療機関)
10. 委受託契約：研究機関(委託元)と企業(受託先)が臨床研究品の調製に関して結ぶ契

## 約のこと

11. GPC Cell Processing Center (細胞調製施設)
12. GCP Good Clinical Practice (臨床研究実施に関する基準)
13. GLP Good Laboratory Practice (医薬品等の安全性試験実施基準)
14. GMP Good Manufacturing Practice (医薬品等の製造管理及び品質管理基準)
15. OOS Out of Spec (規格外試験結果)
16. QMS Quality Management System (品質管理システム)
17. SOP Standard Operating Procedures (標準操作手順書)

## 第3 基本原則

### 1. 本指針の関与する臨床研究

被験者と医療機関との間で合意が文章で記録されている医療行為に関わるものに限る。

### 2. 工程の有効性及び安全性の確保

細胞シートの調製は、十分な科学的知見に基づき、有効性及び安全性が予測されるものに限る。

### 3. 品質等の確認

臨床研究に用いる自己細胞シートは、少なくとも動物実験において、その品質、有効性及び安全性が確認されているものに限る。

### 4. 公衆衛生上の安全の配慮

自己細胞シートの調製は、公衆衛生上の安全に十分配慮して実施されなければならない。

### 5. 委受託契約

企業が自己細胞シートの調製を受諾し、医師主導治験として実施される場合には、研究機関(委託元)と企業(受託先)の委受託契約に従って実施されるものとする。

## 第4 適用範囲

1. 対象治療: 自己細胞シートによる自家移植治療に限定する。
2. 臨床段階: 医療機関における臨床研究及び医師主導の治験段階での参加に限定する。
3. 企業関与: 組織(細胞)の輸送及び受入から、自己細胞や自己細胞シートの出荷・輸送までの調製に限定する。

## 第2章 調製段階での原則（安全対策等）

### 第1 前提事項

調製段階における標準操作手順書、原材料となるヒト細胞の受入れ、試薬等の受入試験検査、ヒト細胞の試験検査、運搬方法等、調製工程に関する記録、最新技術の反映等については、「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」（平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知）の規定するところによるものとする。

### 第2 品質管理システム

1. 調製機関は、自己細胞シートの調製に当たり、その細胞を扱う作業区域及び器材については無菌状態であることを確保し、定期的な保守点検等により、その清浄度を保つように努めるとともに、その記録を作成し保存しなければならない。
2. 調製者等は、調製工程において、混合・交差汚染及び取違い防止又は細菌、真菌、ウイルス等の伝播の危険性を避けるため、複数の被験者の組織・細胞を同時に同一区域内で直接扱ってはならない。

### 第3 細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除

調製責任者は、調製する自己細胞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、ウイルス等による汚染の危険性を排除するものとする。

1. 原料となる自己幹細胞の受入時における被験者のスクリーニング記録の確認
2. 調製工程における汚染防止
3. 調製の各段階での試験及び検査
4. 使用済み廃棄物の処理
5. 動物由来の原材料の取扱に関する記載

## 第3章 医師主導治験における委受託体制等

### 第1 委受託契約書の要件

1. 契約の範囲

契約の範囲を明記すること(技術移転、指図書、原材料、調製法、試験、輸送、など)

## 2. 責任の分担

役務分担と責任の分担を明記すること

- 1) GMP 文書の作成(研究品標準書、工程フロー、SOP、検査、指図記録書など)
- 2) 調製施設のレベル、設備機器、資材備品等の整備及び維持管理など
- 3) 研究品の調製における運用管理(原材料、試薬・資材、中間品、製品など)
- 4) 逸脱・異常・OOS 発生時の連絡・対応・対策など

## 3. GMP 要件

- 1) 遵守すべき GMP/QMS レベルを明記すること(具体的に記載)
  - \* 交叉・混合汚染対策及び製造記録類の保持に特別配慮する
  - \* 製造記録と試験記録は受託者が保管する
- 2) 委託元(医療機関)による受託先(企業)の調製に関する GMP 評価と GMP 監査及び査察を実施することを明記すること
- 3) 受託先は、委託元の GMP 監査・査察の受入れの許可とその結果処置を記録することを明記すること
- 4) 調製に関する変更は、医療機関の承認後に実施することを明記すること
  - \* 工程、設備、試験、規格の変更及び契約上の要件の変更

## 4. 記録保管

調製記録・QC 記録・環境モニター記録等を研究品毎に委託元へ開示すること及びその記録を保管することを明記すること

## 5. 調製環境

混合・交叉汚染の排除・対策について明記すること(ヒトとモノの動線確保、廃棄物の処理など)

## 6. 事前連絡

変更事項、第三者活用(委譲は原則禁止)等は事前連絡が必要であることを明記すること

## 7. 不測対処

対象外、範囲外の出来事のと対処方法と相互のと対処責任者を明記すること

## 8. 対価

調製に対する対価について、明記すること

## 第2 受託先企業の要件

関連法規：厚生労働省令第169号 第4章生物由来医療機器等製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理(73~79条)に従うこと

### 1. 構造設備

- 1) GMP 省令第4章(73条)に適合した調製施設・設備・機器等が整っていること

- 2) 調製施設・設備・機器等の維持管理のための基準・手順書が整備されていること
  - 3) 調製環境の維持管理のためのバリデーション、モニタリング等が実施記録されていること
2. 調製技術
    - 1) 研究機関での製品と同等な製品を調製可能にする製品標準書(74条)、工程管理(75条)、試験検査(76条)等の手順書が完備されていること
    - 2) 工程管理基準書(標準書)に従った標準操作手順書(SOP)が整備されていること
    - 3) 試験検査基準書(標準書)に従った標準操作手順書(SOP)が整備されていること
3. 組織体制
    - 1) 製造管理責任者と品質管理責任者を独立させた組織であること
    - 2) 調製者等の教育訓練(77条)が制度化されていること
    - 3) 文書及び記録の管理(78条)と記録の保管(79条)責任者をおいていること

### 第3 委託元研究機関の責務

1. 被験者との合意書の写しを受託先に提供すること
2. 臨床研究に関するプロトコルの作成及び受託先へ開示すること
3. 非臨床試験時での成績の概要を受託先に開示すること
4. 臨床研究品の標準書、調製に関する基準書・標準書の作成及び受託先へ開示すること  
(工程フローチャート、材料規格・仕様基準、手順書(SOP)、指図・記録書等)
5. 受託先への技術移管及び委受託契約の締結をすること
6. 受託先のGMP適合評価・監査及び査察を実施すること  
(薬食監麻発第0330001号別添4の「Ⅲ. 生物由来医療機器等製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理(第4章関係)」69~75参照)
7. 臨床研究の被験者毎に、調製指図書を作成し、受託先に提供すること
8. 臨床研究成績の生データの確保と報告書の作成及び受託先へ開示すること
9. 被験者へのインフォームドコンセントの説明書に、外部での調製であることを明記すること

### 第4 受託先企業の責務

1. 臨床研究の倫理性(合意書)を確認すること(情報管理者が管理)
2. 臨床研究の目的、意義の認識を統一すること
3. 非臨床試験成績から、調製法、細胞シート等の要点を熟知すること
4. 委託元の基準書、標準書及び手順書をトレースし、同様なものを作成すること及び詳細操作マニュアルを作成すること

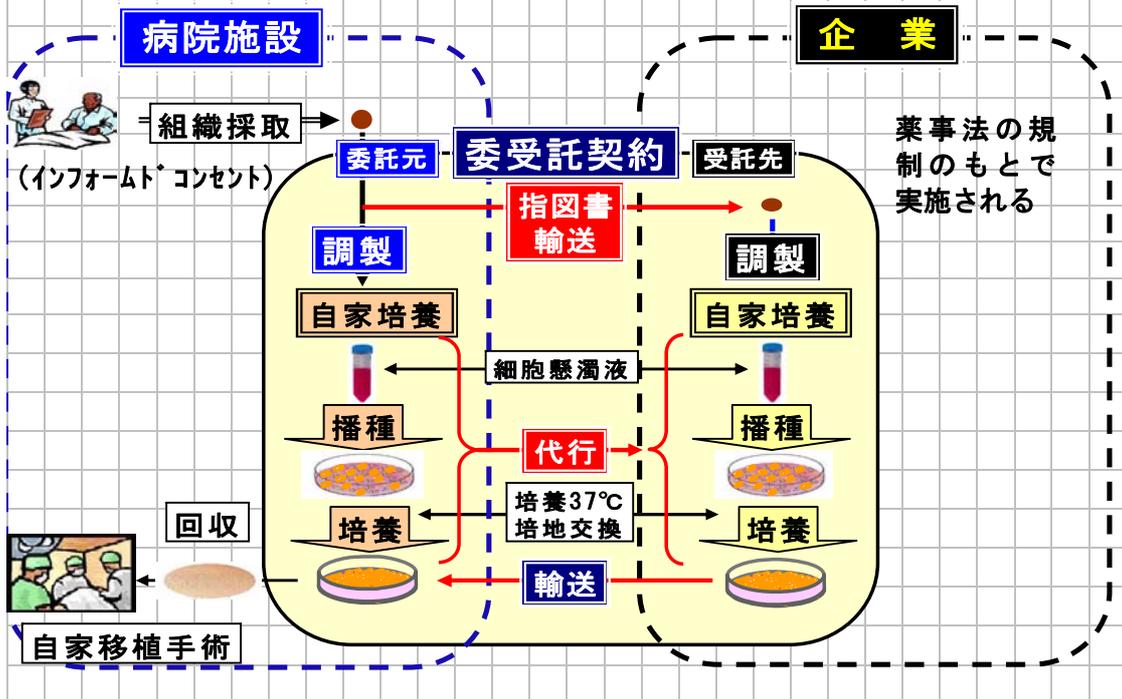
5. 委託元からの技術移管及び委受託契約を締結すること
6. 委託元の GMP 適合評価、監査及び査察を受けること、及びその結果対応を文書で回答すること
7. 委託元の指図書に従って調製し、調製経過を定期的に委託元に報告すること  
また異常事態が発生した場合は、速やかに委託元に連絡し、指示を仰ぐこと
8. 調製に関する操作、試験及び環境等に関する記録を製品の出荷時に添付すること  
(使用原材料の成績書、工程管理記録書、品質検査成績書及び施設・設備・機器等の記録の提供)

## 第5 事前確認

委託元製品と受託先製品の同等性を維持するために、情報交換の場を設けること

1. 委託元が説明し、受託先が確認する事項
  - 1) 開発経緯に関する資料を提供し、説明すること
  - 2) 臨床研究(プロトコル、I.C合意書)に関する資料を提供し、説明すること
  - 3) 臨床研究品標準書(製品標準書)及び調製に関する基準書を提供し、説明すること
  - 4) その他の資料を提供し、説明すること(関連文献、関係法令対応の資料)
2. 受託先が説明し、委託先が確認する事項
  - 1) 調製に関する組織・体制について説明すること
  - 2) 調製施設・設備・機器等(ハード)について説明すること
  - 3) 調製施設・設備・機器等の維持・管理(ソフト)について説明すること
  - 4) 調製に関する標準操作手順書について説明すること
  - 5) 標準操作手順書に従った詳細マニュアルを作成し、委託元の監修を受けること
  - 6) 受託先のプロセスバリデーションに委託元が立ち会うこと

# 自家移植治療の流れ



## 5. 今後の展望

本年度は、細胞及び細胞シート等を用いた自己細胞利用型再生医療における産業化のための考え方を整理して提示した。前年度の臨床研究実施に当たってのガイドラインと合わせて、この分野の臨床研究の推進に資する指針が整備されたことになる。自己細胞を用いた医療、あるいは臨床研究は、基本的には医師と患者との間の契約にもとづく個別の医療行為であるが、その過程で細胞の増殖や加工を伴う業務が介在する場合には、薬事法のもとで外部委託も取り入れて実施した方がより安全で効率のよい医療を提供することができるようになると考えられる。特に、自己細胞を用いた再生医療の場合は、細胞の所有権は患者にあり、商品にはなり得ない。また、細胞の性質は、個人個人で異なることが多く、同様の疾患に対する臨床研究であっても単一のプロトコールで細胞培養や加工ができることはなく、個々の患者に合わせた医師の指示のもとで外部機関（民間企業等）が業務を委託される形になる。受託した機関側は、医療成績自体には責任を持つ必要はないが、医師の指示の通りに安全な細胞を提供するという契約上の義務が生じる。このプロセスについての考え方を整理した案が今回の提案である。

この考え方をもとに自己細胞を用いた再生医療の臨床研究が進展し、医療化のプロセスで必要になる重要な知見が迅速に集積されることが期待されている。自己細胞を用いた移植の次には、同種（他家）細胞を用いた再生医療の展開を円滑にする環境を整備する必要がある。ここでは、細胞バンクのあり方、免疫拒絶反応の回避・軽減技術などが大きな課題となる。細胞の種類によって考え方や国民の許容範囲も大きく異なることが予想される。より一層のきめ細かな対応が求められている。



參考資料



## 1. 開発WG会議の議事概要

平成18年度は3回の委員会を開催し、ガイドライン案の作成に関し意見交換を行った。議事内容については、「3. ガイドライン検討過程」に記述したとおりである。

### 1.1 第1回再生医療開発WG会議

開催日時 平成18年11月28日（火）

- 1) 本年度の検討方針の説明
- 2) 検討の方向性・項目の議論

### 1.2 第2回再生医療開発WG会議

開催日時 平成19年1月30日（火）

- 1) 講演「心筋細胞シートを用いた再生医療」
- 2) 本年度の検討方針の確認とガイドライン案の説明と質疑
- 3) 今後の検討課題について

### 1.3 第3回再生医療開発WG会議

開催日時 平成19年2月20日（火）

- 1) 本年度の検討方針の確認と「ガイドラインの考え方」の説明と質疑
- 2) 今後の方向性についての議論

2. 自己細胞を用いた再生医療の考え方資料

## 自家移植と同種移植は同等ではない

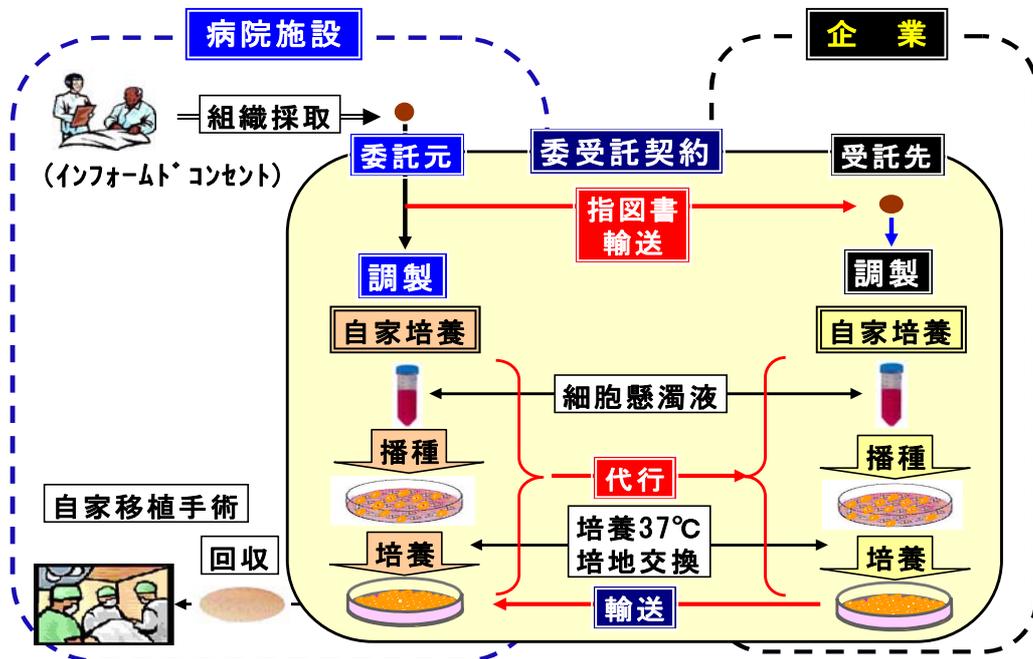
自家移植は原料が多様で、**特定**の製法・品質が確保出来ない。

比較項目		自家移植	同種移植
原料	保有	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ストックできない</li> <li>・ その都度供給を受ける</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ セルバンク化している</li> <li>・ 品質が確保されている</li> </ul>
	規格値	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 規格値が広範囲になる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 規格値が特定されている</li> </ul>
	有用性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有用性が未定のまま調製を開始する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有用性が製造開始前に確認されている</li> </ul>
	所有権	患者本人	企業(商品化可能)
製法	各工程の ・有効性 ・安全性 検証	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 試験用原料が多種多様で種類・量とも入手困難</li> <li>・ 原料が多種な分検証試験が多くなる(検証困難)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 入手可能、量に関してもバンク細胞が使用できる</li> <li>・ 原料1種の検証試験でよい(検証可能)</li> </ul>
	標準化	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原料により製法が異なり標準化が複雑になる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製法の標準化が確立されている</li> </ul>
	規格値	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 暫定値になる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 規格値が設定できる</li> </ul>
製品	有用性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 不確定要素が多い</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 適用が絞れる</li> </ul>
	所有権	患者本人	企業(商品化可能)

## 自家移植型再生医療の早期事業化への条件

1. 自家移植臨床研究品の病院施設外での調製を許可性にする。
2. 産・学・官の協力のもとに、幅広い臨床研究を早期に推進する。
3. 臨床研究のデータを蓄積し、分析・評価し、有効性・安全性及び品質を確保した健全な再生医療の産業化をはかる。

## 自家移植治療の流れ



## 委託者のメリット・デメリット

メリット	デメリット
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 設備投資やその維持投資の減少</li> <li>2) 開発投資と技術投資の減少</li> <li>3) 他社の技術が利用できる</li> <li>4) 複数の製造拠点が確保できる</li> <li>5) 製造場所や人員を増やす必要なし</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 自技術漏洩の可能性がある</li> <li>2) 仕事連携やその維持に時間とコストがかかる →事前の「基準化」、「限度見本」などが必要</li> <li>3) GMP監査などの義務が発生する</li> </ol>

## 受託者のメリット・デメリット

メリット	デメリット
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 開発ステップがスムーズになる。</li> <li>2) 安定した仕事獲得、業績安定につながる</li> <li>3) 技術特化が可能で自社技術を研磨できる</li> <li>4) 査察受入によりGMPレベルアップが図れる</li> <li>5) 会社に「ホリゾン」ができる</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 管理面や書類作成が複雑になるときがある</li> <li>2) 構造設備や支援システムに変更が生じ易い</li> <li>3) 技術の摺り合わせに確認に時間がかかる</li> <li>4) 受託窓口も必要記録を残す必要がある</li> </ol>

### 3. ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針

平成18年7月3日

厚生労働省

#### 目次

#### 第1章 総則

##### 第1 目的

##### 第2 用語の定義

##### 第3 適用範囲

##### 第4 対象疾患等

##### 第5 基本原則

###### 1 有効性及び安全性の確保

###### 2 倫理性の確保

###### 3 被験者等のインフォームド・コンセントの確保

###### 4 品質等の確認

###### 5 公衆衛生上の安全の配慮

###### 6 情報の公開

###### 7 個人情報の保護

#### 第2章 研究の体制等

##### 第1 研究の体制

###### 1 すべての研究者等の基本的な責務

###### 2 研究者の責務

###### 3 研究責任者の責務

###### 4 研究機関の長の責務

###### 5 組織の代表者等の責務

###### 6 研究機関の基準

###### 7 倫理審査委員会等

##### 第2 厚生労働大臣の意見等

###### 1 厚生労働大臣の意見

###### 2 重大な事態に係る厚生労働大臣の意見

###### 3 厚生労働大臣の調査

#### 第3章 ヒト幹細胞の採取

##### 第1 提供者の人権保護

###### 1 提供者の選定

###### 2 インフォームド・コンセント

###### 3 提供者となるべき者に対する説明事項

- 4 代諾者からのインフォームド・コンセント
- 5 提供者が死亡している場合
- 6 手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合
- 7 提供者に移植又は投与を行う場合
- 第2 採取段階における安全対策等
- 第4章 ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等
  - 1 品質管理システム
  - 2 細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除
  - 3 その他
- 第5章 ヒト幹細胞の移植又は投与
  - 第1 被験者の人権保護
    - 1 被験者の選定
    - 2 インフォームド・コンセント
    - 3 被験者となるべき者に対する説明事項
    - 4 代諾者からのインフォームド・コンセント
  - 第2 移植又は投与段階における安全対策等
    - 1 ヒト幹細胞に関する情報管理
    - 2 被験者の試料及び記録等の保存
    - 3 被験者に関する情報の把握
- 第6章 雑則
  - 第1 見直し
  - 第2 施行期日

## 第1章 総則

### 第1 目的

ヒト幹細胞を用いる臨床研究（以下「ヒト幹細胞臨床研究」という。）は、臓器機能再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすものである。この指針は、こうした役割にかんがみ、ヒト幹細胞臨床研究が社会の理解を得て、適正に実施・推進されるよう、個人の尊厳と人権を尊重し、かつ、科学的知見に基づいた有効性及び安全性を確保するために、ヒト幹細胞臨床研究にかかわるすべての者が遵守すべき事項を定めることを目的とする。

### 第2 用語の定義

この指針において、次に掲げる用語の意義は、それぞれ次に定めるところによる。

(1) ヒト幹細胞 ヒトから採取された細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、多分化能を有し、かつ、自己複製能力を維持しているもの又はそれに類する能力を有することが推定されるもの及びこれらに由来する細胞のうち、別に厚生労働省健康局長が定める細則（以下「細則」という。）に規定する細胞をいう。ただし、ヒトES細胞及びこれに由来する細胞を除く。

#### <細則>

(1)に規定する細則に規定する細胞は、組織幹細胞（例えば、造血系幹細胞、神経系幹細胞、間葉系幹細胞（骨髄間質幹細胞・脂肪組織由来幹細胞を含む。）、角膜幹細胞、皮膚幹細胞、毛胞幹細胞、腸管幹細胞、肝幹細胞及び骨格筋幹細胞）及びこれを豊富に含む細胞集団（例えば、造血系幹細胞を含む全骨髄細胞）をいい、血管前駆細胞、臍帯血及び骨髄間質細胞を含む。また、体外でこれらの細胞を培養して得られた細胞を含む。

(2) 研究者 ヒト幹細胞臨床研究を実施する者をいう。ただし、研究責任者を除く。

(3) 研究責任者 研究機関において、研究者に必要な指示を行うほか、ヒト幹細胞臨床研究に係る業務を統括する者をいう。

(4) 研究者等 研究者、研究責任者、研究機関の長その他のヒト幹細胞臨床研究に携わる者をいう。

(5) 研究機関 ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関（ヒト幹細胞の採取又は調製を行う機関を含む。）をいう。

(6) 倫理審査委員会 ヒト幹細胞臨床研究の実施、継続又は変更の適否その他のヒト幹細胞臨床研究に関する必要な事項について、倫理的及び科学的観点から審議するため、ヒト幹細胞の移植又は投与を行う研究機関の長の諮問機関として置かれた合議制の機関をいう。

(7) 重大な事態 被験者の死亡その他のヒト幹細胞臨床研究の実施に際して生じた重大な事態及びヒト幹細胞臨床研究の実施に影響を及ぼすおそれがある情報の提供を受けた事態をいう。

(8) 被験者 ヒト幹細胞臨床研究において投与又は移植の対象となる者をいう。

- (9) 提供者 ヒト幹細胞臨床研究において自らのヒト幹細胞を提供する者をいう。
- (10) インフォームド・コンセント 研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者から、事前にヒト幹細胞臨床研究に関する十分な説明を受け、当該臨床研究の意義、目的、方法を理解し、自由意思に基づいて、被験者又は提供者となること及びヒト幹細胞の取扱いについて、当該研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者に対して与える同意をいう。
- (11) 代諾者 被験者又は提供者となるべき者が単独で同意を与える能力を欠いている場合において、親権を行う者、配偶者、後見人その他の本人の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であって、本人に代わってインフォームド・コンセントを与え得るものをいう。
- (12) 調製 提供者から採取されたヒト幹細胞を被験者に移植又は投与するために加工することをいう。
- (13) 調製機関 ヒト幹細胞臨床研究のために用いられるヒト幹細胞を調製する機関をいう。
- (14) ロット 一連の調製工程により均質性を有するように調製されたヒト幹細胞の一群をいう。
- (15) 最終調製物 被験者に移植又は投与する、最終的に調製されたヒト幹細胞をいう。
- (16) 個人情報 生存する個人に関する情報であって、当該情報に含まれる氏名、生年月日その他の記述等により特定の個人を識別することができるもの（他の情報と容易に照合することができ、それにより特定の個人を識別することができることとなるものを含む。）をいう。  
なお、死者に係る情報が同時に、遺族等の生存する個人に関する情報である場合には、当該生存する個人の情報となる。
- (17) 保有個人情報 研究者等が実施するヒト幹細胞臨床研究に係る個人情報であって、当該研究者等が、開示、内容の訂正、追加又は削除、利用の停止、消去及び第三者への提供の停止を行うことのできる権限を有するものをいう。
- (18) 未成年者 満20歳未満の者であって、婚姻をしたことがないものをいう。
- (19) 代理人 未成年者若しくは成年被後見人の法定代理人又は保有個人情報の利用目的の通知、開示、内容の訂正、追加又は削除、利用の停止、消去及び第三者への提供の停止の求め（以下「開示等の求め」という。）をすることにつき本人が委任した代理人をいう。

### 第3 適用範囲

この指針は、第4に規定する対象疾患等に関するものであって、ヒト幹細胞を、疾病の治療のための研究を目的として人の体内に移植又は投与する臨床研究を対象とする。

#### <細則>

ヒト幹細胞臨床研究においては、採取、調製及び移植又は投与は基本的には同一機関内で実施されるものであるが、薬事法（昭和35年法律第145号）における治験以外で採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施する場合は考えられ、これに対してはこの指針が適用される。例えば、医師である研究者が自らの患者への投与を目的として調製機関に赴いて調製する場合である。

ただし、次のいずれかに該当するものは、この指針の対象としない。

- ① 診断又は治療のみを目的とした医療行為

<細則>

①に規定する医療行為は、安全性及び有効性が確立されており、一般的に行われている医療行為を指す。

② 胎児（死胎を含む。）から採取されたヒト幹細胞を用いる臨床研究

2 この指針は、日本国内において実施されるヒト幹細胞臨床研究を対象とするが、我が国の研究機関が日本国外において研究を行う場合及び海外の研究機関と共同で研究を行う場合は、日本国外において実施されるヒト幹細胞臨床研究も対象とし、研究者等は、当該実施地の法令、指針等を遵守しつつ、この指針の基準に従わなければならない。

ただし、この指針と比較して当該実施地の法令、指針等の基準が厳格な場合には、当該基準に従ってヒト幹細胞臨床研究を実施しなければならない。

<細則>

1 この指針が施行される前にすでに着手され、現在実施中のヒト幹細胞臨床研究については、この指針は適用しないが、できる限り、この指針に沿って適正に実施しなければならない。

2 我が国の研究機関が日本国外において研究を行う場合及び海外の研究機関と共同で研究を行う場合において、この指針の基準が相手国の法令、指針等の基準よりも厳格な場合であって、かつ次に掲げる要件のすべてを満たす場合には、当該相手国の基準に従って研究を行うことができる。

(1) 相手国においてこの指針の適用が困難であること。

(2) 次に掲げる事項が適切に措置されることについて、我が国の研究機関の倫理審査委員会及び倫理審査委員会に準ずる委員会の審査を受け、研究機関の長が適当であると判断していること。

① インフォームド・コンセントを受けられること。

② 被験者及び提供者の個人情報の保護について適切な措置が講じられること。

③ 当該研究の実施計画が、倫理的及び科学的観点から相手国において承認されること、又は相手国が定める法令、指針等に基づいて相手国の研究機関内の倫理審査委員会若しくはこれに準ずる組織により承認され、相手国の研究機関の長により許可されること。

#### 第4 対象疾患等

ヒト幹細胞臨床研究の対象は、次に掲げる要件に適合するものに限る。

(1) 重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患又は一定程度身体の機能若しくは形態を損なうことによりQOL（生活の質）を著しく損なう疾患であること。

(2) ヒト幹細胞臨床研究による治療の効果が、現在可能な他の治療と比較して優れていると予測されるものであること。

(3) 被験者にとってヒト幹細胞臨床研究の治療により得られる利益が、不利益を上回ると十分予測されるものであること。

## 第5 基本原則

### 1 有効性及び安全性の確保

ヒト幹細胞臨床研究は、十分な科学的知見に基づき、有効性及び安全性が予測されるものに限る。

### 2 倫理性の確保

研究者等は、生命倫理を尊重しなければならない。

### 3 被験者等のインフォームド・コンセントの確保

ヒト幹細胞臨床研究は、被験者及び提供者（以下「被験者等」という。）のインフォームド・コンセントが確保された上で実施されなければならない。また、インフォームド・コンセントを受ける者（以下「説明者」という。）は、研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者であって、原則として、医師でなければならない。

<細則>

3に規定する医師には、歯科医師を含む。

### 4 品質等の確認

ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞は、少なくとも動物実験において、その品質、有効性及び安全性が確認されているものに限る。

### 5 公衆衛生上の安全の配慮

ヒト幹細胞臨床研究は、公衆衛生上の安全に十分配慮して実施されなければならない。

### 6 情報の公開

研究機関の長は、計画又は実施しているヒト幹細胞臨床研究に関する情報の適切かつ正確な公開に努めるものとする。

### 7 個人情報の保護

(1) 被験者等に関する個人情報については、連結可能匿名化（必要な場合に個人を識別できるように、その個人と新たに付された符号又は番号の対応表を残す方法による匿名化をいう。）を行った上で取り扱うものとする。なお、個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第57号）、行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第58号）、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第59号）及び個人情報の保護に関する法律第11条第1項の趣旨を踏まえて地方公共団体において制定される条例等が適用されるそれぞれの研究機関は、保有個人情報の取扱いに当たっては、それぞれに適用される法令、条例等を遵守する必要があることに留意しなければならない。

(2) 研究者等、倫理審査委員会の委員及び倫理審査委員会に準ずる委員会の委員は、ヒト幹細胞臨床研究を行う上で知り得た被験者等に関する個人情報を正当な理由なく漏らしてはならないものとする。その職を退いた後も同様とする。

## 第2章 研究の体制等

### 第1 研究の体制

## 1 すべての研究者等の基本的な責務

(1) 被験者等の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることは、ヒト幹細胞臨床研究に携わる研究者等の責務である。

(2) 説明者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、被験者又は提供者となるべき者に対し、当該臨床研究の実施に関し必要な事項について十分な説明を行い、文書でインフォームド・コンセントを受けなければならない。

### <細則>

1 採取並びに移植又は投与ごとに、インフォームド・コンセントを受けなければならない。

2 説明者ごとに文書でインフォームド・コンセントを受けなければならないわけではなく、研究責任者が代表して受けるなど、被験者等ごとに一つの文書によるインフォームド・コンセントを受けることが可能である。

(3) 研究者等は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献その他の関連する情報及び十分な実験結果に基づかなければならない。

(4) 研究者等は、環境に影響を及ぼすおそれのあるヒト幹細胞臨床研究を実施する場合又はヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり動物を使用する場合には、当該臨床研究の実施に当たって十分な配慮をしなければならない。

(5) 研究者等の個人情報の保護に係る責務は、次のとおりとする。

① ヒト幹細胞臨床研究の結果を公表する場合には、被験者等を特定できないように行わなければならない。

② あらかじめ被験者等の同意を得ないで、インフォームド・コンセントで特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、保有個人情報を取り扱ってはならない。

③ 保有個人情報について、その利用目的を変更する場合（④に規定する場合を除く。）には、改めて被験者等に当該変更の内容を説明し、同意を得なければならない。ただし、細則で規定する場合を除く。

### <細則>

③に規定する細則で規定する場合は、次に掲げる場合とする。

(1) 法令に基づく場合

(2) 人の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。

(3) 公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。

(4) 国の機関若しくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、本人の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。

④ 保有個人情報について、変更前の利用目的と相当の関連性を有すると合理的に認められる範囲内において利用目的を変更する場合は、当該変更の内容について被験者等に通知又は公表し

なければならない。

⑤ 他の研究者等から研究を承継することに伴い個人情報を取得した場合は、あらかじめ被験者等の同意を得ないで、承継前における当該個人情報の利用目的の達成に必要な範囲を超えて、当該個人情報を取り扱ってはならない。

⑥ 偽りその他不正の手段により個人情報を取得してはならない。

⑦ 利用目的の達成に必要な範囲内において、保有個人情報を正確かつ最新の内容に保つよう努めなければならない。

⑧ 保有個人情報の漏えい、滅失又はき損の防止その他の保有個人情報の安全管理のために必要かつ適切な措置を講じなければならない。また、死者の人としての尊厳及び遺族の感情にかんがみ、死者に係る情報についても個人情報と同様に、情報の漏えい、滅失又はき損の防止その他の死者に係る情報の安全管理のために必要かつ適切な措置を講じなければならない。

⑨ あらかじめ被験者等の同意を得ないで、保有個人情報を第三者に提供してはならない。ただし、細則で規定する場合を除く。

<細則>

1 ⑨に規定する細則で規定する場合は、次に掲げる場合とする。

(1) 法令に基づく場合

(2) 人の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。

(3) 公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。

(4) 国の機関若しくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、本人の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。

2 次に掲げる場合において、当該保有個人情報の提供を受ける者は、⑨に規定する第三者に該当しないものとする。

(1) 研究者等が利用目的の達成に必要な範囲内において保有個人情報の全部又は一部を委託する場合

(2) 保有個人情報を特定の者との間で共同して利用する場合であって、その旨並びに共同して利用される保有個人情報の項目、共同して利用する者の範囲、利用する者の利用目的及び当該保有個人情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称について、あらかじめ被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置いているとき。ただし、当該保有個人情報を利用する者の利用目的又は保有個人情報の管理について責任を有する者の氏名若しくは名称を変更する場合、研究者等は、変更する内容についてあらかじめ被験者等に通知し、又は被験者等が知り得る状態に置かなければならない。

⑩ 保有個人情報の取扱いに関する被験者等からの苦情又は問い合わせへの適切かつ迅速な対応に努めなければならない。

## 2 研究者の責務

- (1) 研究者は、ヒト幹細胞臨床研究を適正に実施するために必要な専門的知識又は臨床経験を有する者でなければならない。
- (2) 研究者は、ヒト幹細胞臨床研究を適正に実施するために恒常的に適切な教育又は研修を受け、情報収集に努めなければならない。
- (3) 研究者は、研究責任者を補助しヒト幹細胞臨床研究の実施計画に関する資料を作成するとともに、当該計画を実施し、研究責任者に対し必要な報告を行わなければならない。

## 3 研究責任者の責務

- (1) 研究責任者は、1件のヒト幹細胞臨床研究について1名とし、次に掲げる要件を満たす者でなければならない。
  - ① ヒト幹細胞臨床研究の対象となる疾患及び関連する分野について、十分な科学的知見並びに医療上の経験及び知識を有していること。

### <細則>

研究責任者が十分な医療上の経験及び知識を有していない場合は、十分な臨床経験を有する医師が当該ヒト幹細胞臨床研究に参加していなければならない。

- ② ヒト幹細胞臨床研究を行うことができる倫理観を十分に有していること。

- ③ (2)から(20)までに掲げる業務を的確に実施できる者であること。

- (2) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たって、内外の入手し得る情報に基づき、倫理的及び科学的観点から十分検討しなければならない。
- (3) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究に伴う危険が予測され、安全性を十分に確保できると判断できない場合には、当該臨床研究を実施してはならない。

### <細則>

研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を終了するまでの間、危険の予測や安全性の確保に必要な情報について把握しておかななければならない。

- (4) 研究責任者は、被験者等の選定に当たって、当該者の経済的事由をもって選定してはならない。

- (5) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施、継続又は変更するに当たり、(2)の検討の結果を踏まえて、研究遂行に必要な体制を整え、あらかじめ当該臨床研究の実施計画を記載した書類(以下「実施計画書」という。)を作成し、研究機関の長の許可を受けなければならない。

### <細則>

1 (5)に規定するヒト幹細胞臨床研究の継続は、臨床研究の実施期間経過後においても引き続き当該臨床研究を実施する場合又はヒト幹細胞臨床研究を何らかの理由により中止し、再開する場合等を指す。

- 2 (5)に規定する研究機関の長は、例えば次に掲げる者である。

- (1) 研究機関が病院の場合は、病院長

(2) 研究機関が大学医学部の場合は、医学部長

(6) 研究責任者は、実施計画書に次の事項を記載しなければならない。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の名称
- ② 研究責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該臨床研究において果たす役割
- ③ 研究機関の名称及びその所在地
- ④ ヒト幹細胞臨床研究の目的及び意義
- ⑤ 対象疾患及びその選定理由
- ⑥ 被験者等の選定基準
- ⑦ ヒト幹細胞の種類及びその採取、調製、移植又は投与の方法
- ⑧ 安全性についての評価
- ⑨ ヒト幹細胞臨床研究の実施が可能であると判断した理由
- ⑩ ヒト幹細胞臨床研究の実施計画
- ⑪ 被験者等に関するインフォームド・コンセントの手続
- ⑫ インフォームド・コンセントにおける説明事項
- ⑬ 単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とするヒト幹細胞臨床研究にあつては、当該臨床研究を行うことが必要不可欠である理由及び代諾者の選定方針
- ⑭ 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法
- ⑮ ヒト幹細胞臨床研究終了後の追跡調査の方法
- ⑯ ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償の有無（ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合にあつては、当該補償の内容を含む。）
- ⑰ 個人情報保護の方法（連結可能匿名化の方法を含む。）
- ⑱ その他必要な事項

<細則>

⑱に規定するその他必要な事項は、例えば次に掲げる事項である。

(1) ヒト幹細胞臨床研究に係る研究資金の調達方法

(2) 既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項

(7) (6)の実実施計画書には、次の資料を添付しなければならない。

- ① 研究者の略歴及び研究業績
- ② 6に定める研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- ③ ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
- ④ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- ⑤ ヒト幹細胞臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- ⑥ インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- ⑦ その他必要な資料

(8) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を総括し、他の研究者に必要な指示を与えるとともに、恒常的に教育及び研修を行わなければならない。

<細則>

(8)に規定する研修は、例えば次に掲げる事項についての研修である。

- (1) この指針についての理解
- (2) ヒト幹細胞に関する知識（ヒト幹細胞の取扱いに関する倫理的考え方を含む。）
- (3) 調製されるヒト幹細胞の安全な取扱いに関する知識及び技術
- (4) 施設・装置に関する知識及び技術
- (5) 調製工程の安全性に関する知識及び技術
- (6) 事故発生時の措置に関する知識及び技術

(9) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究が実施計画書に従い適正に実施されていることを随時確認しなければならない。

(10) 研究責任者は、研究機関の長に対して、ヒト幹細胞臨床研究の進行状況について、随時報告するものとし、また、少なくとも1年に1回、定期的に文書で報告しなければならない。

(11) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究において重大な事態が発生した場合には、研究機関の長に対し、速やかに報告しなければならない。また、研究責任者は、研究機関の長の指示を受ける前に、必要に応じ、当該臨床研究の中止その他の暫定的な措置を講じることができる。

(12) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究により期待される利益よりも不利益が大きいと判断される場合には、当該臨床研究を中止しなければならない。また、ヒト幹細胞臨床研究により十分な成果が得られた場合には、当該臨床研究を終了しなければならない。

<細則>

1 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を終了するまでの間、当該臨床研究に関する国内外における学会発表、論文発表等の情報（以下「発表情報」という。）について把握しておくとともに、把握した発表情報を研究機関の長に報告することが望ましい。

2 研究責任者は、他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合には、当該他の研究機関の研究者等に対し、把握した発表情報を報告することが望ましい。

3 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を中止し、又は終了した場合は、その旨を研究機関の長に報告しなければならない。

(13) 研究責任者は、研究機関の長から指示があった場合には、適切かつ速やかに措置を講ずるとともに、その措置について研究機関の長に報告しなければならない。

(14) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究の中止又は終了後速やかに総括報告書を作成し、研究機関の長に提出しなければならない。

(15) 研究責任者は、総括報告書に次の事項を記載しなければならない。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の名称
- ② ヒト幹細胞臨床研究の目的及びその実施期間
- ③ 研究責任者及びその他の研究者の氏名
- ④ 研究機関の名称及びその所在地
- ⑤ ヒト幹細胞臨床研究の実施計画

- ⑥ ヒト幹細胞臨床研究の結果及び考察
- ⑦ ヒト幹細胞臨床研究終了後の追跡調査の方法
- ⑧ その他必要な事項

<細則>

⑧に規定するその他必要な事項は、例えば重大な事態が発生した場合の対処方法等である。

(16) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究終了後においても、有効性及び安全性の確保の観点から、治療による効果及び副作用について適当な期間の追跡調査その他の必要な措置を行うよう努めなければならない。また、その結果については、研究機関の長に報告しなければならない。

(17) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究終了後においても、当該臨床研究の結果により得られた最善の予防、診断及び治療を被験者が受けることができるよう努めなければならない。

(18) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究に関する記録を良好な状態の下で、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存しなければならない。

(19) 研究責任者の個人情報の保護に係る責務は、次のとおりとする。

① 保有個人情報の安全管理が図られるよう、当該保有個人情報を取り扱う研究者に対し必要かつ適切な監督を行わなければならない。

<細則>

研究責任者は、研究機関の長が保有個人情報を厳重に管理する手続、体制等を整備するに当たり、これに協力しなければならない。

② 保有個人情報の取扱いの全部又は一部を委託する場合は、取扱いを委託された保有個人情報の安全管理が図られるよう、委託を受けた者に対する必要かつ適切な監督を行わなければならない。

<細則>

②に規定する必要かつ適切な監督は、例えば委託契約書において、委託者が定める安全管理措置の内容を明示的に規定するとともに、当該内容が遵守されていることを確認することである。

③ 保有個人情報に関し、次に掲げる事項について、被験者等の知り得る状態

(被験者等の求めに応じて遅滞なく回答する場合を含む。)に置かななければならない。

一 当該臨床研究に係る研究者等の氏名又は研究班の名称

二 すべての保有個人情報の利用目的。ただし、細則で規定する場合を除く。

<細則>

③に規定する細則で規定する場合は、次に掲げる場合とする。

(1) 利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより被験者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合

(2) 利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより当該研究責任者の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合

(3) 国の機関又は地方公共団体が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより当該事務の遂行に

支障を及ぼすおそれがあるとき。

(4) 取得の状況からみて利用目的が明らかであると認められる場合

三 開示等の求めに応じる手続

四 苦情の申出先及び問い合わせ先

④ 被験者等又は代理人から、当該被験者等が識別される保有個人情報の開示を求められたときは、被験者等又は代理人に対し、遅滞なく、書面の交付又は開示の求めを行った者が同意した方法により当該保有個人情報を開示しなければならない。また、当該被験者等が識別される保有個人情報が存在しないときには、その旨を知らせなければならない。

ただし、開示することにより、次のいずれかに該当する場合は、その全部又は一部を開示しないことができる。

一 被験者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合

二 研究者等の当該臨床研究に係る業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合

三 他の法令に違反することとなる場合

また、開示を求められた保有個人情報の全部又は一部について開示しない旨を決定したときは、被験者等又は代理人に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。その際、被験者等又は代理人に対し、その理由を説明するよう努めなければならない。なお、他の法令の規定により、保有個人情報の開示について定めがある場合には、当該法令の規定によるものとする。

⑤ 保有個人情報のうち、診療情報を含むものを開示する場合には、「診療情報の提供等に関する指針の策定について」（平成15年9月12日付け医政発第0912001号厚生労働省医政局長通知）の規定するところによるものとする。

⑥ 被験者等又は代理人から、保有個人情報の内容の訂正、追加又は削除、利用の停止、消去又は第三者への提供の停止（以下「内容の訂正等」という。）を求められた場合であって、当該求めが適正であると認められるときは、これらの措置を行わなければならない。ただし、利用の停止、消去又は第三者への提供の停止については、多額の費用を要する場合など当該措置を行うことが困難な場合であって、被験者等の権利利益を保護するため必要なこれに代わるべき措置をとるときは、この限りでない。

⑦ 被験者等又は代理人からの保有個人情報の内容の訂正等の求めの全部又は一部について、その措置をとる旨、その措置をとらない旨又はその措置と異なる措置をとる旨を決定したときは、被験者等又は代理人に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。その際、被験者等又は代理人に対し、その理由を説明するよう努めなければならない。

⑧ 被験者等又は代理人に対し、保有個人情報の開示等の求めに関して、当該保有個人情報を特定するに足りる事項の提示を求めることができる。この場合において、被験者等又は代理人が容易かつ正確に開示等の求めをすることができるよう、当該保有個人情報の特定に資する情報の提供その他被験者等又は代理人の利便を考慮した措置をとらなければならない。

<細則>

研究責任者は、開示等の求めに対して、一元的に対応できるような手続等を定めるなど、被験

者等及び代理人の負担をできるだけ軽減するような措置を講ずるよう努めなければならない。

(20) 研究責任者は、(2)から(19)までに定める業務のほか、ヒト幹細胞臨床研究を総括するに当たって必要な措置を講じなければならない。

#### 4 研究機関の長の責務

##### (1) 倫理的配慮等の周知

研究機関の長は、当該研究機関におけるヒト幹細胞臨床研究が、倫理的、法的又は社会的問題を引き起こすことがないように、当該研究機関の研究者等（研究機関の長を除く。）に対し、当該臨床研究を実施するに当たり、被験者等の個人の尊厳及び人権を尊重し、個人情報を保護しなければならないことを周知徹底しなければならない。

##### (2) 倫理審査委員会等の設置

ヒト幹細胞の移植又は投与を行う研究機関の長は、実施計画書のこの指針に対する適合性その他ヒト幹細胞臨床研究に関し必要な事項について、倫理的及び科学的観点から審査を行わせるため、倫理審査委員会を設置しなければならない。また、ヒト幹細胞の採取を行う研究機関又は調製機関の長にあつては、倫理審査委員会に準ずる委員会を設置しなければならない。

<細則>

(2)に規定する倫理審査委員会及び倫理審査委員会に準ずる委員会は、研究機関に既に設置されている類似の委員会をこの指針に規定する倫理審査委員会及び倫理審査委員会に準ずる委員会に適

合するよう再編成することで対応可能であり、その名称の如何を問わない。

##### (3) ヒト幹細胞臨床研究の実施等の許可

研究機関の長は、3(5)の規定により研究責任者からヒト幹細胞臨床研究の実施又は重大な変更であつて細則で規定する場合（以下「実施等」という。）の許可を求める申請を受けたときは、まず倫理審査委員会又は倫理審査委員会に準ずる委員会（以下「倫理審査委員会等」という。）の意見を聴き、次いで厚生労働大臣の意見を聴いて、当該臨床研究の実施等の許可又は不許可を決定するとともに、その他当該臨床研究に関する必要な事項を指示しなければならない。この場合において、研究機関の長は、倫理審査委員会等又は厚生労働大臣から実施等が適当でない旨の意見を述べられたときは、当該臨床研究については、その実施等を許可してはならない。なお、倫理審査委員会等又は厚生労働大臣から留意事項、改善事項等について意見を述べられた実施計画書について、研究責任者から実施計画書の修正又は改善の報告を受けた場合、研究機関の長は、その旨を倫理審査委員会等に報告し、再度、倫理審査委員会等の意見を聴いて、当該臨床研究の実施等の許可又は不許可を決定しなければならない。

<細則>

(3)に規定する重大な変更であつて細則で規定する場合は、実施計画書の記載内容のうち、ヒト幹細胞臨床研究の対象疾患、臨床研究に用いるヒト幹細胞の種類並びにその採取、調製及び移植又は投与方法について変更する場合とする。

##### (4) ヒト幹細胞臨床研究の継続等の許可

研究機関の長は、3(5)の規定により研究責任者からヒト幹細胞臨床研究の継続又は軽微な変更であって細則で規定する場合（以下「継続等」という。）の許可を求める申請を受けたときは、倫理審査委員会等の意見を聴いて、当該臨床研究の継続等の許可又は不許可を決定するとともに、その他当該臨床研究に関する必要な事項を指示しなければならない。この場合において、研究機関の長は、倫理審査委員会等から継続等が適当でない旨の意見を述べられたときは、当該臨床研究については、その継続等を許可してはならない。なお、倫理審査委員会等から留意事項、改善事項等について意見を述べられた実施計画書について、研究責任者から実施計画書の修正又は改善の報告を受けた場合、研究機関の長は、その旨を倫理審査委員会等に報告し、再度、倫理審査委員会等の意見を聴いて、当該臨床研究の継続等の許可又は不許可を決定しなければならない。

#### <細則>

1 (3)に規定する軽微な変更であって細則で規定する場合は、実施計画書の記載内容のうち、ヒト幹細胞臨床研究の対象疾患、臨床研究に用いるヒト幹細胞の種類並びにその採取、調製及び移植又は投与方法に係る変更以外の事項について変更する場合とする。

2 研究機関の長は、他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合において、当該臨床研究の実施計画書について、それぞれの研究機関に設置された倫理審査委員会等の意見を聴いて、許可又は不許可を決定しなければならない。

3 研究機関の長は、他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合において、倫理審査委員会等の意見を聴くに当たっては、当該他の研究機関における審査の状況、インフォームド・コンセントの取得状況等の情報を倫理審査委員会等に提供しなければならない。

#### (5) 重大な事態における措置

研究機関の長は、3(11)の規定により研究責任者から重大な事態が報告された場合には、原因の分析を含む対処方針につき、速やかに倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し、中止その他の必要な措置を講じるよう指示しなければならない。なお、必要に応じ、倫理審査委員会等の意見を聴く前に、研究機関の長は、研究責任者に対し、中止その他の暫定的な措置を講じるよう、指示することができる。

#### (6) 研究責任者からの報告等

研究機関の長は、ヒト幹細胞臨床研究の進行状況、重大な事態及び総括報告について、研究責任者から適切に報告を受けるとともに、必要に応じ、聴取することができる。

#### (7) 倫理審査委員会等への報告

研究機関の長は、次に掲げる事項を行うものとする。

① ヒト幹細胞臨床研究の進行状況について、研究責任者から報告を受けた場合、速やかに倫理審査委員会等に対し報告を行うこと。

② 7(2)②の規定により、倫理審査委員会等から留意事項、改善事項等について意見を述べられた場合、これについて講じた改善等の措置について、倫理審査委員会等に対し報告を行うこと。

③ 研究責任者から受理した総括報告書の写しを速やかに倫理審査委員会等に提出すること。

#### (8) 厚生労働大臣への報告

研究機関の長は、次に掲げる事項を行うものとする。

- ① ヒト幹細胞臨床研究における重大な事態について、倫理審査委員会等の意見を受け、その原因を分析し、研究責任者に中止その他の必要な措置の指示を与えた上で、厚生労働大臣に速やかに報告すること。
- ② 研究責任者から受理した総括報告書の写しを速やかに厚生労働大臣に提出すること。

#### (9) 研究責任者への指示

研究機関の長は、倫理審査委員会等若しくは厚生労働大臣の意見を受け、又は必要に応じ、研究責任者に対して改善、中止、調査の実施その他の必要な措置を講じるよう、指示するものとする。なお、倫理審査委員会等から当該臨床研究を中止すべきである旨の意見を述べられたときは、その中止を指示しなければならない。

#### (10) 記録等の保存の体制整備

研究機関の長は、ヒト幹細胞臨床研究に関する記録等を、研究責任者が良好な状態で保存できるよう、必要な体制を整えなければならない。

#### (11) 実施計画書等の公開

研究機関の長は、実施計画書及びヒト幹細胞臨床研究の成果を公開するよう努めるものとする。

#### (12) 研究体制の整備

研究機関の長は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たり、適切な研究体制を整備しなければならない。

### 5 組織の代表者等の責務

#### (1) 個人情報の保護に関する責務

- ① 研究機関を有する法人の代表者、行政機関の長等（以下「組織の代表者等」という。）は、当該研究機関におけるヒト幹細胞臨床研究の実施に際し、個人情報の保護が図られるようにしなければならない。
- ② 組織の代表者等は、個人情報の保護に関する措置に関し、適正な実施を確保するため必要があると認めるときは、研究機関の長に対し、監督上必要な指示をすることができる。

#### (2) 個人情報に係る安全管理措置

組織の代表者等は、保有個人情報の安全管理のために必要かつ適切な組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じなければならない。また、組織の代表者等は、死者の人としての尊厳及び遺族の感情にかんがみ、死者に係る情報についても個人情報と同様に、必要かつ適切な組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じなければならない。

#### (3) 苦情及び問い合わせへの対応

組織の代表者等は、苦情及び問い合わせに適切かつ迅速に対応するため、苦情及び問い合わせを受け付けるための窓口の設置、苦情及び問い合わせの対応の手順の策定その他の必要な体制の整備に努めなければならない。

#### (4) 手数料の徴収等

組織の代表者等は、保有個人情報の利用目的の通知又は保有個人情報の開示を求められたときは、当該措置の実施に関し、手数料を徴収することができる。手数料を徴収する場合には、実費を勘案して合理的であると認められる範囲内において、その額を定めなければならない。

#### (5) 権限等の委任

組織の代表者等は、(2)から(4)までに規定する権限又は事務を、当該研究機関の長その他の当該研究機関の適当な者に委任することができる。

### 6 研究機関の基準

研究機関は、次に掲げる研究段階において、それぞれ次に掲げる要件を満たすほか、第1章第5に規定する基本原則を遂行する体制が整備されていなければならない。

#### (1) ヒト幹細胞の採取を行う研究機関

ヒト幹細胞の採取を行う研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① ヒト幹細胞の採取及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、採取に関する十分な知識及び技術を有する研究者を有していること。
- ② 提供者の人権の保護のための措置がとられていること。
- ③ 採取が侵襲性を有する場合にあっては、医療機関であること。
- ④ 7に規定する倫理審査委員会に準ずる委員会が設置されていること。

#### (2) 調製機関

調製機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年厚生省令第28号)第17条第1項に求められる水準に達していること。
- ② ヒト幹細胞の調製及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、調製に関する十分な知識及び技術を有する研究者を有していること。
- ③ ヒト幹細胞の取扱いに関して、機関内に専用の作業区域を有していること。
- ④ 7に規定する倫理審査委員会に準ずる委員会が設置されていること。

#### (3) ヒト幹細胞を移植又は投与する研究機関

ヒト幹細胞を移植又は投与する研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① 医療機関であること。
- ② 十分な臨床的観察及び検査並びにこれらの結果をヒト幹細胞の移植又は投与と関連付けて分析及び評価を行う能力を有する研究者を置き、かつ、これらの実施に必要な機能を有する施設を備えていること。
- ③ 被験者の病状に応じて必要な措置を講ずる能力を有する研究者を置き、かつ、そのために必要な機能を有する施設を備えていること。
- ④ 7に規定する倫理審査委員会が設置されていること。

### 7 倫理審査委員会等

(1) 倫理審査委員会は、次に掲げる要件を満たすものとする。

① ヒト幹細胞臨床研究について、倫理的及び科学的観点から総合的に審査できるよう、次に掲げる者を含めて構成されること。ただし、研究者等は含まれないこと。

一 分子生物学、細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学又は病理学の専門家

二 ヒト幹細胞臨床研究が対象とする疾患に係る臨床医

三 法律に関する専門家

四 生命倫理に関する識見を有する者

② 男女両性により構成され、かつ、複数の外部委員を含むこと。

③ 審査が適正かつ公正に行えるよう、その活動の自由及び独立が保障されていること。

④ その構成、組織及び運営その他ヒト幹細胞臨床研究の審査等に必要の手続に関する規則が定められ、公表されていること。

(2) 倫理審査委員会等は、次の業務を行うものとする。

① 研究機関の長の意見の求めに応じ、実施計画書のこの指針に対する適合性について審査を行い、実施等又は継続等の適否、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べること。

② ヒト幹細胞臨床研究の進行状況について研究機関の長から報告を受け、留意事項、改善事項、中止等について、研究機関の長に対して意見を述べること。

③ 上記①及び②に定める留意事項、改善事項等に関する意見に対する研究機関の長からの改善等の報告を受けた場合、速やかにこれを再審査し、実施等又は継続等の適否、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べること。

④ 研究機関の長から4(5)に規定する重大な事態に係る報告を受けた場合、速やかにこの原因の分析を含む対処方針について、研究機関の長に対して意見を述べること。

⑤ 必要と認める場合は、実施している、又は終了したヒト幹細胞臨床研究について、研究機関の長に対して、その適正性及び信頼性を確保するための調査を行うよう求めること。

⑥ 倫理審査委員会等による審査の過程は、記録を作成し、これを総括報告書の写しの提出を受けた日から少なくとも10年間保存するとともに、個人情報、研究の独創性及び知的財産権の保護に支障を生じるおそれのある事項を除き公表すること。

## 第2 厚生労働大臣の意見等

### 1 厚生労働大臣の意見

(1) 厚生労働大臣は、第1の4(3)による研究機関の長からの意見の求めに応じ、実施計画書のこの指針に対する適合性について審査を行い、実施等の適否、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べるものとする。

(2) 研究機関の長は、厚生労働大臣に対し意見を求めるに当たって、次に掲げる書類を提出しなければならない。

① 実施計画書及び当該実施計画書に添付する資料

② 倫理審査委員会等における審査の過程及び結果を示す書類

### ③ 第1の7(1)④に規定する規則

(3) 厚生労働大臣は、第1の4(3)に基づき意見を求められた場合、当該臨床研究が次に掲げる要件のいずれかに該当すると判断するときは、倫理的及び科学的観点から、厚生科学審議会の意見を聴くものとする。

- ① 新規のヒト幹細胞又は移植若しくは投与方法を用いているとき。
- ② 過去にヒト幹細胞臨床研究の対象となつたことがない新規の疾患を対象としているとき。
- ③ その他厚生労働大臣が必要と認めるとき。

#### 2 重大な事態に係る厚生労働大臣の意見

厚生労働大臣は、第1の4(8)①に基づき研究機関の長から報告を受けた場合には、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べるものとする。

#### 3 厚生労働大臣の調査

厚生労働大臣は、1(1)及び2の意見を述べるときその他必要があると認めるときは、研究機関の長に対し、1(2)に規定する書類以外の資料の提出を求めるとともに、当該研究機関の長の承諾を得て、当該研究機関の調査その他必要な調査を行うことができる。

## 第3章 ヒト幹細胞の採取

### 第1 提供者の人権保護

#### 1 提供者の選定

提供者の選定に当たっては、その人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討するものとする。

#### 2 インフォームド・コンセント

ヒト幹細胞の採取を行うに当たって、説明者は、提供者のスクリーニングの実施前に、提供者となるべき者（代諾者を含む。3において同じ。）に対して、に規定する説明事項について、文書を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、説明者は、原則として医師であるが、採取に係る医療行為の程度に応じ、研究責任者が総合的に勘案し妥当と判断した場合にあっては、説明者は医師に限らず、研究責任者が指示した者とするすることができる。

#### 3 提供者となるべき者に対する説明事項

説明者は、2に規定する手続に当たって、提供者となるべき者に対し、次に掲げる事項について十分な理解が得られるよう、できる限り平易な用語を用いて説明するものとする。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法
- ② ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関名
- ③ ヒト幹細胞の採取により予期される危険
- ④ 提供者となることを拒否することは自由であること及びヒト幹細胞の採取に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはないこと。
- ⑤ 提供者となるべき者がヒト幹細胞の採取に同意した後であっても、いつでも同意を撤回でき

ること。

⑥ 無償による提供であること。ただし、提供に際し発生した実費相当分はこの限りでない。

<細則>

⑥に規定する実費相当分は、例えば交通費等である。

⑦ 健康被害に対する補償の有無（ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。）

⑧ その他提供者の個人情報の保護等に関し必要な事項

#### 4 代諾者からのインフォームド・コンセント

代諾者からのインフォームド・コンセントによりヒト幹細胞の採取を行うことができるのは、次に掲げる要件を満たす場合に限る。

① ヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり、単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者からヒト幹細胞の採取を行うことに合理的理由があり、倫理審査委員会等において倫理的及び科学的観点から審査を受けた上で、研究機関の長の許可を受けていること。

② 代諾者は、提供者となるべき者の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であり、代諾者からのインフォームド・コンセントに際しては、当該提供者となるべき者と代諾者と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 提供者となるべき者が未成年者であり、かつ当該者がヒト幹細胞臨床研究への参加についての説明を理解できる場合において、当該者が16歳以上のとき、当該者からの同意を受けていること。また、当該者が16歳未満のとき、当該者から、説明についての理解を得ること。

#### 5 提供者が死亡している場合

死体からヒト幹細胞を採取する場合には、遺族から2に従ってインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、ヒト幹細胞の採取は、当該提供者がヒト幹細胞の提供を生前に拒否していない場合に限る。

<細則>

5に規定する遺族は、死亡した提供者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者とする。

#### 6 手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合

手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合においては、1から4までに従って、手術を受けた患者又は代諾者からインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、手術等が、ヒト幹細胞の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。

#### 7 提供者に移植又は投与を行う場合

提供者に移植又は投与を行う場合には、ヒト幹細胞の採取のための手術を行うことができる。

### 第2 採取段階における安全対策等

採取段階における安全対策等については、この指針に規定するほか、「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」（平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知）の規定するところによるものとする。

## 第4章 ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等

### 1 品質管理システム

(1) 調製機関は、ヒト幹細胞の調製に当たり、ヒト幹細胞を扱う作業区域及び器材については無菌状態であることを確保し、定期的な保守、点検等により、その清浄度を保つように努めるとともに、その記録を作成し保存しなければならない。

(2) 研究者等は、調製工程において、取違え又は細菌、真菌、ウイルス等の伝播の危険性を避けるため、複数の提供者からのヒト幹細胞を同時に同一区域内で扱ってはならない。

<細則>

(2)に規定する区域は、一つの調製工程を行う作業空間とする。

### 2 細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除

研究責任者は、調製するヒト幹細胞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、ウイルス等による汚染の危険性を排除するものとする。

(1) 原料となるヒト幹細胞の受入時における提供者のスクリーニング記録の確認

(2) 調製工程における汚染防止

(3) 調製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及び除去の導入

(5) 異種移植及び血清の取扱いに関する記載

<細則>

培養に用いる血清は、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。(ただし自家血清を除く。)血清使用が避けられない場合には、次に掲げる点を考慮し、血清からの細菌、真菌、ウイルス、プリオン等の混入及び伝播を防止すること。なお、血清成分については、「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」(平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知)及び「生物由来原料基準」(平成15年厚生労働省告示第210号)に準じて対応すること。

(1) 由来を明確にする。

(2) 牛海綿状脳症の発生が確認された地域からの血清を避ける等、感染症リスクの低減に努める。

(3) 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。

(4) 細胞の活性化、増殖に影響を与えない範囲で細菌、真菌、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、UV 処理等を組み合わせて行う。

(5) 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、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。

### 3 その他

その他の調製段階における標準操作手順書、原材料となるヒト幹細胞の受入れ、試薬等の受入試験検査、ヒト幹細胞の試験検査、運搬方法等、調製工程に関する記録、最新技術の反映等については「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」（平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知）の規定するところによるものとする。

## 第5章 ヒト幹細胞の移植又は投与

### 第1 被験者の人権保護

#### 1 被験者の選定

被験者の選定に当たっては、その人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討するものとする。

#### 2 インフォームド・コンセント

ヒト幹細胞を移植又は投与するに当たって、説明者は、被験者となるべき者（代諾者を含む。3において同じ。）に対して、3に規定する説明事項について、文書を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受けなければならない。

#### 3 被験者となるべき者に対する説明事項

説明者は、2に規定する手続に当たって、被験者となるべき者に対し、次に掲げる事項について十分な理解が得られるよう、できる限り平易な用語を用いて説明するものとする。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法
  - ② ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関名
  - ③ ヒト幹細胞臨床研究により予期される効果及び危険（従来研究成果を含む。）
  - ④ 他の治療法の有無、内容、当該治療法により予期される効果及び危険並びにそれらの治療法との比較
  - ⑤ 被験者となることを拒否することは自由であること、及びヒト幹細胞の移植又は投与に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはなく、また従来治療が継続されること。
  - ⑥ 被験者となるべき者がヒト幹細胞の移植又は投与に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること。
  - ⑦ 健康被害に対する補償の有無（ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。）
  - ⑧ その他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項
- <細則>
- ⑧に規定するその他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項には、被験者の負担する費用を含む。

#### 4 代諾者からのインフォームド・コンセント

代諾者からのインフォームド・コンセントによりヒト幹細胞の移植又は投与を行うことができ

るのは、次に掲げる要件を満たす場合に限る。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり、単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者に対し、ヒト幹細胞の移植又は投与を行うことに合理的理由があり、倫理審査委員会等において、倫理的及び科学的観点から審査を受けた上で、研究機関の長の許可を受けていること。
- ② 代諾者は、被験者となるべき者の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であり、代諾者からのインフォームド・コンセントに際しては、当該被験者となるべき者と代諾者と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 被験者となるべき者が未成年者であり、かつ当該者がヒト幹細胞臨床研究への参加についての説明を理解できる場合において、当該者が16歳以上のとき、当該者からの同意を受けていること。また、当該者が16歳未満のとき、当該者から、説明についての理解を得ること。

## 第2 移植又は投与段階における安全対策等

### 1 ヒト幹細胞に関する情報管理

研究責任者は、提供者のスクリーニング、最終調製物の試験及び検査の結果、調製番号、ロット番号その他のヒト幹細胞に関する情報を管理するものとする。

<細則>

研究責任者は、特に自己細胞以外の同種細胞、又はヒト以外の動物に由来する材料等を使用して共培養を実施する場合には、その危険性について十分に把握しなければならない。

### 2 被験者の試料及び記録等の保存

研究責任者は、被験者について、将来新たに病原体等に感染した場合に、その原因が当該臨床研究に起因するかどうかを明らかにするため、最終調製物を適切な期間保存するとともに、ヒト幹細胞を移植又は投与する前の血清等の試料及び当該被験者にヒト幹細胞を移植又は投与する前後の記録を、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存するものとする。

### 3 被験者に関する情報の把握

(1) 研究責任者は、被験者に病原体感染等の有害事象が起きた場合に当該情報を把握できるよう、また、最終調製物に問題が生じた場合に被験者の健康状態等が把握できるよう、適切な措置をとるものとする。

(2) 研究責任者は、(1)の措置を実施するため、被験者から必要な情報の提供や保存について協力を受けられるよう、研究者等に対してあらかじめ指示しておくものとする。

<細則>

(1)に規定する目的のため、研究責任者は、移植又は投与されたヒト幹細胞の内容、識別コード、調製番号等を、被験者のカルテ等の診療記録に記載することができる。

## 第6章 雑則

### 第1 見直し

この指針は、科学技術の進歩、ヒト幹細胞の取扱いに関する社会的情勢の変化等を勘案して、必要に応じ、又は施行後5年を目途として検討を加えた上で、見直しを行うものとする。

## 第2 施行期日

この指針は、平成18年9月1日から施行する。

#### 4. 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等の品質及び安全性確保について  
(平成一二年一月二六日)

(医薬発第一三一四号)

(各都道府県知事あて厚生省医薬安全局長通知)

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。)が別添一のとおり、「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。)が別添二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

##### 一 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記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。

- (一) ヒト又は動物の細胞・組織から構成される医薬品等
- (二) 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
- (三) 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
- (四) 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
- (五) 添加剤(製造過程の培地を含む。)として(一)～(四)の成分を用いて製造される医薬品等

##### 二 ヒト又は動物由来医薬品等の取扱い及び使用について

一の(一)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、(二)～(五)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」の第二章第一、第四から第六、第三章、第四章に準じて原材料の取扱い、製造管理を実施すべきこと。

##### 三 自主点検

- (一) 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。
- (二) 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。

(三) 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。

#### 四 承認書等の取扱い

(一) 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

(二) 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。

(三) 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、平成一三年三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、平成一四年三月末日までに行うこと。

(別添一)

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

## 第一章 総則

### 第一 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。

## 第二 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。

## 第三 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。

一 「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。

二 「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(平成九年法律第一〇四号)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。

三 「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。

四 「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。

五 「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。

六 「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。

七 「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。

## 第二章 細胞・組織採取について

### 第一 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。

一 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。

二 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。

三 二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。

- (一) 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。
- (二) 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。
- (三) 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。
- (四) 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。
- (五) 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。
- (六) 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一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。

四 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、二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。

## 第二 細胞・組織採取に関する説明、同意等

### 一 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。

### 二 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。

- (一) 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。
- (二) 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。
- (三) 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。
- (四) 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。

### 三 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、遺族に対して一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。

#### 四 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、一及び二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。

#### 五 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。

#### 第三 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。

#### 第四 ドナー及びドナー動物の選択基準及び適格性

##### 一 ドナー(ヒト)の場合

(一) 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。

(二) 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。

(三) 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、ウィンドウ・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。

##### 二 ドナー動物の場合

(一) 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。

(二) 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。

(三) 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。

(四) 動物の受入段階、飼育管理時等に実施する試験、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。

(五) 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。

#### 第五 採取作業の適切性の確保

一 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。

二 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。

#### 第六 記録

一 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。

二 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。

三 二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一〇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。

### 第三章 製造段階における安全性確保対策

#### 第一 品質管理システム

一 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。

二 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。

三 取り違いや細菌、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。

#### 第二 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。

#### 第三 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、第二章第六の二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。

#### 第四 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。

#### 第五 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。

#### 第六 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。

一 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

二 製造工程における汚染防止

三 製造の各段階での試験及び検査

四 妥当性の確認された方法による不活化・除去法の導入

#### 第七 検疫、出荷、配送

##### 一 検疫

ドナーごとに第二章第四に掲げるドナースクリーニング、及び第三章第五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つては、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。

## 二 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。

## 三 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。

## 第八 製造工程に関する記録

一 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。

二 最終製品ごとに、原材料となった細胞・組織に関する第二章第六に掲げる記録、一の製造記録、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。

三 二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一〇年間を経過した日まで保存すること。

## 第九 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。

## 第四章 職員及び組織並びに管理体制等

### 第一 職員及び組織

(一) 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。

(二) 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。

(三) 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。

### 第二 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、定期的を実施すること。

一 製品に関する知識

二 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

三 設備・装置に関する知識及び技術

四 製造工程の安全性に関する知識及び技術

五 事故発生時の措置に関する知識及び技術

### 第三 健康管理

- 一 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。
  - 二 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。
  - 三 製造業者は、作業区域内において感染のおそれが生じた場合は、直ちに製造従事者に対し健康診断を行い、適切な措置を講ずること。
- なお、必要に応じて、製造従事者について製造従事前同意を得て血清をあらかじめ採取し、当該製造従事者が製造に従事している期間中及び従事することを終えた日以降も適切な期間これを保存するか、製品の保存によってこれに代えること。
- 四 製造従事者に対する健康診断の実施、血清の採取、保存にあたっては個人情報の保護等、製造従事者の人権に配慮すること。

## 第五章 使用段階における安全性確保対策

### 第一 製品情報提供

製造業者等は、医療機関及び医師等の医療関係者へドナースクリーニングや最終製品の試験、検査の結果、製造番号あるいはロット番号等製品に関する情報を適切に提供しなくてはならない。

### 第二 説明と同意

細胞・組織利用医薬品等を患者等に適用する者は、患者等に対して、予測される医療上の利益やリスク、第三及び第四に掲げる患者の記録の管理、個人情報の保護等について、十分な説明を行い、適用についてあらかじめ同意を受けること。

### 第三 患者等の試料等の保存

細胞・組織利用医薬品等を適用された患者等に関して、将来新たに感染症が生じた場合に、その原因が当該細胞・組織利用医薬品等に起因するかどうかを明らかにするために、製造業者等は最終製品を適切な期間保存するとともに、可能な限り、医療機関の協力を得て適用前の血清等の試料及び患者の感染症に関する適用前後の記録を製品に応じた必要な期間保存しておくこと。

### 第四 患者等に関する情報の把握

- 一 細胞・組織利用医薬品等の製造業者等は、患者等に感染症発症等の有害事象が起きた場合に当該情報を把握できるよう、また、製品に問題が生じた場合に適用を受けた患者等の健康状態等が把握できるよう、適切な方策を採ること。
  - 二 細胞・組織利用医薬品等の製造業者等は、細胞・組織利用医薬品等を取り扱う医師その他の医療関係者に対して、当該細胞・組織利用医薬品等に係る一に掲げる方策について、あらかじめ、その方法を説明し、情報の提供や保存について協力を受けられるよう合意しておくこと。
- 一に掲げる方策について、カルテ等の医療記録に適用された製品の内容、識別コード又は製品番号等を記載するなど、事前の医療機関との合意により医療機関の協力を得て行うことも考えられること。

## 第六章 個人情報の保護

細胞・組織の採取を行う者、倫理委員会の委員、及び細胞・組織利用医薬品等を取り扱う者は、細胞・組織の採取や当該細胞・組織利用医薬品等を取り扱う際に知り得たドナーや患者等に関する個人情報を漏らしてはならないこと。また、これらの職務を離れた後でも同様であること。

## 第七章 見直し

この基本的考え方は、科学技術の進歩、細胞・組織の取扱いに関する社会情勢の変化等を勘案して、必要に応じて見直すこととする。

(別添二)

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

## 第一章 総則

### 第一 目的

本指針は、ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療用具(以下「細胞・組織加工医薬品等」という。)の品質及び安全性の確保のために必要な基本的要件を定めるとともに、確認申請にあたって添付すべき資料の内容を示したものである。

なお、本指針の適合性についての確認申請に当たっては、その時点の学問水準を反映した合理的根拠に基づく資料を提出すること。

### 第二 定義

本指針における用語の定義は下記のとおりとする。

一 「細胞・組織の加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖、細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、遺伝子工学的改変、非細胞・組織成分とのハイブリッド化、カプセル化等を施すことをいう。

組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は加工とみなさない。

二 「ハイブリッド化」とは、細胞・組織加工医薬品等の製造工程において細胞・組織を非細胞・組織成分上で培養するなど、細胞・組織と非細胞・組織成分が最終製品においてともに存在するように製造を行うことをいう。

三 「カプセル化」とは、細胞・組織加工医薬品等の細胞・組織成分が、適用される患者等に直接接触しないように、非細胞・組織成分により細胞・組織成分を隔離するように製品の製造を行うことをいう。

四 「表現型」とは、ある一定の環境条件のもとで、ある遺伝子型によって表現される形態学的及び生理学的な性質をいう。

五 「HLA タイピング」とは、ヒトの主要組織適合性抗原系である HLA(ヒト白血球抗原)のタイプを特定することをいう。

六 「ドナー」とは、細胞・組織加工医薬品等の原料となる細胞・組織を提供するヒトをいう。

七 「遺伝子導入構成体」とは、目的遺伝子を標的細胞に導入するための運搬体、目的遺伝子及びその機能発現に必要な要素をコードする塩基配列等から構成されるものをいう。

## 第二章 製造方法

### 第一 細胞・組織加工医薬品等の利用目的について

#### 一 開発の経緯

製品の概略について記載するとともに、対象とする疾患に関する知見、現在の治療法の概略、当該製品と類似の医薬品又は医療用具、治療法等があればその利用状況について説明し、当該医薬品等の開発に至った経緯を明らかにすること。

## 二 特徴及び有用性

当該医薬品等が、対象疾患に対し有効であるとする理論的根拠及び基礎試験成績から見た特徴及び有用性を明らかにすること。

## 三 外国における使用状況

外国における申請状況及び臨床使用状況(承認及び治験の別)について明らかにすること。

## 第二 原材料となる細胞・組織について

### 一 起源及び由来、選択理由

原材料として用いられる細胞・組織について、自己由来又は自己由来以外の別を明らかにするとともに、細胞・組織の入手方法及びその生物学的特徴について説明し、当該細胞・組織を選択した理由を明らかにすること。

### 二 原材料となる細胞・組織の特性と適格性

#### (一) 細胞・組織の特性

原材料となる細胞・組織について、必要に応じて形態学的特徴、増殖特性などの表現型の適切な指標、HLA タイピング及び遺伝型の適切な指標を解析するとともに、機能解析を行うこと。

#### (二) ドナーの選択基準、適格性

ドナーについて、病歴、健康状態、採取細胞・組織を介して感染する可能性がある各種感染症に関する検査項目、免疫適合性等を考慮して、選択基準、適格性基準を定め、その妥当性を明らかにすること。

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。

## 三 ドナーに関する記録

原材料となる細胞・組織について、安全性確保上必要な情報が確認できるよう、ドナーに関する記録が整備、保管されていること。また、その具体的方策を示すこと。

## 四 細胞・組織の採取・保存・運搬について

(一) 採取者及び採取医療機関等の適格性

採取者及び採取医療機関等の概要を説明するとともに、採取が適切に行われていることを確認する方法及び確認結果を示すこと。

(二) 採取行為及び利用の妥当性

細胞の採取部位、採取方法が科学的及び倫理的に適切に行われたものであることを説明すること。

(三) ドナーに対する説明及び同意

細胞・組織採取時のドナーに対する説明及び同意の内容を示すこと。

(四) ドナーの個人情報の保護

ドナーの個人情報の保護方策について具体的に説明すること。

(五) ドナーの安全性確保のための試験検査

細胞・組織採取時にドナーの安全性確保のために行われる試験検査の内容、検査結果等に問題があった場合の対処法について具体的に説明すること。

(六) 採取方法

細胞・組織の採取方法及び用いられる器具、微生物汚染防止や取り違い防止のための方策等を具体的に示すとともにその妥当性を説明すること。

(七) 採取した細胞・組織の試験検査

採取した細胞・組織について行う試験検査の項目(採取収率、生存率、細胞・組織の特性解析、微生物試験等)と、細胞・組織加工医薬品等の原材料として受け入れ、使用するための各項目の基準値について明らかにすること。

(八) 細菌、真菌、ウイルス等の不活化・除去

採取した細胞・組織について、その生存率や表現型、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、可能な場合は細菌、真菌、ウイルス等を不活化又は除去する処理を行うこと。この点に関する方策と評価方法について説明すること。

(九) 採取した細胞・組織の一部保管

製品の製造や治療の成否の検証、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。

(一〇) 保存方法

採取した細胞・組織を一定期間保存する必要がある場合には、保存条件や保存期間及びその設定の妥当性について説明をすること。また、取り違いを避けるための手段や手順等について具体的に説明すること。

特に、培養液中で保存される細胞・組織については、細菌、真菌、ウイルス、マイコプラズマ等に関する適切な否定試験を行うこと。

(一一) 運搬方法

採取細胞・組織を運搬する必要がある場合には、運搬容器、運搬手順(温度管理等を含む)を定め、その妥当性について説明すること。

## (一二) 記録作成及び保管

(一)～(一一)に関する事項について、実施の記録を文書で作成し、適切に保管すること。

### 第三 細胞・組織加工医薬品等の製造方法

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、可能な限りその妥当性を検証し、品質の一定性を保持すること。

#### 一 ロット構成の有無

製品の特性に応じて、ロットを構成するか否かを明らかにすること。

#### 二 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等

採取した細胞・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、洗浄等の方法を具体的に記載すること。

#### 三 細胞・組織の加工方法

原料となる細胞・組織に対する加工の方法の概要を示すとともに、具体的な処理内容を明らかにすること。

#### 四 加工した細胞の特性解析

加工した細胞について、表現型及び遺伝型の適切な指標を解析するとともに、機能解析を行うこと。

#### 五 細胞・組織の製品化方法

製品化方法について詳細に記載すること。また、製品の無菌性及び純度を確保するための方法を記載すること。混入物及び分解物として検出対象とした物質、検出対象とした理由、検出に用いた試験方法、検出感度並びに試験結果を記載すること。

#### 六 細胞のバンク化について

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、細胞バンクの作製方法及び細胞バンクの特性解析、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。

### 第四 細胞を培養する場合

#### 一 総論

(一) 製造工程中に培養工程が含まれる場合は、培地の組成、培養条件、培養期間、収率等を具体的に記載すること。

(二) 培地、添加成分(血清添加物、成長因子、抗生物質等)、細胞の処理に用いる試薬等のすべての成分についてその適格性を明らかにし、製品規格を設定すること。各成分の製品規格の設定に当たっては、最終製品の適用経路等を考慮すること。

(三) 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、純度及び力価に関する規格を設定すること。

(四) 適用される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試薬等については、生体に悪影響を及ぼさないものを選択し、その存在許容量で安全性上の問題がないことを示すこと。

#### 二 培地成分

(一) 培地に使用する成分及び水は、医薬品又は医薬品原料に匹敵する基準で品質管理されている生物学的純度の高い品質のものを使用すること。

(二) 培地に使用する成分は主成分のみでなく使用するすべての成分について説明し、選択理由、品質管理法等を明確にすること。

(三) すべての成分を含有した培地の最終品については、各ロットにおいて無菌性及び目的とした培養に適していることを判定するための性能試験を実施すること。その他、工程管理上必要と思われる試験、無菌試験、エンドトキシン試験等を行うこと。

### 三 血清成分

血清は、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。血清使用が避けられない場合には、以下の点を考慮し、血清からの細菌、真菌、ウイルス、プリオン等の混入・伝播を防止すること。

(一) 由来を明確にする。

(二) 牛海綿状脳症発生地域からの血清を避ける等感染症リスクの低減に努める。

(三) 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。

(四) 細胞の活性化、増殖に影響を与えない範囲で細菌、真菌、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、UV 処理等を組み合わせて行う。

(五) 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、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。

### 四 培養細胞の安定性

製造条件を超えて培養、増殖させた細胞について、培養前の細胞の特性を参考に、目的外の変化を起こしていないことを確認すること。

### 第五 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して目的細胞を得ようとする場合は、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。

(一) 目的遺伝子の由来、入手方法、クローニング方法及び細胞バンクの調製方法、管理方法、更新方法等に関する情報

(二) 目的遺伝子の構造

(三) 導入遺伝子の性質

(四) 目的遺伝子産物の構造、生物活性及び性質

(五) 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、手順(遺伝子導入法、遺伝子導入用ベクターの由来、性質、入手方法等)

(六) 遺伝子導入構成体の構造や特性

(七) 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、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、平成七年十一月一五日薬発第一〇六二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」の別添第二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説明すること。

## 第六 細胞・組織以外の原材料について

### 一 細胞・組織以外の原材料について

ハイブリッド化、カプセル化等により、細胞・組織とともに最終製品の一部を構成する細胞・組織以外の原材料がある場合には、その品質及び安全性に関する知見並びに当該原材料と細胞との相互作用等が細胞に及ぼす影響について明らかにすること。当該原材料の特性に応じて、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。

なお、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。

#### (一) 物理的・化学的性質

① 原料化学物質、添加剤、製造過程からの混入物、それらの残留量

② 溶出物

③ 分解生成物

④ 当該原材料の性質、特徴

(二) 細胞毒性試験

(三) 感作性試験

(四) 刺激性・皮内反応試験

(五) 急性全身毒性試験

(六) 亜急性毒性試験

(七) 遺伝毒性試験

(八) エンドトキシン試験

(九) 埋植試験

(一〇) 血液適合性試験

なお、必要な試験等については、平成七年六月二七日薬機第九九号医療機器開発課長通知「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的試験のガイドラインについて」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。

### 二 非細胞・組織成分と細胞・組織との相互作用

以下の事項を確認し、確認方法と結果を示すこと。

(一) 非細胞・組織成分が細胞・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。

(二) 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、脱分化等を考慮し、その影響を評価すること。

(三) 細胞との相互作用によって、非細胞・組織成分に期待される性質が損なわれないこと。

### 三 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。

- (一) 免疫隔離の程度
- (二) 栄養成分及び排泄物の拡散
- (三) 細胞由来の生理活性物質の膜透過キネティクスと薬理効果
- (四) 被適用者等由来の生理活性物質の細胞への有害作用

#### 第七 細胞・組織の同一性及び均一性

細胞・組織加工医薬品等の製造に当たっては、細胞を加工した後の製造工程を通じて、加工した細胞の生存率や製品の使用目的、適用方法等からみた本質的な特徴(表現型の適切な指標、遺伝型の適切な指標、機能特性、目的とする細胞の含有率等)の同一性及び均一性が損なわれないことをあらかじめ評価しておくこと。培養細胞の安定性については、第二章第四の四を参照すること。

#### 第八 品質管理

##### 一 総論

細胞・組織加工医薬品等の品質管理には、最終製品等の規格及び試験方法を設定する他、適用ロット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、各工程の中間製品の品質管理を適正に行うこと。それぞれの方法を示し、品質管理全体からみたその妥当性を明らかにすること。

原材料の品質管理、最終製品等の規格及び試験方法については、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、各工程の中間製品の品質管理を考慮に入れて、その設定根拠を示すこと。

##### 二 ロットを構成しない製品の原材料及び最終製品等の品質管理法

ロットを構成しない細胞・組織加工医薬品等については、大量バッチで生産されたロットを構成する製品とは異なるので、各製品の使用目的や使用方法に適合する適切な品質規格、出荷基準等を設定し、管理すること。

##### 三 ロットを構成する製品の原材料及び最終製品等の品質管理法

ロットを構成する製品の原材料、最終製品等、更には必要に応じて中間段階の製品についてロットごとの品質管理の方法を示すこと。以下に示す一般的な品質管理の項目及び試験を参考にそれぞれに必要な適切な規格及び試験方法を設定し、その根拠を示すこと。

なお、細胞・組織加工医薬品等の品質を確保するために必要な規格及び試験方法は、対象とする細胞・組織の種類及び性質並びに製造方法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。

##### (一) 回収率並びに生存率

得られた細胞の数と生存率は、細胞採取及び製造工程全体が適切に実施されたか否かの指標の基本となるため、試験は最終製品等及び各細胞加工工程で定期的に測定すること。

##### (二) 同一性の確認試験

細胞・組織採取や製造工程における取り違えを否定することは安全性を確保する際の最も重要な項目の一つである。したがって、定められた手順でロット管理を厳格に行い、最終製品等が

最初の原材料たる細胞・組織に由来したものであることを確認すること。

### (三) 細胞・組織由来の生理活性物質に関する考慮

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し、各々の分泌量を測定すること。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、生産量等を測定すること。

### (四) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

最終製品について、患者に適用する前にロットごとに無菌性(一般細菌、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は、投与の可否は直近のデータを参考にするようになるが、この場合でも最終製品の無菌試験等は必ず行うこと。なお、このような場合には、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、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定期的に無菌試験を行うことが望ましい。数日以上維持された培養についてはマイコプラズマを検査すること。

### (五) エンドトキシン試験

エンドトキシンによる汚染のないことを適切な試験法により示すこと。この際、試料中の夾雑物の影響を考慮して試験を実施すること。また、原料となる細胞や最終製品で試験を行うことその他、工程内管理試験として設定することも考えられること。後者の場合、バリデーシヨンの結果を含めて基準等を設定すること。

### (六) 製造工程由来不純物試験

原材料に存在するか、又は製造過程で混入、残留、新たに生成又は添加される物質、分解物等、製品中に存在する可能性があるもので、かつ品質、安全性面からみて望ましくない物質等については、適切な純度試験を設定し、その存在を否定するか、又は存在許容量を規定すること。純度試験項目の選定や規格の設定に当たっては、当該物質の除去若しくは不活化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するとともに、設定の妥当性について明らかにすること。

### (七) 細胞の純度試験

目的細胞以外の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試験項目、試験方法、判定基準を示すこと。また、製造工程で混入する可能性のある培地成分及び資材や試薬に由来する成分について、必要に応じて純度試験を実施すること。

### (八) 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について必要に応じて適切な許容量限度試験を実施すること。

### (九) 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こと。

#### (一〇) ウイルス等の試験

HBV、HCV、HIV 等のヒト由来のウイルス等については、細胞・組織採取時にドナーに対する検査を行うが、必要に応じて中間製品、最終製品等についてもウイルス等の存在を否定する試験を実施すること。

### 第三章 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中間製品について、流通期間や使用形態を十分考慮して、細胞の生存・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、安定性の限界を確認すること。各試験において用いたロット数の妥当性を明らかにすること。

製品化した細胞・組織加工医薬品等について、一定期間保存する場合には、保存条件、保存期間及びその設定の妥当性について説明をすること。特に凍結保管、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ために試験項目及び基準を設定すること。

また、製品化した細胞・組織由来医薬品等を運搬する場合には、運搬容器、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。

### 第四章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験

製品の安全性について、必要に応じて可能な限り適切な動物を用いた試験及び *in vitro* での試験を代表的なロットで適切に実施すること。安全性試験は、人に対する製品の適用法を考慮して設定すること。特に、次の項目について、安全性を確認すること。

- 一 加工細胞の性質の変化を、表現型、染色体検査等を行い解析すること。
  - 二 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。
  - 三 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。
  - 四 製品、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。
  - 五 製造工程で外来遺伝子の導入が行われている場合には、平成七年十一月一五日薬発第一〇六二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」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、検査方法の適切性についても明らかにすること。
- また、導入遺伝子並びにその産物の性状について調査し、安全性についての説明を行うこと。細胞について、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、説明を行うこと。
- 六 最終製品が大量に生産されている場合には、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、「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」(平成元年九月一日薬審一第二四号及び平成五年八月一〇日薬新薬第八八号)を参照すること。

## 第五章 細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験

適切に設計された実験動物、細胞等を用いた試験により、細胞・組織加工医薬品等の機能発現、作用持続性、医薬品・医療用具として期待される効果に関する裏付けデータを得ること。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、発現の持続性、導入遺伝子の発現産物の生物活性、医薬品等として期待される効果等を検討すること。適当な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。

## 第六章 細胞・組織加工医薬品等の体内動態

- 一 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、可能であれば実験動物での吸収、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。
- 二 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。

## 第七章 非臨床試験等の内容の総括

非臨床試験等の内容を総括し、現在の知見で細胞・組織加工医薬品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妥当性を明らかにすること。

## 第八章 臨床試験

### 第一 外国における開発状況

外国における承認の有無、承認の形態、臨床試験成績等について概要を記載すること。

### 第二 国内の治験計画の概要

#### 一 適応症として選択した疾患

対象疾患の病因、疫学、病態、臨床経過、予後等対象疾患等に関して、現在得られている知見を簡潔に記載すること。

#### 二 臨床試験計画

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全ての治療内容を記載すること。

#### 三 臨床試験実施の正当性

細胞・組織加工医薬品等により、どのような機序で治療効果が得られるのかを明らかにすること。また、既存の治療法と比べて優れていると考えられる点及び劣っていると考えられる点を踏まえ、細胞・組織加工治療を行うべき理由を記載すること。

#### 四 臨床試験実施施設

施設名を記載するとともに、当該施設が本臨床試験を行うのに十分な施設及び体制をもつことを明らかにすること。

#### 五 被験者の選択基準、除外基準

被験者の選択基準及び除外基準を明らかにすること。

#### 六 被験者の同意の取得方法

被験者への説明及び同意の取得の実施方法について明らかにすること。

#### 七 実施期間及び目標症例数

必要とする症例数及び実施期間並びにその根拠について明らかにすること。

#### 八 実施方法

臨床試験の具体的な実施方法について記載すること。

#### 九 細胞・組織加工医薬品等適用後観察期間、項目

細胞・組織加工医薬品等の機能発現期間や適用による随伴症状等の観察予定期間及び項目を記載すること。免疫学的事項についても観察予定期間及び項目を記載すること。

##### 一〇 効果判定基準

効果判定基準を明確に記載すること。

##### 一一 感染症調査

製品の特性に応じて必要な期間、細菌、真菌、ウイルス等による感染の発生の有無を追跡する。感染が生じた場合は、その原因を追及し明らかにすること。

##### 一二 使用記録の保管

治験で使用する製品の記録及び被験者への使用記録の保管の方策について明らかにすること。

### 第九章 確認及び報告

一 細胞・組織加工医薬品等の製造業者又は輸入業者(治験の依頼をした者を含む。)は、細胞・組織加工医薬品等の安全性及び品質の確保を期するため、当該医薬品等が本指針に適合していることの確認を厚生大臣に求めること。

二 細胞・組織加工医薬品の製造業者又は輸入業者は、細胞・組織加工医薬品等に関する情報を収集し、自らが取り扱う細胞・組織加工医薬品等の評価に影響を及ぼす知見を発見した場合には、速やかに厚生大臣に報告しなければならない。

## 5. 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令

### ○医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令

(平成十六年十二月十七日)

(厚生労働省令第百六十九号)

薬事法(昭和三十五年法律第百四十五号)第十四条第二項第四号及び第十九条の二第五項において準用する第十四条第二項第四号の規定に基づき、医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令を次のように定める。

### 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令

#### 目次

#### 第一章 総則(第一条—第三条)

#### 第二章 医療機器製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

##### 第一節 通則(第四条)

##### 第二節 品質管理監督システム(第五条—第九条)

##### 第三節 管理監督者の責任(第十条—第二十条)

##### 第四節 資源の管理監督(第二十一条—第二十五条)

##### 第五節 製品実現(第二十六条—第五十三条)

##### 第六節 測定、分析及び改善(第五十四条—第六十四条)

#### 第三章 医療機器包装等製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理(第六十五条—第七十二条)

#### 第四章 生物由来医療機器等製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理(第七十三条—第七十九条)

#### 第五章 体外診断用医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理(第八十条)

#### 附則

#### 第一章 総則

(趣旨)

第一条 この省令は、薬事法(昭和三十五年法律第百四十五号。以下「法」という。)第十四条

第二項第四号(第十九条の二第五項において準用する場合を含む。以下同じ。)に規定する厚生労働省令で定める基準を定めるものとする。

(定義)

第二条 この省令で「製品」とは、製造所の製造工程を経た物(製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるもの(以下「中間製品」という。)を含む。以下同じ。)をいう。

2 この省令で「構成部品等」とは、製造工程において使用される部品、組立品(製品に使用されるものに限る。)、原料、材料、容器、被包、表示物(添付文書を含む。以下同じ。)等であって、製品の一部となるもの及び製品のソフトウェアをいう。

3 この省令で「製造用物質」とは、製造工程において中間製品に使用される物(製品の一部となるものを除く。)をいう。

4 この省令で「資材」とは、構成部品等のうち容器、被包及び表示物をいう。

5 この省令で「ロット」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品、製造用物質及び構成部品等(以下「製品等」という。)の一群をいう。

6 この省令で「試験検査単位」とは、ロットその他これと同等の均質性を有する製品の一群をいう。

7 この省令で「管理単位」とは、同一性が確認された資材の一群をいう。

8 この省令で「滅菌医療機器」とは、製造工程において滅菌される医療機器をいう。

9 この省令で「バリデーション」とは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法(以下「製造手順等」という。)が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。

10 この省令で「清浄区域」とは、製造作業を行う場所(以下「作業所」という。)のうち、構成部品等の秤量及び調製作業を行う場所並びに洗浄後の容器が作業所内の空気に触れる場所をいう。

11 この省令で「無菌区域」とは、作業所のうち、無菌化された製品若しくは構成部品等又は滅菌された容器が作業所内の空気に触れる場所、容器の閉そく作業を行う場所及び無菌試験等の無菌操作を行う場所をいう。

12 この省令で「細胞組織医療機器」とは、人又は動物の細胞又は組織から構成された医療機器をいう。

13 この省令で「ドナー」とは、細胞組織医療機器の材料となる細胞又は組織を提供する人(臓器の移植に関する法律(平成九年法律第百四号)第六条第二項に規定する脳死した者の身体に係るものを除く。)をいう。

14 この省令で「ドナー動物」とは、細胞組織医療機器の材料となる細胞又は組織を提供する動物をいう。

15 この省令で「工程入力情報」とは、ある工程を実施するに当たって提供される、製造管理及び品質管理のために必要な情報等をいう。

16 この省令で「工程出力情報」とは、ある工程を実施した結果得られる情報等をいう。

17 この省令で「管理監督者」とは、業務を行う役員等製造所の管理監督を行う者をいう。

18 この省令で「品質方針」とは、製品の品質を確保するために管理監督者が定め、表明する基本的な方針をいう。

19 この省令で「品質管理監督システム」とは、製造業者及び法第十三条の三第一項に規定する外国製造業者(以下単に「外国製造業者」という。)(以下「製造業者等」と総称する。)が品質に関して製造所の管理監督を行うためのシステムをいう。

20 この省令で「照査」とは、設定された目標を達成する上での妥当性及び有効性を判定することをいう。

21 この省令で「資源」とは、個人の有する知識及び技能並びに技術、設備その他の製造所の業務に活用される資源をいう。

22 この省令で「業務運営基盤」とは、製造所における業務に必要な施設、設備及びサービスの体系をいう。

23 この省令で「追跡可能性」とは、履歴、適用又は所在を追跡できる状態にあることをいう。

24 この省令で「通知書」とは、製品の受渡し時に提供した情報を補足し、又は製品の使用、改造、返却及び破棄において採るべき措置について助言するために、製品の受渡しの後に発行される文書をいう。

(適用の範囲)

第三条 法第十四条第一項に規定する医療機器若しくは体外診断用医薬品の製造販売業者、法第十九条の二第四項に規定する医療機器若しくは体外診断用医薬品の選任製造販売業者又は法第二十三条の二第一項に規定する指定管理医療機器等の製造販売業者(以下「製造販売業者等」と総称する。)は、第二章又は第五章において準用する第二章の規定に基づき、製造業者等に製造所における製品の製造管理及び品質管理を行わせなければならない。ただし、薬事法施行規則(昭和三十六年厚生省令第一号。以下「施行規則」という。)第二十六条第五項第四号の区分の製造業者(以下「医療機器包装等製造業者」という。)若しくは施行規則第三十六条第四項第四号の区分の外国製造業者(以下「外国医療機器包装等製造業者」という。)(以下「医療機器包装等製造業者等」と総称する。)又は施行規則第二十六条第二項第三号の区分の製造業者(以下「体外診断用医薬品包装等製造業者」という。)若しくは施行規則第三十六条第二項第三号の区分の外国製造業者(以下「外国体外診断用医薬品包装等製造業者」という。)(以下「体外診断用医薬品包装等製造業者等」と総称する。)の製造所における製品の製造管理及び品質管理については、第二章又は第五章において準用する第二章に代えて第三章又は第五章において準用する第三章の規定によることができる。

2 医療機器の製造販売業者等は、法第二条第九項に規定する生物由来製品たる医療機器(以下「生物由来医療機器」という。)、法第四十三条第二項の規定により厚生労働大臣の指定した医療機器及び細胞組織医療機器(以下「生物由来医療機器等」という。)に係る製品の製造業者(以下「生物由来医療機器等製造業者」という。)並びに生物由来医療機器等に係る製品の外国製造業者(以下「生物由来医療機器等製造業者等」と総称する。)の製造所における製品の製造管理

及び品質管理については、第二章の規定のほか、第四章(専ら包装、表示又は保管のみを行う製造所にあつては、第七十八条及び第七十九条に限る。)の規定に基づき行われなければならない。

3 医療機器又は体外診断用医薬品の製造業者等は、第二章又は第五章において準用する第二章の規定に基づき、施行規則第九十六条に規定する製造所における製品の製造管理及び品質管理を行わなければならない。ただし、医療機器包装等製造業者等又は体外診断用医薬品包装等製造業者等の製造所における製品の製造管理及び品質管理については、第二章又は第五章において準用する第二章に代えて第三章又は第五章において準用する第三章の規定によることができる。また、生物由来医療機器等製造業者等の製造所における製品の製造管理及び品質管理については、第二章の規定のほか、第四章(専ら包装、表示又は保管のみを行う製造所にあつては、第七十八条及び第七十九条に限る。)の規定に基づき行われなければならない。

4 法第八十条第一項の輸出用の医療機器又は医薬品(体外診断用医薬品に限る。以下この項において同じ。)に係る製品の製造業者は、第二章又は第五章において準用する第二章の規定に基づき、同条の輸出用の医療機器又は医薬品の製造所における製品の製造管理及び品質管理を行わなければならない。ただし、医療機器包装等製造業者又は体外診断用医薬品包装等製造業者の製造所における製品の製造管理及び品質管理については、第二章又は第五章において準用する第二章に代えて第三章又は第五章において準用する第三章の規定によることができる。また、生物由来医療機器等製造業者は、同条の輸出用の医療機器に係る製品の製造管理及び品質管理を、第二章の規定のほか、第四章(専ら包装、表示又は保管のみを行う製造所にあつては、第七十八条及び第七十九条に限る。)の規定に基づき行われなければならない。

## 第二章 医療機器製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

### 第一節 通則

(適用)

第四条 法第七十七条の五第一項に規定する特定医療機器その他の製造管理及び品質管理の適切な実施を確保するため設計及び開発(以下「設計開発」という。)の管理が必要なものとして厚生労働大臣が定める医療機器以外の医療機器に係る製品については、第三十条から第三十六条までの規定を適用しない。

2 製造業者等は、製品に係る医療機器の特性により、この章の第五節のいずれかの規定を適用することができない場合においては、当該規定をその品質管理監督システムに適用しないことができる。

3 製造業者等は、前二項の規定のいずれかに該当する場合においては、当該製造所に係る品質管理監督システムを規定する文書(以下「品質管理監督システム基準書」という。)にその旨を記載しなければならない。

### 第二節 品質管理監督システム

(品質管理監督システムに係る要求事項)

第五条 製造業者等は、この章の規定に従って、品質管理監督システムを確立し、実施するとともに、その実効性を維持しなければならない。

2 製造業者等は、次に掲げる業務を行わなければならない。

一 品質管理監督システムに必要な工程(以下この章において単に「工程」という。)の内容(当該工程により達成される結果を含む。)を明らかにするとともに当該工程のそれぞれについて製造所全体にどのように適用されるのかについて識別できるようにすること。

二 工程の順序及び相互の関係を明確にすること。

三 工程の実施及び管理の実効性の確保に必要な判定基準及び方法を明確にすること。

四 工程の実施及び監視測定に必要な資源及び情報が利用できる体制を確保すること。

五 工程を監視測定し、分析すること。

六 工程について、第一号の結果を得るために、及び実効性を維持するために所要の措置を採ること。

3 製造業者等は、工程を、この章の規定に従って管理監督しなければならない。

4 製造業者等は、製品に係る要求事項(薬事に関する法令又はこれらに基づく命令若しくは処分(以下この章において単に「法令の規定等」という。))を含む。以下この章において「製品要求事項」という。)への適合性に影響を及ぼす工程(法第十三条第一項の許可又は法第十三条の三第一項の認定の対象となるものを除く。)を外部委託することとしたときは、当該工程が管理されているようにしなければならない。

5 製造業者等は、前項の管理を、品質管理監督システムの中で識別することができるように規定しなければならない。

(品質管理監督システムの文書化)

第六条 製造業者等は、前条第一項の規定により品質管理監督システムを確立するときは、次に掲げる文書を作成し、当該文書に規定する事項を実施しなければならない。

一 品質方針表明書及び品質目標表明書

二 品質管理監督システム基準書

三 製造所の工程についての実効性のある計画的な実施及び管理がなされるようにするために必要な文書

四 この章に規定する手順書及び記録

五 その他薬事に関する法令に規定する文書

2 製造業者等は、製品ごとに、その仕様及び品質管理監督システムに係る要求事項を規定した文書(以下この章において「製品標準書」という。)又は製品標準書の内容を明らかにする文書を作成し、これを保管しなければならない。

3 製造業者等は、製品標準書において、製造所における当該製品に係る製造工程のすべてを定めるとともに、第四十二条第一項の設置及び第四十三条第一項の業務を行う場合においては、その業務の内容についても定めなければならない。

(品質管理監督システム基準書)

第七条 製造業者等は、品質管理監督システム基準書に、次に掲げる事項を記載しなければならない。

一 品質管理監督システムの範囲(適用を除外する事項又は非適用とする事項がある場合にお

いては、その詳細及びそれを正当とする理由を含む。)

二 品質管理監督システムのために作成した手順書の内容又は当該手順書の文書番号その他参照情報

三 各工程の相互の関係

2 製造業者等は、品質管理監督システム基準書に、当該品質管理監督システムにおいて、前条第一項各号に掲げる文書がどのように使用されるかについて、その体系の概要を記載しなければならない。

(文書の管理)

第八条 製造業者等は、前二条その他この章に規定する文書その他品質管理監督システムに必要な文書(記録を除く。以下「品質管理監督文書」という。)を管理しなければならない。

2 製造業者等は、次に掲げる業務に必要な管理を定めた手順書を作成しなければならない。

一 品質管理監督文書を発行するに当たり、当該文書の妥当性を照査し、その発行を承認すること。

二 品質管理監督文書について所要の照査を行い、更新を行うに当たり、その更新を承認すること。

三 品質管理監督文書の変更内容及び最新の改訂状況が識別できるようにすること。

四 改訂のあった品質管理監督文書を使用する場合において、当該文書の適切な改訂版が利用できる体制を確保すること。

五 品質管理監督文書が読みやすく、容易に内容を把握することができる状態にあることを確保すること。

六 外部で作成された品質管理監督文書を識別し、その配付を管理すること。

七 廃止した品質管理監督文書が意図に反して使用されることを防止すること。当該文書を保持する場合においては、その目的にかかわらず、適切な識別表示による区分を適用すること。

3 製造業者等は、品質管理監督文書の変更に当たっては、当該決定の根拠となる情報を入手することができる立場にある、当該文書を最初に承認した部門又はその他のあらかじめ指定した部門に、当該文書への変更を照査させ、当該部門の承認を得ることとしなければならない。

4 製造業者等は、品質管理監督文書又はその写しを、少なくとも一部、当該品質管理監督文書の廃止の日から次の各号に掲げる期間(ただし、教育訓練に係るものにあつては五年間)保管しなければならない。ただし、製品の製造又は試験検査に用いた文書については、少なくとも次条に規定する当該製品に係る記録の保管の間において当該文書が利用できるよう保管することで足りる。

一 法第二条第八項に規定する特定保守管理医療機器に係る製品にあつては、十五年間(ただし、当該医療機器に関して有効期間又は使用の期限(以下単に「有効期間」という。)の記載が義務づけられている場合であつて、その有効期間に一年を加算した期間が十五年より長い場合においては、当該有効期間に一年を加算した期間)

二 特定保守管理医療機器以外の医療機器に係る製品にあつては、五年間(ただし、当該医療機器に関して有効期間の記載が義務づけられている場合であつて、その有効期間に一年を加算し

た期間が五年より長い場合においては、当該有効期間に一年を加算した期間)

(記録の管理)

第九条 製造業者等は、この章に規定する記録その他要求事項への適合及び品質管理監督システムの実効性のある実施を実証する記録を、読みやすく容易に内容を把握することができ、かつ、検索することができるように作成し、これを保管しなければならない。

2 製造業者等は、前項の記録の識別表示による区分、保管、保護、検索、保管期間及び廃棄に関し所要の管理を定めた手順書を作成しなければならない。

3 製造業者等は、第一項の記録を、作成の日から次の各号に掲げる期間(ただし、教育訓練に係るものにあつては五年間)保管しなければならない。

一 特定保守管理医療機器に係る製品にあつては、十五年間(ただし、当該医療機器に関して有効期間の記載が義務づけられている場合であつて、その有効期間に一年を加算した期間が十五年より長い場合においては、当該有効期間に一年を加算した期間)

二 特定保守管理医療機器以外の医療機器に係る製品にあつては、五年間(ただし、当該医療機器に関して有効期間の記載が義務づけられている場合であつて、その有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合においては、当該有効期間に一年を加算した期間)

### 第三節 管理監督者の責任

(管理監督者の関与)

第十条 管理監督者は、品質管理監督システムの確立及び実施並びにその実効性の維持に責任をもって関与していることを、次に掲げる業務を行うことによつて実証しなければならない。

一 品質方針を定めること。

二 品質目標が定められているようにすること。

三 第十八条第一項に規定する照査を実施すること。

四 資源が利用できる体制を確保すること。

五 法令の規定等及び製造販売業者その他製品を受領する者(以下「製品受領者」という。)の要求事項(以下「製品受領者要求事項」という。)に適合することの重要性を製造所において周知すること。

(製品受領者の重視)

第十一条 管理監督者は、製品受領者要求事項が明確にされ、かつ、製品が当該要求事項に適合しているようにしなければならない。

(品質方針)

第十二条 管理監督者は、品質方針が次に掲げる条件に適合しているようにしなければならない。

一 製品の品質に係る製造業者等の意図に照らし適切なものであること。

二 要求事項への適合及び品質管理監督システムの実効性の維持に責任をもって関与することを規定していること。

三 品質目標を定め、照査するに当たつての枠組みとなるものであること。

四 製造所において周知され、理解されていること。

五 妥当性を維持するために照査されていること。

(品質目標)

第十三条 管理監督者は、製造所の関係部門において、品質目標(製品要求事項への適合のために必要な目標を含む。)が定められているようにしなければならない。

2 管理監督者は、品質目標を、その達成状況を評価しうるものであって、かつ、品質方針との整合性のとれたものとしなければならない。

(品質管理監督システムの計画の策定)

第十四条 管理監督者は、品質管理監督システムが第五条の規定及び品質目標に適合するよう、その実施に当たっての計画が策定されているようにしなければならない。

2 管理監督者は、品質管理監督システムの変更を計画し、実施する場合においては、品質管理監督システムが不備のないものであることを維持しなければならない。

(責任及び権限)

第十五条 管理監督者は、製造所において、業務に従事する部門及び職員の責任及び権限が定められ、文書化され、周知されているようにしなければならない。

2 管理監督者は、品質に影響を及ぼす業務に従事する職員、管理監督する職員及び検証する職員のすべてについて、相互の関係を定め、当該職務を行うために必要な独立性を確保するとともに、必要な責任及び権限が与えられているようにしなければならない。

(責任技術者)

第十六条 管理監督者は、法第十七条第五項に規定する責任技術者及び法第六十八条の二第一項に規定する生物由来製品(法第二条第九項に規定する生物由来製品をいう。以下同じ。)の製造を管理する者(外国製造業者にあつては、法第十三条の三第一項の規定により認定を受けた製造所の責任者又は当該外国製造業者があらかじめ指定した者)(以下単に「責任技術者」と総称する。)に、次に掲げる業務に係る責任及び権限を与えなければならない。

一 工程が確立され、実施されるとともに、その実効性が維持されているようにすること。

二 品質管理監督システムの実施状況及びその改善の必要性について管理監督者に報告すること。

三 製造所全体において、法令の規定等及び製品受領者要求事項についての認識が向上するようにすること。

(内部情報伝達)

第十七条 管理監督者は、製造所において、適切に情報の伝達が行われる仕組みが確立されているようにするとともに、情報の伝達が品質管理監督システムの実効性に注意を払いつつ行われるようにしなければならない。

(管理監督者照査)

第十八条 管理監督者は、当該製造所の品質管理監督システムについて、その妥当性及び実効性の維持を確認するための照査(品質管理監督システム、品質方針及び品質目標の改善の余地及び変更の必要性の評価を含む。以下「管理監督者照査」という。)を、第十四条第一項の計画に定めた間隔で行わなければならない。

2 製造業者等は、管理監督者照査の結果の記録を作成し、これを保管しなければならない。

(管理監督者照査に係る工程入力情報)

第十九条 製造業者等は、次に掲げる工程入力情報によって管理監督者照査を行わなければならない。

- 一 内部監査の結果等
- 二 製品受領者からの意見
- 三 工程の実施状況及び製品の製品要求事項への適合性
- 四 是正措置(不適合(この省令に規定する要求事項等に適合しないことをいう。以下同じ。))の再発を防止するために不適合の原因を除去する措置をいう。以下同じ。)及び予防措置(起こり得る不適合の発生を防止するために、その原因を除去する措置をいう。以下同じ。)の状況
- 五 従前の管理監督者照査の結果を受けて採った措置
- 六 品質管理監督システムに影響を及ぼすおそれのある変更
- 七 部門、職員等からの改善のための提案
- 八 前回の管理監督者照査の後において、新たに制定され、又は改正された薬事に関する法令の規定

(管理監督者照査に係る工程出力情報)

第二十条 製造業者等は、管理監督者照査から次に掲げる事項に係る情報を得て、所要の措置を採らなければならない。

- 一 品質管理監督システム及び工程の実効性の維持に必要な改善
- 二 製品受領者要求事項に関連した製品の改善
- 三 品質管理監督システムの妥当性及び実効性の維持を確保するために必要な資源

#### 第四節 資源の管理監督

(資源の確保)

第二十一条 製造業者等は、次に掲げる業務に必要な資源を明確にし、確保しなければならない。

- 一 品質管理監督システムを実施するとともに、その実効性を維持すること。
- 二 法令の規定等及び製品受領者要求事項に適合すること。

(職員)

第二十二条 製造業者等は、製品の品質に影響を及ぼす業務に従事する職員に、次に掲げる要件を満たしていることをもってその能力が実証された者を充てなければならない。

- 一 適切な教育訓練を受けていること。
- 二 所要の技能及び経験を有していること。

(教育訓練等)

第二十三条 製造業者等は、次に掲げる業務を行わなければならない。

- 一 製品の品質に影響を及ぼす業務に従事する職員にどのような能力が必要かを明確にすること。
- 二 職員の教育訓練の必要性を明らかにするための手順書を作成すること。

三 前号の手順書に従って明らかにした教育訓練の必要性を満たすために教育訓練その他の措置を採ること。

四 前号の措置の実効性を評価すること。

五 職員が、品質目標の達成に向けて自らの業務の関連性及び重要性を認識するとともに、自らの貢献の方途を認識しているようにすること。

六 職員の教育訓練、技能及び経験について適切な記録を作成し、これを保管すること。

(業務運営基盤)

第二十四条 製造業者等は、製品要求事項への適合の達成に必要な次に掲げる業務運営基盤を明確にし、保有し、維持しなければならない。ただし、当該製品要求事項の内容等から該当しないと認められる事項を除く。

一 作業所、作業室及びこれらに附属する水道その他の設備

二 工程に係る設備(ソフトウェアを含む。)

三 輸送、情報の伝達等製品の製造を支援するサービス

2 製造業者等は、次の各号に掲げる製品を製造する場合には、それぞれ当該各号に掲げる業務運営基盤を保有し、維持しなければならない。

一 防じん、防湿、防虫及び防その必要な製品 防じん、防湿、防虫及び防そのための設備又は構造

二 製造工程において有毒ガスを取り扱う製品 当該有毒ガスの処理に要する設備

三 液体状、ゾル状、ゲル状又は粉末状の製品(滅菌医療機器に係る製品を除く。) 次に定めるところに適合する作業室

イ 当該作業室内の職員以外の者の通路とならないように造られていること。ただし、当該作業室の職員以外の者による製品等への汚染のおそれがない場合においては、この限りでない。

ロ 屋外に直接面する出入口(非常口を除く。)がないこと。ただし、屋外からの汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有している場合においては、この限りでない。

ハ 出入口及び窓は、閉鎖することができるものであること。

ニ 製品の種類及び製造工程に応じ、じんあい又は微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有していること。ただし、製造設備等の有する機能によりこれと同程度の効果を得られる場合においては、この限りでない。

ホ 室内に排水設備がある場合においては、作業室の汚染を防止するために必要な構造であること。

ヘ 製品の種類及び製造工程に応じ、必要な質及び量の製造用水を供給する設備を有すること。

3 製造業者等は、業務運営基盤の保守業務又はその欠如が製品の品質に影響を及ぼすおそれがある場合においては、当該保守業務に係る要求事項書(保守業務の頻度に係る要求事項を含む。)を作成しなければならない。

4 製造業者等は、業務運営基盤の保守業務に係る記録を作成したときは、これを保管しなければならない。

(作業環境)

第二十五条 製造業者等は、製品を製品要求事項に適合させる上で必要な作業環境を明確にし、管理監督しなければならない。

2 製造業者等は、職員と製品等又は作業環境との接触が製品の品質に悪影響を及ぼすおそれがある場合においては、職員の健康状態、清浄の程度並びに作業衣、作業用のはき物、作業帽及び作業マスクに係る要求事項書を作成しなければならない。ただし、第四十一条第一項第一号又は第二号の規定により製品の清浄化が行われる場合において、当該清浄化工程よりも前の工程についてはこの限りでない。

3 製造業者等は、作業環境の条件が製品の品質に悪影響を及ぼすおそれがある場合においては、当該作業環境の条件に係る要求事項書を作成するとともに、当該作業環境の条件を監視し、管理するための手順書又は作業指図書を作成しなければならない。ただし、第四十一条第一項第一号又は第二号の規定により製品の清浄化が行われる場合において、当該清浄化工程よりも前の工程についてはこの限りでない。

4 製造業者等は、特殊な作業環境の条件下で一時的に作業することが求められるすべての職員に、第二十三条第三号に規定する教育訓練を適切に受けさせなければならない。ただし、教育訓練を受けた職員に監督させる場合においては、この限りでない。

5 製造業者等は、他の方法によることが適切であることを文書により示すことができる場合を除き、他の製品等、作業環境又は職員の汚染を防止するために、汚染された又は汚染された可能性のある製品等の管理(第四十七条第三項に規定する識別表示による区分を含む。)に関する実施要領書を作成しなければならない。

## 第五節 製品実現

(製品実現計画)

第二十六条 製造業者等は、製品実現(この節の規定により製造業者等が行う製品の実現に向けた一連の業務をいう。)に必要な工程について、計画を策定するとともに、確立しなければならない。

2 製造業者等は、前項の計画(以下「製品実現計画」という。))と、製品実現に係る工程以外の工程に係る要求事項との整合性を確保しなければならない。

3 製造業者等は、製品実現計画の策定を行うに当たっては、次に掲げる事項を、適切に明確化しなければならない。

一 当該製品に係る品質目標及び製品要求事項

二 所要の工程、品質管理監督文書及び資源であって、当該製品に固有のもの

三 所要の検証、バリデーション、監視測定及び試験検査に係る業務であって当該製品に固有のもの並びに製造所からの製品の出荷の可否を決定するための基準(以下「製造出荷可否決定基準」という。))

四 製品実現に係る工程及びその結果としての製品が製品要求事項に適合していることを実証するために必要な記録

4 製造業者等は、製品実現計画の策定に係る工程出力情報を、製造所の作業方法に見合う形式によるものとしなければならない。

5 製造業者等は、製品実現に係るすべての工程における製品のリスクマネジメントに係る要求事項書を作成しなければならない。

6 製造業者等は、リスクマネジメントに係る記録を作成し、これを保管しなければならない。  
(製品要求事項の明確化)

第二十七条 製造業者等は、次に掲げる事項を製品要求事項として明確にしなければならない。

一 当該製品に係る製品受領者要求事項(製造所からの製品の出荷及び出荷後の業務に係る要求事項を含む。)

二 製品受領者が明示してはいないものの、製品受領者があらかじめ規定し、又は意図した当該製品に係る使用方法又は操作方法に必要な要求事項であって既知のもの

三 法令の規定等のうち、当該製品に関するもの

四 その他製造業者等が明確にした要求事項

(製品要求事項の照査)

第二十八条 製造業者等は、製品の供給に関与するに当たって、あらかじめ、製品要求事項の照査を実施しなければならない。

2 製造業者等は、前項の照査を実施するに当たっては、次に掲げる事項を確認しなければならない。

一 当該製品に係る製品要求事項が定められ、文書化されていること。

二 製品受領者との取決め又は製品受領者からの指示における要求事項が、以前に提示されたものと相違する場合においては、当該相違点が解明されていること。

三 製造所が、あらかじめ定められた要求事項に適合する能力を有していること。

3 製造業者等は、第一項の照査の結果に係る記録及び当該照査の結果に基づき採った措置に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。

4 製造業者等は、製品受領者が要求事項を書面で示さない場合においては、製品受領者への製品の供給を受諾するに当たり、あらかじめ、その製品受領者要求事項の内容を確認しなければならない。

5 製造業者等は、製品要求事項が変更された場合においては、関連する文書が改訂されるようにするとともに、関連する職員に対し変更後の製品要求事項が周知されるようにしなければならない。

(製品受領者との情報の伝達)

第二十九条 製造業者等は、製品受領者との次に掲げる事項に係る情報の伝達のために実効性のある実施要領を明確にし、実施しなければならない。

一 製品情報の伝達

二 製品受領者との間における照会、確認、指示、連絡、報告及び取決めの取扱い(これらの変更を含む。)

三 製品受領者の意見(苦情を含む。)

四 第六十二条第二項に規定する通知書の発行及び実施

(設計開発計画)

第三十条 製造業者等は、製品の設計開発のための手順書を作成しなければならない。

2 製造業者等は、設計開発の計画(以下「設計開発計画」という。)を策定するとともに、設計開発を管理しなければならない。

3 製造業者等は、設計開発計画の策定において、次に掲げる事項を明確にしなければならない。

一 設計開発の段階

二 設計開発の各段階それぞれにおいて適切な照査、検証、バリデーション及び設計移管業務(設計開発に係る工程出力情報について、あらかじめ、実際の製造に見合うものであるかどうかについて検証した上で、製造工程に係る仕様とする業務をいう。)

三 設計開発に係る部門及び職員の責任及び権限

4 製造業者等は、実効性のある情報の伝達並びに責任及び権限の明確な割当てがなされるようにするために、設計開発に関与する各者間の連絡を管理監督しなければならない。

5 製造業者等は、設計開発計画を文書化し、設計開発の進行に応じ適切に更新しなければならない。

(設計開発に係る工程入力情報)

第三十一条 製造業者等は、製品要求事項に関連した次に掲げる設計開発に係る工程入力情報を明確にするとともに、当該情報に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。

一 意図した使用方法又は操作方法に応じた、効能、効果、性能及び安全性に係る製品要求事項

二 従前の類似した設計開発から得られた情報であって、当該設計開発への工程入力情報として適用可能なもの

三 第二十六条第五項のリスクマネジメントに係る工程出力情報

四 法令の規定等

五 その他設計開発に必須の要求事項

2 製造業者等は、設計開発に係る工程入力情報について、その妥当性を照査し、承認しなければならない。

(設計開発に係る工程出力情報)

第三十二条 製造業者等は、設計開発に係る工程出力情報を、設計開発に係る工程入力情報と対比した検証を可能とする形式により保有しなければならない。

2 製造業者等は、設計開発から工程の次の段階に進むことを許可するに当たり、あらかじめ、当該設計開発に係る工程出力情報を承認しなければならない。

3 製造業者等は、設計開発に係る工程出力情報を、次に掲げる条件に適合するものとしなければならない。

一 設計開発に係る工程入力情報たる要求事項に適合するものであること。

二 購買、製造及びサービスの提供のために適切な情報を提供するものであること。

三 製造出荷可否決定基準を含むものであること。

四 製品の安全かつ適正な使用方法又は操作方法に不可欠な当該製品の特性を規定しているも

のであること。

4 製造業者等は、設計開発に係る工程出力情報の記録を作成し、これを保管しなければならない。

(設計開発照査)

第三十三条 製造業者等は、設計開発について、その適切な段階において、設計開発計画に定めた実施要領に従って、次に掲げる事項を目的とした体系的な照査(以下「設計開発照査」という。)を実施しなければならない。

一 設計開発の結果が要求事項に適合することができるかどうかについて評価すること。

二 設計開発に問題がある場合においては、当該問題の内容を識別できるようにするとともに、必要な措置を提案すること。

2 製造業者等は、設計開発照査に、当該照査の対象となっている設計開発段階に関連する部門の代表者及び当該設計開発に係る専門家を参加させなければならない。

3 製造業者等は、設計開発照査の結果の記録及び当該結果に基づき所要の措置を採った場合においては、その記録を作成し、これを保管しなければならない。

(設計開発の検証)

第三十四条 製造業者等は、設計開発に係る工程出力情報が当該設計開発に係る工程入力情報たる要求事項に適合している状態を確保するために、設計開発計画に定めた実施要領に従って検証を実施しなければならない。

2 製造業者等は、前項の検証の結果の記録(当該検証結果に基づき所要の措置を採った場合においては、その記録を含む。)を作成し、これを保管しなければならない。

(設計開発バリデーション)

第三十五条 製造業者等は、製品を、規定された性能、使用目的、効能若しくは効果又は意図した使用方法若しくは操作方法に係る要求事項に適合するものとするために、当該製品に係る設計開発計画に定めた実施要領に従って、当該設計開発のバリデーション(以下この条において「設計開発バリデーション」という。)を実施しなければならない。

2 製造業者等は、製造所からの製品の出荷を行うに当たり、あらかじめ、設計開発バリデーションを完了しなければならない。ただし、当該製品に係る医療機器の使用時の組立て若しくは設置の後でなければバリデーションを行うことができない場合においては、当該医療機器の使用者への受渡しまでに設計開発バリデーションを行わなければならない。

3 製造業者等は、設計開発バリデーションの結果の記録及び当該バリデーションの結果に基づき所要の措置を採った場合においてはその記録を作成し、これを保管しなければならない。

(設計開発の変更の管理)

第三十六条 製造業者等は、設計開発の変更を行った場合においては、当該変更の内容を識別できるようにするとともに、当該変更に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。

2 製造業者等は、設計開発の変更を実施するに当たり、あらかじめ、照査、検証及びバリデーションを適切に行い、許可しなければならない。

3 製造業者等は、設計開発の変更の照査の範囲を、当該変更が構成部品等及び既に製造所か

ら出荷された製品に及ぼす影響の評価を含むものとしなければならない。

4 製造業者等は、第二項の規定による変更の照査の結果に係る記録(当該照査結果に基づき所要の措置を採った場合においては、その記録を含む。)を作成し、これを保管しなければならない。

(購買工程)

第三十七条 製造業者等は、購買物品が、自らの規定する購買物品に係る要求事項(以下「購買物品要求事項」という。)に適合するようにするための手順書を作成しなければならない。

2 製造業者等は、購買物品の供給者及び購買物品に適用される管理の方法及び程度を、当該購買物品がその後の製品実現に係る工程又は製品に及ぼす影響に応じて定めなければならない。

3 製造業者等は、購買物品要求事項に従って購買物品を供給する能力を根拠として、購買物品の供給者を評価し、選定しなければならない。

## 6. 関西経済連合会の提言

はしがき

「再生医療の実用化のために思うこと」

今、熱い注目が「再生医療」に注がれている。その理由は、自己のもつ自然治癒力を高め、傷、病的部位を治していくという発想にある。再生誘導の起こるしくみをからだに与え、からだの失われた組織や臓器の再生修復が人の手で可能となれば、からだにやさしい治療法となる。これはまさに理想的な医療であり、患者にとって大きな福音となることには疑いがない。再生医療を実現するための生体組織の再生誘導には二つのアプローチがある。一つは細胞を積極的に用いる細胞移植治療であり、もうひとつは、人工血管のような医療にすでに用いられている生体材料を利用して、細胞の増殖、分化を促し、生体組織の再生を誘導する方法である。後者は生体組織工学（ティッシュエンジニアリング）と呼ばれ、生体組織の再生を誘導するための細胞の局所環境（場）を作り与えるための医工学技術、方法論である。近年の再生現象にかかわる基礎生物医学研究の進歩はめざましい。それにともない増殖、分化ポテンシャルの高い（幹）細胞の働き、再生誘導のしくみも次第に明らかとなり、これらの細胞の移植による再生誘導治療の臨床研究も始まっている。そこで、この細胞治療を広く実用化するためには、この分野を「業として」支える企業の参入を促すとともに、医師主導型臨床治験、細胞の規格化、および実用化に向けての関連法規制の整備が必要である。そこで、本研究会では、議論を散漫にさせないために細胞移植治療にテーマを絞り「再生医療に係わる研究成果の早期実用化を目指して」の必要事項の抽出を試みた。再生医療の普及を現実のものとするためには、細胞移植のみに頼るのではなく、生体材料の利用が欠かせない。われわれのからだは、自己修復能力をもち、組織再生の場を人為的に与えるだけでも、あとは自ら細胞の再生誘導によって生体組織が再生修復していく場合も多いからである。細胞移植を行わず、生体材料だけを用いて、もともとからだの中にある細胞を元気づけ、生体組織の再生誘導を実現するのである。すでに、この生体組織工学技術に基づいた末梢神経、血管、骨、皮膚などの組織に関する再生誘導治療の臨床研究は始まっている。この生体組織工学の早期実用化に対しても、企業の協力が必要不可欠である。細胞治療ではなく、生体材料を用いた再生誘導治療であれば、これまでの医療用の生体材料の延長線上であり、実用化へのハードルは低く、より身近な案件になると考える。わが国の材料関連の学術および企業の科学技術レベルは高く、さらに、企業の再生医療分野への興味もきわめて高い。今日、国の科学技術政策の中にも、「再生医療」という言葉が取り上げられ、さらに、内閣府の総合科学技術会議あるいは日本学術会議の中にも「再生医療を目指した生体材料（バイオマテリアル）」というkeyword が加えられた。このように、官、学において「生体材料」の重要性、必要性が高まってきている。今こそ、材料、医薬、医用機器関連企業などの異業種間の垣根を越えた、再生医療を志向した大きな動きを始めるべき、民の絶好のチャンス到来である。現在、再生医療の実現のために必要な要素が明らかになってきている。今こそ、これらの要素を真剣に考え、前に進むのか止めるのかを判断しなければ、再生医療は「ゆめ物

語」に終わってしまう。再生医療は生物の発生、分化メカニズムの解明ではない。患者は新しい治療方法を待っている。本研究会の提言で示した、医師主導型臨床治験の活用、細胞の規格化、および実用化に向けての関連法規制の整備についての要望を、ぜひとも今後の施策に反映していただけるようお願いしている。

2006年2月

再生医療における品質保証等に関する研究会

座長 田畑泰彦

(京都大学再生医科学研究所教授)

## 要約

医療は次世代の中核をなす産業となる。中でも、根本治療として期待される再生医療の普及は、社会のグランドデザインを根幹から変えるほどのインパクトを人々に与えることになるだろう。関西経済連合会（関経連）産業・科学技術委員会は、再生医療の最前線で活躍する有識者を迎えて、「再生医療における品質保証等に関する研究会」を設け、約半年間の議論を通して、再生医療を産業化する上で障壁となる問題を掘り起こし解決の糸口を探った。本提言では、医療現場並びに産業界の視点から、再生医療を実現し普及させるに際して必要なガイドライン整備を提言する。以下、規制当局の方々に対して我々の要望を簡潔に記す。

### 1、再生医療に特化したガイドラインの整備

試験結果の相互利用に関する国際的なハーモナイゼーションを踏まえ、医薬品、医療機器、医薬部外品、化粧品の4区分に当てはまらない再生医療に適したガイドラインを整備していただきたい。

### 2、医療行為の範疇としない被験物質（細胞）製造の許可一業としての製造委託制度導入

現在医療行為の範疇で実施されている被験物質（細胞）の製造（培養）行為を業として認可し、専門の機関に製造委託することを可能にしていきたい。

### 3、被験物質（細胞）の製造環境（設備、機器等）及び品質保証に関する明確な指針提示

製造された被験物質（細胞）及び製造環境の品質保証（特に規格・試験法）に関する明確な基準を示していただきたい。

### 4、医療施設外で製造（培養）された被験物質（細胞）運搬の許可

項目2と関連するが、製造された被験物質（細胞）を一般の治験薬と同様、医療機関へ運搬することを許可していただきたい。

### 5、確認申請時に要求される細胞移植治療法の有効性、有用性予測に関する具体的な評価基準制定

### 6、確認申請の審査期間の短縮および優先審査制度の導入

### 7、有料相談窓口の設置

【提言】

再生医療に係わる研究成果の早期実用化を目指して

—医師主導型治験を活用した産業化促進と納得性の高いガイドライン作りを—

2006年2月

社団法人 関西経済連合会

産業・科学技術委員会

再生医療における品質保証等に関する研究会

序文

世界に類をみない超少子高齢社会の到来が医療のパラダイムを大きく変えた。延命を主たる目的とした医療は一定の役割を終え、健康を維持し、一人ひとりが豊かで価値ある人生を過ごす手段として新しい衣をまとい始めたのである。言い換えれば、生命を脅かす疾病から人々を守る社会基盤であった医療は、個々のQOL向上実現に応える次世代産業として新たに社会に位置づけられたと言えよう。QOL向上のために新たな医療を求める先進的な人々や既存治療の及ばない難治性疾患に侵された患者の方々は、常に最先端医療技術の動向に目を凝らしており、ことに根治療法である再生医療に対して大きな期待をかけている。再生医療は患者個人のQOL向上に寄与するのみならず、患者の社会復帰を促すことで社会への貢献が可能となる。また、医療経済学的な視点からも、ますます拡大する医療費を抑える効果を発揮すると期待されている。こうした再生医療の実用化・普及に対する社会の要請に応えるには産業化、すなわち企業の参入が必須である。関経連では、関西地区で京都大学、大阪大学、神戸大学を中心に形成されつつある世界有数の再生医療に取り組むクラスターの協力を得て、再生医療の早期普及を図るべく、産業化を促す基盤整備に努めている。しかし、現実には、産業化の担い手である企業はまだ再生医療分野への本格的な参入をためらっている。従来、許認可制度を前提にビジネスモデルを構築してきたライフサイエンス関連企業にとって、規制当局から明確な指針が示されていない再生医療ビジネスに関して事業性を計りかねているのが主たる理由であろう。ただ、このままでは、基礎研究レベル、特に細胞移植と医療材料を組み合わせた再生医療研究において日本は世界トップレベルにあるにもかかわらず、産業面では国際競争から脱落するのみならず、再生医療そのものが普及しないおそれがある。このような懸念の一方で、医療現場では、臨床研究という名の下に再生医療に関する試みが日々行われている。われわれは産業化に消極的な企業よりも、むしろ再生医療の実践に挑む臨床現場の医師を支援し、間接的に企業の参画を促すことが産業化のスピードを速めると考えた。そのためには、医師主導型治験の活用を促し、かつ、製造行為を業として企業に委ねることによって、被験物質の安全性と品質を担保した上で実施することが大切であろう。その上で、医師が実証した安全性、有効性のデータを企業が継続的に利用できる環境を整えれば、企業は当該分野により参入しやすくなる。

本提言では、再生医療の中でも、特に被験物質の前臨床での安全性評価や品質保証が難しい細胞移植治療を取り上げ、企業が再生医療ビジネスに参画しやすい環境を整備する方策として、まず医師主導型治験を活用する必要性を説く。その上で、当該治験を実施する上で欠かせない被験物質（細胞）の品質保証に関してガイドラインのあるべき姿を提案する。

### 1、従来医療の限界と再生医療に対する期待

細胞治療とは、採取した細胞を培養、加工し、必要に応じて医療材料と組み合わせ、これを損傷または欠損した患部に注入することによって組織や臓器の機能を修復させる根治療法である。再生医療は多くの人のQOL を向上させるだけでなく、医療費を含めた社会保障費を抑える点からも早期実用化への期待が高まっている。

### 20 世紀の医療が果たした役割

20 世紀初頭には40 歳代であった国民の平均寿命は70 歳代にまで達した（図1）。これには社会基盤の整備に加え、飛躍的な発展を遂げた医学研究に伴って発達した医療技術の果たした役割が大きい。

図1 日本人の平均寿命の推移

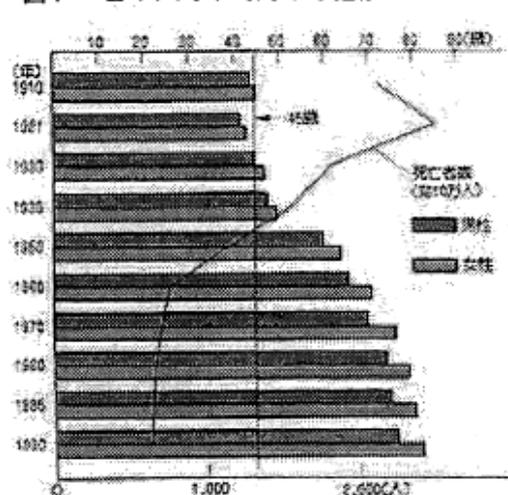
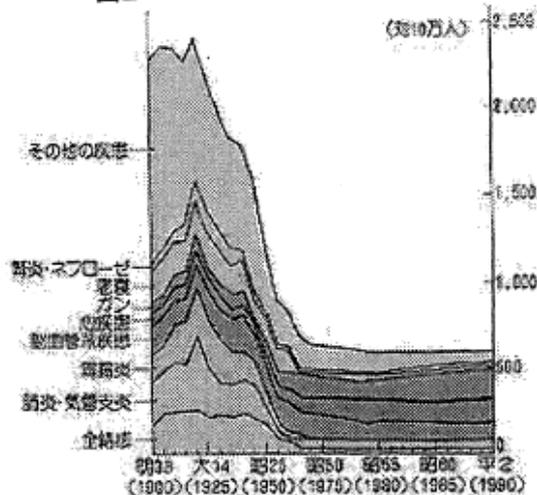


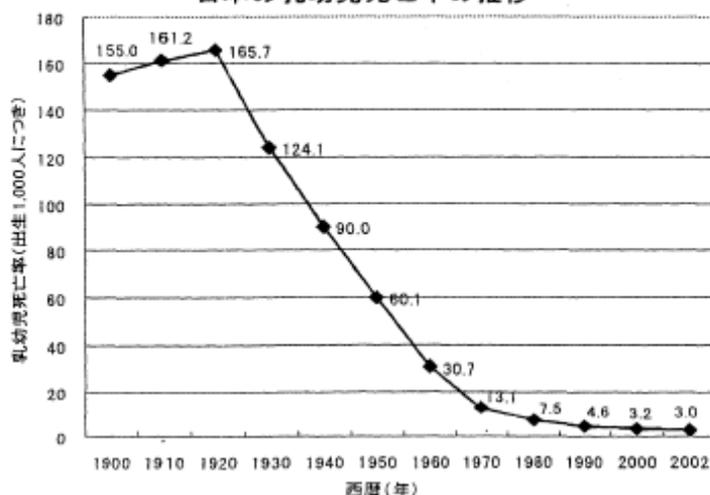
図2 疾病別死亡率の推移



（日本製薬工業協会 HP より抜粋）

衛生環境の改善による乳幼児死亡率の低下に加え、1940 年代以降、ペニシリンをはじめとした相次ぐ抗生物質の普及が肺炎、結核等の致死性感染症を劇的に減少させた（図2、図3）。また、がん手術等に適用される診断技術の進歩、外科的手術手法の確立が数多くの生命を救い、延命に貢献した。これら医療に関わる技術革新は、全国各地で進められた医療施設の整備と充実、貧富の差なくだれでも医療を受けられることを可能にした国民皆保険制度の確立に支えられ日本を長寿大国に導くことに成功した。

図3 日本の乳幼児死亡率の推移



### 価値重視型人生を実現させる医療

高齢化社会を迎え多くの人が長寿を享受できるようになった現在、人々の医療に対する期待は単なる延命ではなく、心身ともにより健やかな状態で自分らしく生活する価値重視型人生の実現へと移りつつある。患部切除の域を出ない外科的治療や対症療法的な薬物治療では完治が見込めない患者の方々は、いわゆるQOLを向上させ、社会復帰を営むことができるまでに回復する治療法の開発を強く望んでいる。一方で、医療保険財政に目を転じれば、国民所得に占める国民医療費の割合は年々増加の一途をたどっており、この再建が大きな課題となっている(図4)。医療といえども経済合理性の枠外にあるものではなく、コストを抑えながら、患者の方々にとって最大の効果をもたらす対費用効果の高い治療法の開発が求められている。再生医療がもたらすメリット莫大な研究開発費が投資されながらも、新たに生み出される医薬品数は期待に反して年々減少している(図5)。外科的治療技術、医療機器、人工臓器などの進歩は近年目覚ましいものがあるが、患者のQOL向上への期待を満たすものであるかは疑わしい。画期的な治療法としては、臓器移植が挙げられるが、ドナーの慢性的な不足やマッチングにかかわるリスク、移植後の拒絶反応への対処が問題である(ただし、他人の細胞を使用する他家移植の場合は拒絶反応についての十分な配慮が必要)。こうした点を踏まえた時、根治、復元を目標に掲げる再生医療への期待はとりわけ大きくなる。再生医療は超少子高齢社会がはらむ問題を解決に導く唯一の医療技術であるといえる。根治療法によって、患者は健常人と遜色ない日常生活を送ることができ、社会生産性を向上させる。また、再生医療は、従来の対症療法に比べ当初要する治療費は高くつくとしても、短期間で治癒することができるため、結果的には医療費負担を大きく減らすことにつながる(図6)。現在の医療費を圧迫している一因として透析治療が挙げられる。再生医療を用いて治療すれば、腎臓の完全な再生は現時点では難しいとしても、腎機能の悪化は抑制することができる。このことによって慢性腎炎から透析に移行する患者数は大きく減少することが見込まれ、医療費負担を抑えることができるだろう。

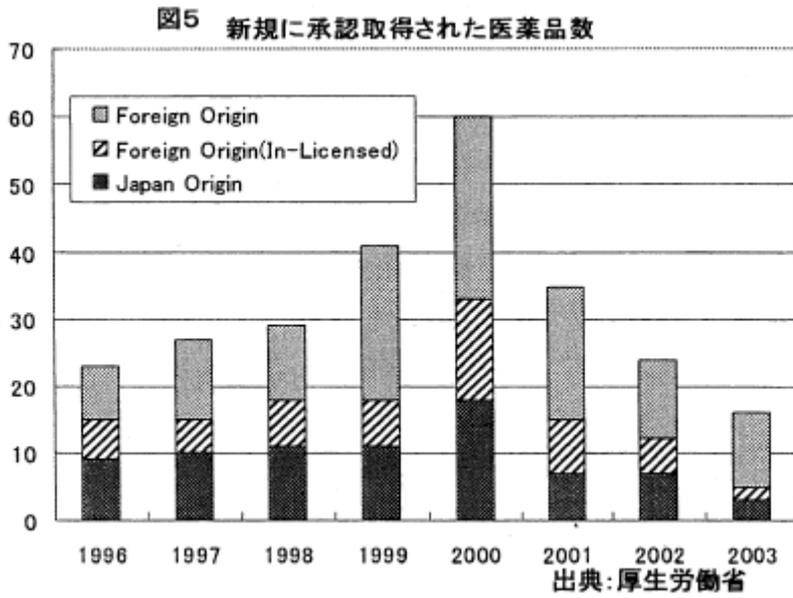
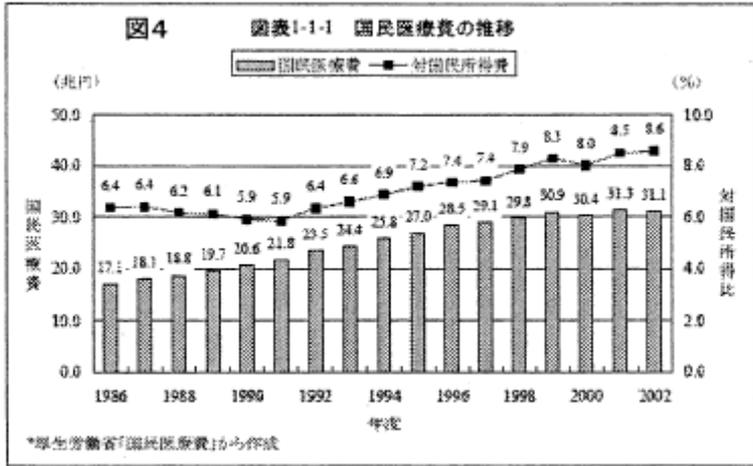
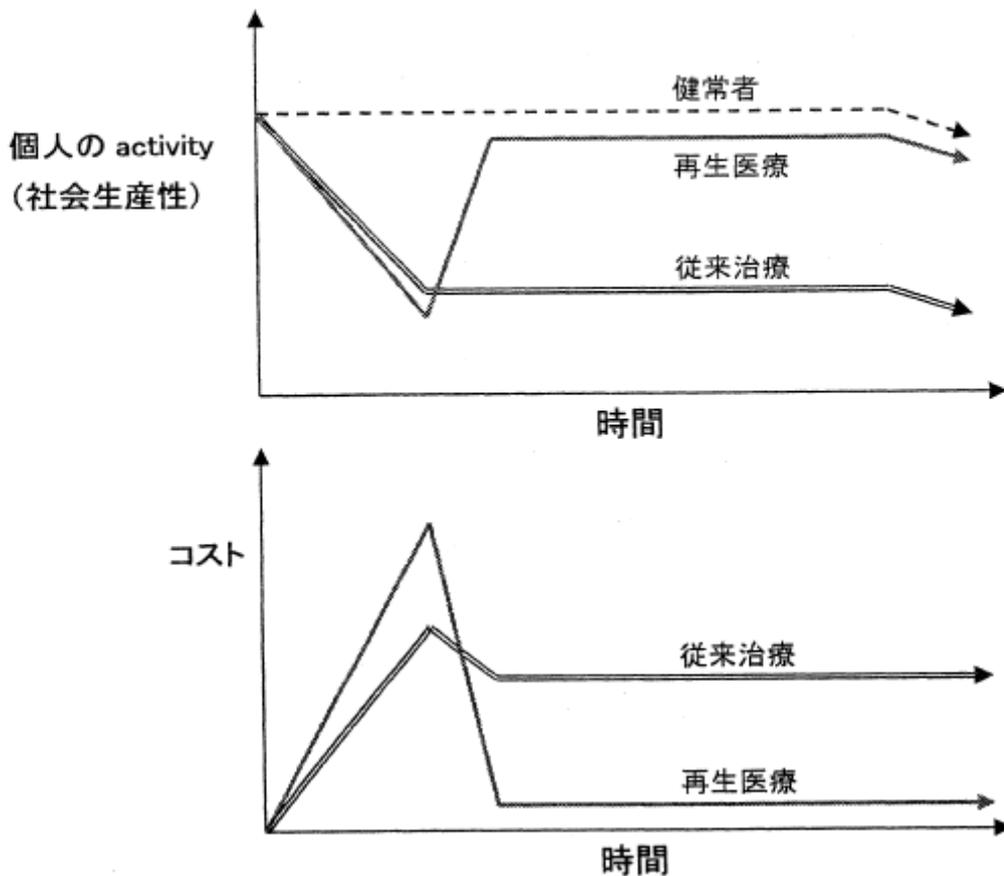


図6 再生医療とコストイメージ



## 2、再生医療の産業化に向けた動き

再生医療ビジネスで一步先を進んでいる米国の状況を見た場合、再生医療産業の成長には目覚ましいものがある。この波は間違いなく日本に押し寄せ、日本市場も拡大すると予想される。再生医療産業は、健康を維持し価値ある豊かな生活を送りたいという人々の願いに応える究極のサービス産業であり、その担い手となるライフサイエンス関連企業は参入の機会をうかがっている。

### 産業化への期待

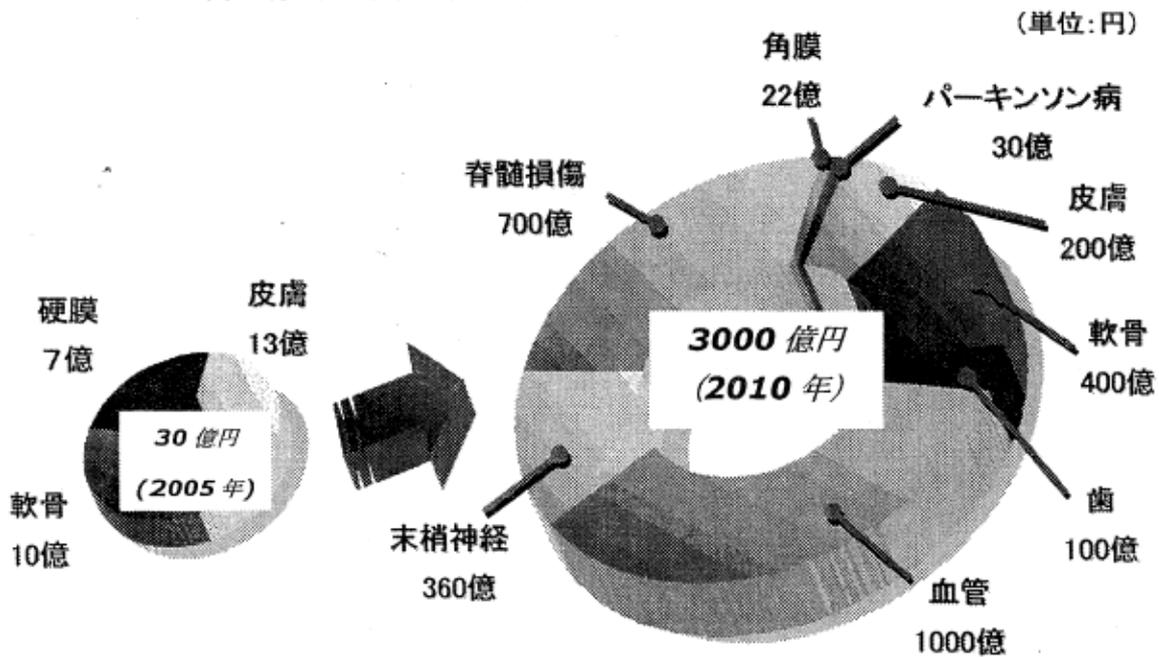
再生医療は皮膚、軟骨、骨、角膜、網膜、血管、心筋、神経や肝臓、腎臓にいたる様々な組織および臓器を治療の標的としている。企業は治療法を確立することで事業化を図るほかに、細胞加工や医療材料の提供をはじめとする製造プロセスの一部を業として担うことを視野に入れビジネスチャンスを探っている。米国においては、他家移植の手法を中心に再生医療分野の産業化が進んでいる。特に関連企業は細胞培養装置開発などの周辺分野において特許を積極的に取得して、ビジネスを強力に推し進めており、細胞移植治療ビジネスにおいては世界をリードしている。FDAに承認された再生医療・組織工学製品の売上げは5千万ドルを超え(2002年)、今後の経済効果が最も期待できる分野の一つである。米国Pittsburgh Tissue Engineering

Initiative の推計によれば、将来の世界市場規模は1000 億ドルに達すると予測されている。

米国の動向を受けて、国内でも後れをとることなく1999 年に省庁の枠を超えて将来の産業化が予測される分野について重点投資を行う「ミレニアムプロジェクト」が発表され、その一つに再生医療が選ばれた。日本における再生医療の現状は、細胞移植治療における基礎研究のレベルではひけをとらないものの、実際の臨床応用では米国に大きく水をあけられており、唯一血管分野のみで競合している状況である。一方、スキャフォールド、細胞増殖因子、DDS（ドラッグデリバリーシステム）などの組み合わせによる再生誘導治療においては、日本が基礎研究、実用化技術ともに世界のトップを走っている。細胞移植のみに頼った再生医療は現在、頭打ちの状況にあり、再生医療の普及にはこれら医療材料と組み合わせた手法が必要不可欠である。本提言では細胞移植治療のみを取り上げて議論を進めているが、産業化を考慮する場合には細胞のみならず材料分野との融合を考えた医師主導型治験の積極的な実施を促すべきであろう。

2002 年12 月に政府のBT 戦略会議が策定したバイオテクノロジー戦略大綱によれば、バイオテクノロジー関連産業の市場は2002 年の約1.4 兆円から、2010 年には約25 兆円規模にまで成長すると予測されている。特に、細胞と組織工学技術を組み合わせた治療分野では大いに産業化が期待されている。また、民間調査機関によれば再生医療材料市場は2010 年には3,000 億円規模に達すると見込まれている(図7)。

図7 再生医療材料市場の市場規模



出典:富士経済レポート

### 3、医師主導型治験の活用が再生医療の早期実用化を導く

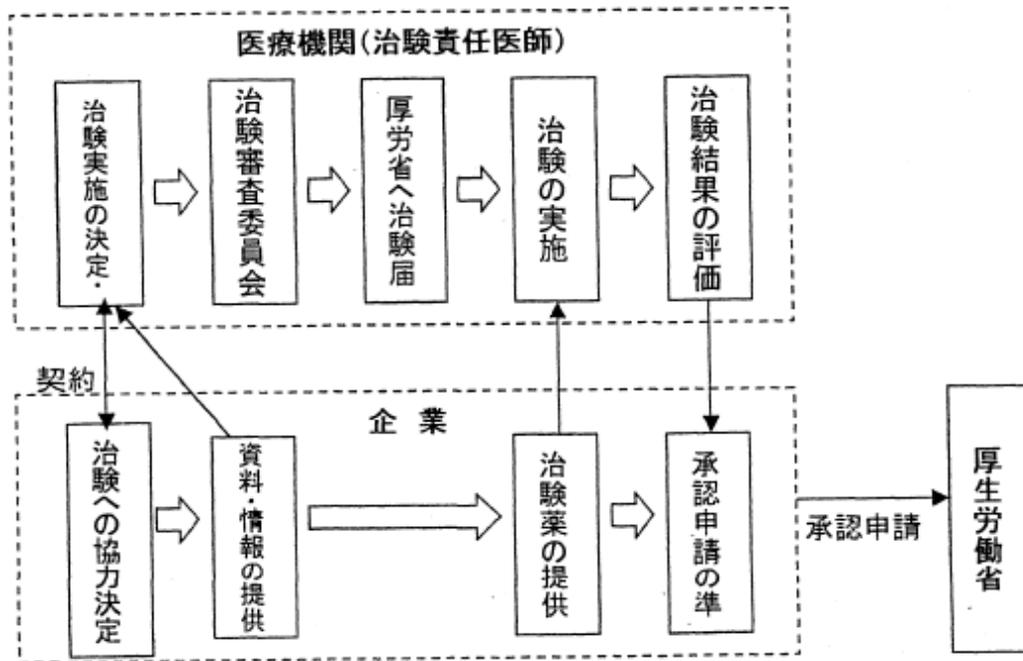
再生医療の産業化には大きな期待が寄せられているが、これまで薬事規制を前提にビジネスモデルを構築してきたライフサイエンス関連企業は、いまだ明確な指針が提示されていない再生医療分野への参入をためらっている。一方、医療現場では医師による再生医療の実践が活発に行われており、この取り組みを支援することが再生医療を普及させる近道になると考える。その際、治療法の開発を、医師の裁量に委ねられる臨床研究としてではなく、専門家がチームとして関与し、被験物質の安全性や品質、並びにGCP上の臨床試験の品質保証を担保する医師主導型治験(図8)として実施すべきである。医師が実証した信頼性のある治験データを、企業が製造・販売承認申請に活用できる形で引き継ぐ仕組みが整えば、企業の参入が促され、再生医療の普及に大いに弾みがつくことになろう。

#### 医師主導型治験の活用が産業化を促す

多くの医療機関で医師が臨床研究という名目で再生医療の治療法の開発に積極的に取り組んでいる。しかし、医師法の下で行なわれる臨床研究は、あらゆる作業が医師個人の能力に依存するため、被験物質の安全性や品質に対する取り組みが各医師の考え方によって個別ばらばらとなり、患者保護の観点から大きな問題をはらんでいる。さらに、医師が確立した治療法は、施設内及び施設間でのバリデーションが行われておらず標準化されないため、いつでも、どこでも、だれもがあまねく受けられる医療になることはない。いつまでも再生医療の実践を医師法下の臨床試験に委ねたままでは再生医療の普及はおぼつかず、この現状を打破するには、早急に産業化を推し進めなければならない。医療現場で再生医療の実践が活発に行われている傍ら

で企業は再生医療ビジネスへの参入に躊躇しているという乖離を解決し、再生医療を早期実用化するためにはどうしたらよいただろうか。われわれは、先般の改正薬事法（2003年7月施行）で制度化された医師主導型治験の活用に着目した。医師主導型治験は、新規性が高く治療対象が限定的である治療法を実用化する目的で設けられた仕組みであり、まさに再生医療の実用化を促す手段として規制当局が提示したといっても過言ではない。

図8 医師主導型治験の流れ



前述のように、医師法の下で優れた医師が開発した治療法を一般に普及するには、医師主導型治験に乗せて、その普遍性を示すことが必要である。そこで、医師主導型治験の活用を促すために、我々は薬事規制当局に対して、再生医療に関する適切なガイドラインと、被験物質の安全性と品質を担保する仕組みを整備することを要望する。このガイドラインに基づき、医師主導型治験のデータを企業の治験へと橋渡しする仕組みが整えば、信頼保証された試験成績が活用できるという意味で、企業のコスト負担及び開発リスクを軽減することになり、再生医療ビジネスへの企業の参入を大いに促すことになるであろう。

#### 4、再生医療の治験を促進するに当たって必要なガイドラインの整備

許認可制度を基本にしてビジネスモデルを構築してきたライフサイエンス関連企業の参入を考える上でも、ガイドラインの整備は必須である。その際、ガイドラインの策定と合わせて、治験の環境整備を進めていく必要がある。

##### ガイドライン整備の動き

再生医療の技術的な進歩に対応して、厚生労働省はこれまで再生医療の安全性および品質に関していくつかのガイドラインを示してきた。1997年3月発令の「治験薬の製造管理及び品質管

理基準並びに治験薬の製造施設の構造設備基準」(医薬発480号)では、従来の医薬品と同様、GMPに従った生産設備の整備と運用を求めている。また、1999年7月発令の「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」(医薬発906号)では、治験届を出す前に製品の品質及び安全性の確認を求める確認申請が義務付けられた。

再生医療の特殊性を踏まえた明確で客観的なガイドラインづくりを

しかし、現状のガイドラインは医薬品や医療機器に対する従来の規制を援用する形で示されたものであり、再生医療を対象に策定されたものではない。薬事法では、医薬品、医療機器、医薬部外品、化粧品の4区分が示されているが、再生医療に供される細胞あるいは細胞と医療材料を組み合わせた製品がこの4つのいずれに分類されるのか判断が難しく、それ故、どの区分のガイドラインに従って安全性の担保や品質保証等を考えればよいのか判断に苦しむ場合が多い。再生医療は、医薬品や医療機器とは様々な点でその特性が異なり、かつ適用対象が多様な組織・臓器に及ぶため、安全性や有効性の基準を従来のガイドラインにそのまま求めることはできない。また、細胞治療とひと口に言ってもその手法は多様であり、一概に一つのガイドラインの中に収めることは難しい。例えば今回のワーキンググループに参加いただいた国立循環器病センターの盛先生は、患者から採取した幹細胞を濃縮して患者に供しておられるし、また、近畿大学の磯貝先生は、患者から採取した耳軟骨細胞をスキャフォールドとともに培養し、形状を整えてから患者に戻すという手法に取り組んでおられる。前者は医療行為の一環として完結する手法であるが、後者は細胞を加工するという製造業の範疇にある作業を伴っている。加えて言えば、再生医療の治験に関するガイドラインが未整備である限り、審査する側と審査される側の間に共通のルールが存在しないという問題が生じる。審査側、被審査側のいずれもが前提を共有できないまま、安全性や品質を担保する条件(規格・試験法)について議論を繰り返すことになり、確認申請の際に要する労力と費用の負担を増やす結果を招く。このことが治験の実施を阻んでいるといってもよい。再生医療産業を育成するには、細胞治療に供する細胞ならびに医療材料の安全性、品質保証に対する評価基準をまず示す必要がある。また、有害事象報告、データの信頼性保証等を含めた治験のプロセス全体として安全性と品質の保証体制を示すことが必要である。あわせて効率的な審査体制の基盤整備が求められる。

再生医療の治験に関するガイドラインの策定および治験の積極的な実施を促す環境整備について以下、要望を列挙する。

- ・再生医療のためのガイドラインを策定する

国際的に実施されている再生医療に関する試験結果の相互利用の点から国際ハーモナイゼーションを踏まえ、再生医療の治験に関して明確で客観性の高いガイドラインを明示することによって医師主導型治験を実施しやすい環境を作る。

- ・製造行為の範囲を明確化する

現在は、医療行為の範囲内で、臨床試験に供する細胞の培養が行なわれている。すなわち、医療機関内で細胞が培養され、これが臨床試験に供されている。しかしながら、すべての医療機関で高品質に管理された細胞培養施設があるとは言いがたい。細胞組織製品等の被験物質を扱う際、医療行為の範疇外の業としての製造行為を認めていただきたい。あわせて、医療行為と製造行為の境界を明確にしていきたい。専門家である企業（製造会社、品質分析試験会社）が業として製造委託を請け負えるようになれば、医師主導型治験の品質保証能力の向上につながるだけでなく、ベンチャー企業の参入を容易にし事業化のチャンスが広がるであろう。

- ・被験物質（細胞）及び製造環境（設備、機器等）の品質保証に関する基準の明確化

業としての製造行為を認めていただくことを前提に、被験物質（細胞）の製造工程において遵守すべき被験物質（細胞）及び製造環境の品質保証（規格・試験法）について明確な基準を示していただきたい。

- ・被験物質（細胞）の運搬を可能にする

上記項目に関連するが、細胞治療を普及させるためにも、一般の医薬品開発における治験薬の場合と同様に、専門の機関で製造（培養）された被験物質（細胞）を試験に供することを許可し、また、製造場所から医療機関へ被験物質（細胞）を運搬することを許可していただきたい。また、医療機関での被験物質の受入れ試験に関しても、規格・試験法9に関する基準を示していただきたい。

- ・有効性、有用性の評価基準、方法を示すとともに、必要ならば経済合理性についても説明する項目を加える

前例のない試みを行う再生医療においては、治療法の有効性、有用性を前臨床段階で明確に示すことは難しい。むしろ安全性を十分に担保することを治験実施可否判断の中心に置き評価していただきたい。あるいは、記述すべきならばどのように有効性、有用性を示せばよいか、その評価基準、方法を明示していただきたい。あわせて、費用対効果を踏まえた経済合理性の記述が必要ならば、その評価基準を明示していただきたい。

- ・確認申請の審査を行う独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査体制を強化する

確認申請の審査要員が不足しているという現状をふまえ、大学や医療機関に所属する専門家を外部要員として認定し、必要に応じて審査に参加してもらおうアドバイザー・ボードを活用することによって、人員不足を補い、より専門的な審査が行えるようにしていただきたい。特に最も大切な品質保証を考える場合には、臨床研究者よりも、むしろ医療材料の特性、安定性、品質等に関する知識が豊富でかつ医学にも精通する医療材料研究者が適任であると考えている。

- ・審査期間の明確化および優先審査制度を導入する

審査のタイムスケジュールを明確にすれば、治験実施者は治療法の実用化の見通しが立てやす

い。また、緊急を要すると判断される治療法の治験については優先的に審査する制度を設けていただきたい。

- ・ 確認申請前に相談できる有料相談窓口を設置する

確認申請の際に申請内容の不備がないかどうかを的確に助言、アドバイスできる有料相談窓口を設置することによって審査の迅速化を図っていただきたい。その際、再生医療の実践の多くが関西地域で実施されていることを考え、窓口を医薬基盤研究所に置くことを提案したい。

- ・ 確認申請から承認申請の橋渡しを円滑に行えるよう枠組みを整える

確認申請時と承認申請時では提出する添付資料が重複するケースが多いと予想される。承認申請の際に、確認申請時に加えてどのような添付資料が新たに必要かを示すことによって、審査の効率化につなげていただきたい。

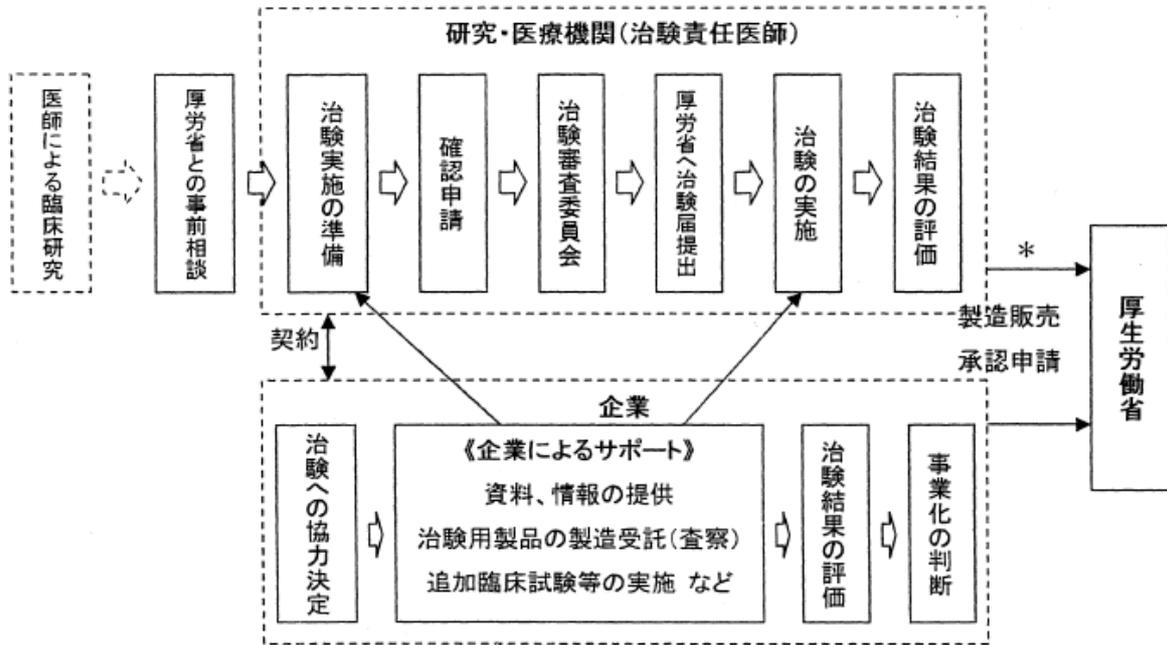
- ・ 細胞製品を作製する施設、設備機器が満たすべき環境の評価方法を盛り込む

業としての被験物質（細胞）の製造が認められれば、これを製造する施設や設備機器のGMP 適合査察が生じる。細胞製造（培養）作業に求められる環境（無菌環境等）の評価方法を明示していただきたい。

- ・ 行政、医師、企業、研究者らが参加する情報交換の場を設置する

規制当局が主催し、行政、医師、企業、研究者らが再生医療の実現ならびに普及を目的として実施される医師主導型治験に関して情報交換ができる場を設けていただきたい。情報を共有し関係者間の意思疎通を図ることができるのみならず行政指導の面からも有用であると考え。

図9 再生医療において考えられる医師主導治験



\* 特定疾患を対象とする場合は、研究・医療機関からの承認申請もありうる。

### 5、今回の提言について

関西地区は、ライフサイエンスに関する大学、研究機関、企業等が多数立地しており、再生医療の実用化に向けた様々な取り組みが進んでいるところである。本研究会では、再生医療にかかわる先端科学技術が的確かつ科学的に評価され、より好ましい形で社会に還元されるためには産業化が欠かせないという考えを前提に、産業化に必要なガイドラインのあり方について議論を重ねてきた。特に、円滑に産業化を進めるためには医師主導型治験の活用を促すべきとの考えのもと、特に被験物質の安全性や品質を担保するためにどのような条件を満たすべきかについて時間を割いて意見交換をしてきた。後掲の資料では、現在、医療や企業の現場で生じている問題と照らし合わせながら再生医療のガイドラインのあるべき姿についてできる限り具体的に列挙した。

厚生労働省におかれては、今後のガイドラインの充実にあたって、本提言の内容を十分にくみ取っていただき、再生医療の早期普及への道筋をつけていただくことを希望する。

以上

## 資料1 ガイドライン策定への提言

### I 細胞組織製品を対象とした区分

細胞組織製品を対象とした区分を制定する、あるいは、判断を速やかに行う

### II 製造工程に応じた指針

製造行為と医療行為の境界をはっきりさせ、薬事法で規制される行為を明確化し、製造工程にあわせて、規制内容をわかりやすく示す

### III 有効性・有用性の考え方等の記載

品質管理・安全性だけでなく、有効性・有用性についても具体的な考え方等を示す

### IV 開発の各段階へのフィッティング

治験前の確認から承認申請の流れに沿って、明解な必要資料を示す

### V 審査の透明化

申請側、審査側とも使用するガイドライン類を作成する、相談体制を充実させる

### VI 科学水準への速やかな整合

変化の速い技術の革新にあわせ、新技術への対応を行う

#### I 新しい区分の制定

現在、薬事法には、医薬品、医療機器、医薬部外品、化粧品の4つの区分がある。このため、再生医療に用いられる細胞組織製品が、医薬品に該当するのか、医療機器に該当するのかの検討を厚生労働省医薬食品安全局審査管理課または監視指導・麻薬対策課にお願いしたい。しかしながら、細胞組織製品は、多種多様であり、生理活性物質の分泌を期待する医薬品的な機能のものもあれば、整形用品として、生体の機能代行を期待する医療機器的なものもある。また、その両方が期待されるものもある。このため、医薬品なのか医療機器なのか、該当性の判断には、多くの資料が要求され、その結論までに非常に長い時間がかかっている。その間は、承認申請を行うことができない。医薬品に該当するのか、医療機器に該当するのかが、判断に時間を要するものの例を下記に示した。

自己血液由来成分と自己由来培養細胞の組み合わせ

移植用臍島とスキャフォールドの組み合わせ

心筋シート

組織再生誘導能力を持つスキャフォールド（足場材料）、細胞接着因子、あるいはこれらの活性ペプチドとの組み合わせ

## 資料2

また、「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準（治験薬GMP）について」（薬発第480号平成9年3月31日付厚生省薬務局長通知）においては、その対象は医薬品であり、細胞組織製品のうち、特に医療機器に近い性格の製品においては、対象になるのか疑義がある。なお、医療機器GCPにおいては、提供される製品については細心の注意を払

って製造することが記載されており、治験に用いられる製品には、高度の品質管理が求められることに変わりはない。細胞組織製品については、その特殊性からみて、細胞組織製品としての規制が必要と考えられ、細胞組織製品といった5番目の区分を制定することが必要である。この結果、医薬品、医療機器のいずれかといった該当性の判断に要する時間を省略することができる。現在の医薬品医療機器総合機構における審査のシステムにおいて、このような製品は生物審査部が担当していることから、効率的な審査システムには、医薬品や医療機器と別に必要であることがすでに理解されていると思われる。審査システムと同じように、細胞組織製品を対象とする区分の制定が必要である。あるいは、薬事法の大きな改正を伴わずに、細胞組織製品の開発を促すのであれば、現行の区分である、医薬品か医療機器かの該当性の判断が速やかに行われるように、タイムクロックを示すなど、細胞組織製品の開発のスケジュールに目安をつけることを可能にすることが必要である。その細胞組織製品の適用方法、製造方法に含まれるリスクを分類することによって、判断の基準を示すことも、一考に価すると思われる。

## II 製造工程に応じた指針

「人また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および安全性確保について」（厚生省医薬安全局長通知医薬発第1314号平成12年12月26日発）において、別添2として、「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針」が示されている。この第2章において、「細胞・組織の加工」の定義が示されている。下記に引用する。一 「細胞・組織の加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖、細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、遺伝子工学的改変、非細胞・組織成分とのハイブリッド化、カプセル化等を施すことをいう。組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は加工とみなさない。しかしながら、当該通知が発出されたのは平成12年であり、その後科学の進歩とともに、

上記の定義に照らしたとき、「加工」とみなされるかどうか判断に迷いの生じるケースが発生してきている。また、産業化に向けて、製造の現場に立ったとき、第1314号において示されている、別添1、「基本的考え方」や、別添2「指針」がどう活用されるべきなのかがわかりにくい。例を挙げれば、製造と培養はなぜ区別されているのか、分化誘導はどこに収まるのかがわかりにくい。一般的には、細胞組織の製造工程については、下記のような工程が、連続し、時には省略され、繰り返される。従って、こうした「考え方」や「指針」といった文書においては、工程に結びつきやすい形で記載することが望まれる。

細胞組織を採ってくる

細胞組織を分ける

細胞組織を処理する

細胞組織を播く（播種）

細胞組織を増やす(増殖)  
細胞組織を育てる(分化誘導)  
細胞組織を観察する  
細胞組織を移植に適した形状に加工する  
細胞組織を出荷する  
細胞組織を運ぶ  
細胞組織を移植する  
ヒトに移植された細胞組織の経過を診る

これらの細胞組織の製造工程のうち、初期の段階において、細胞組織を採取し、一時的な処理を行うところまでは、医療技術の範囲といえるかどうか、あるいは製造行為に相当するのかどうか、判断がつきにくい。また、最後の段階において、ヒトに適用する段階でも、どこからが医療技術の範囲といえるのかわかりにくいと思われるものがある。たとえば、下記のような膵島移植のフローを考えてみると、高度な手技を行っている一方で、細胞移植を行っているのみという考え方もできる。これは、「加工」としないと考えるとよいだろうか。

#### <膵島移植の簡単なフロー>

生体または脳死または心停止ドナーより術技による膵臓組織取り出し

↓

脂肪細胞等の除去

↓

コラゲナーゼ溶液注入

↓

専用消化装置で膵島細胞分離

↓

COBE2991cellprocessor などで純化

↓

移植バックに封入(場合によっては短期間の培養)

↓

点滴移植

このほかにも次のような例が考えられる。

- ・ 細胞の低温加工や凍結融解が繰り返される場合
- ・ 採血時点で細胞保存試薬を用いる場合や試薬を用いた細胞の分離(試薬吸着の可能性)、
- ・ 医療機器以外の装置や機器を用いた分離、細切
- ・ 微細パターン構造上に細胞を付着させ、骨格タンパク質とする

前述の「細胞・組織の加工」の定義において、細胞等に変性を起こす可能性がある工程(処理)を基準(時間、回数、濃度等)もなく、加工としない考えは不自然と思われ、目的などの明確化が必要と考える。また、こうした細胞組織の処理のほとんどは、無菌操作によるプロセスであり、無菌試験の結果判定の前に投与することになるが、これらのプロセスのうち、リスクの高いものについては製造行為であるとして、安全性の確保が必要ではないかと考える。薬事法で規制されるべき、製造行為に相当する範疇についても、少なくとも、上述の工程の流れに添った形で、わかりやすく示し、それぞれの規制についても製造の現場に取り入れやすい記載が望まれる。

### Ⅲ 有効性・有用性の考え方等の記載

「細胞・組織を利用した医療用具または医薬品の品質および安全性の確保について」(医薬発第906号 医薬安全局長通知 平成11年)において、治験を依頼するものは、治験計画届を提出する前に、製品の品質および安全性の確認を求める「確認申請」を義務付けている。また、これを受けて医薬発第1314号が発出され、「基本的考え方」と「指針」が示されているところである。

いずれの通知においても、なるほど、細胞組織製品の品質および安全性の確保のために、試験すべきことなどが記載されているが、実際に「確認申請」を行うときには、感染症のリスクを受け入れても、その治療を行うことに意義があることの説明を求められる。いわゆる、リスクベネフィットを論じる必要がある。医薬発第1314号における、基本的考え方の、第二基本原則において、「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。」と記載されており、「品質及び安全性の確認申請」の時点で、有用性を示すことが肝要であることは明白である。しかしながら、確認申請通知等においては、細胞組織製品の有効性(効力)や有用性(性能)の評価について、審査時点で要求される具体的な考え方や基準、方法などが不明であるのが現状である。現時点の科学水準でのリスクベネフィット分析によっても不明な点まで、考察が求められることがあり、再生医療という治療そのものが根本的に受け入れられない状況である。できるだけ具体的に、細胞組織製品の有効性や有用性の評価について、考え方や、方法を示す必要がある。

### Ⅳ 開発の各段階へのフィッティング

上記2つの通知をよく理解し、細胞組織製品の品質と安全性の確認申請にこぎつけ、治験に進んだとしても、次のハードルがある。すなわち、細胞組織製品の承認申請の時点である。その前のステップである確認申請時点で準備した資料を次にいかに活用するかがわかりにくく、改めて整理する必要がある。このため、産業化に必ず必要な承認申請への効率的な移行が行えない状況である。つまり、確認申請で必要とされるデータと、承認申請で必要とされるデータが、全く同じではなく、類似している部分も一部あるものの、用意すべきデータが煩雑で、活用しにくいものとなっているからである。別な角度から検証すると、医薬品と医療機器では、承認

申請において必要とされる添付資料の成り立ちが大きく異なるが、細胞・組織を利用した医療機器または医薬品の製品の品質および安全性の確認を求める確認申請において必要とされる資料類は共通である。つまり、確認申請時点で準備した資料を、その後の承認申請に繋げることが困難であることが、このことから明白である。優れた再生医療の技術を実用化の段階に、速く進めるためには、研究開発の時点から、安全性と有効性、そして品質管理に対して配慮が必要である。このため、研究開発から市販後まで、細胞組織製品の各ステージに合わせたガイドライン類の策定が必要だが、次のステージに対してどのように移行し、どのように活用できるかを意識した内容にすることが肝要である。項目の統一や手引きの作成が望まれる。

## V 審査の透明化

ガイドラインの策定は、審査側と研究開発から申請を行う側との共通認識の鍵となることは明白である。つまり、審査において参照されるガイドラインが公表されることにより、審査の透明化を図り、公平化を図ることができる。さらに、米国のクリティカルパス導入に見る動きのように、ガイドラインの策定にあたり、産学官の連携を行うことにより、さらに考え方の共有を図ることが可能となる。そして、開発の各段階において、審査側と相談をする機会を設定し、より良い方向へ開発を導き、速やかな審査が行える環境を整備することが可能となる。現在のところ、治験相談の事前準備という形で、ある程度の「確認申請」に関する相談は可能であるが、細胞組織製品の開発の早い時期から、相談が可能となるよう、「細胞組織製品相談」といった専用のカテゴリーの設定が必要である。ガイドラインの策定や、相談システムにおいて、産学官がともに開発する姿勢が、審査の透明化につながり、ひいては、早期に革新的医療を国民に提供することの実現につながる。

## VI 科学水準への速やかな整合

上記のポイントにおいて、配慮された策定がなされたとしても、科学の進歩に従って改定されていかなければ、再生医療の産業化は進まない。第906号通知や第1314号通知においても「科学技術の進歩、細胞・組織の取扱いに関する社会情勢の変化等を勘案して、必要に応じて見直すこととする」とあるが、すでに、5年余りの日が経過している。この5年間において、下記のような大きな進歩があり、新しく登場した技術については、早急に対応を行う必要がある。

この5年間で登場・進歩した技術

細胞採取・分離 培養・分化誘導

組織化・スキャフォールド（足場材料）

治療 規制・その他

表面抗原マーカー・

遺伝子多型

骨髄間葉系幹細胞（MSC）

組織（成体）幹細胞

臍帯血利用  
異種フィーダーセルから自家脂肪細胞への転換  
自家幹細胞の利用研究  
細胞シート  
多孔質薄膜  
ナノ構造細胞  
培養シート  
幹細胞移植  
免疫細胞治療  
細胞増殖因子  
徐放化治療  
再生誘導能を持つスキャフォールド  
無菌試験の短縮(1から3日程度の試験法)  
ウイルス試験法の進歩  
細胞品質評価法の確立  
生体機能解析: メタボローム、システムバイオロジー  
再生角膜  
培養骨 培養歯  
再生心筋パッチ(分化・培養)  
非動物由来培地  
新無血清培地  
細胞増殖・分化因子  
スキャフォールドによる組織再生治療  
CPC 利用の治療の増加  
感染症治療法の追加  
遺伝情報解明  
倫理指針

これに限らず、科学技術の進歩や社会情勢の変化等に勘案し、各種ガイドライン等において、新技術に対する対応は、速やかに行われなければ、進化の早い再生医療技術にはマッチしなくなってしまう。一方で、すでに確立した技術等に対しては、各種ガイドライン等はできるだけ保持することとし、改定に際して必要のない負担を開発者に強いることがないようにし、革新的技術による再生医療の促進に向けての注力が行われる環境とする必要がある。

以上



この報告書は、平成18年度に独立行政法人 産業技術総合研究所が、経済産業省からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

— 禁無断転載 —

平成18年度 戦略的技術開発委託費  
医療機器開発ガイドライン策定事業  
(医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業)  
再生医療(細胞シート)  
開発WG報告書

連絡先

〒100-8901

東京都千代田区霞が関1-3-1

経済産業省 商務情報政策局サービス産業課 医療・福祉機器産業室

TEL : 03-3501-1563.

FAX : 03-3501-6613

URL : <http://www.meti.go.jp/>

発行

〒305-8566

茨城県つくば市東1-1-1

独立行政法人 産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門

医療機器開発ガイドライン検討実務委員会

TEL : 029-861-7014

FAX : 029-861-7848

E-Mail : [human-ws@m.aist.go.jp](mailto:human-ws@m.aist.go.jp)