

医薬発第1314号
平成12年12月26日

各都道府県知事 殿

厚生省医薬安全局長

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

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

記

1 対象範囲

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

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

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

2 ヒト又は動物由来医薬品等の取扱い及び使用について

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

3 自主点検

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

4 承認書等の取扱い

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

ア 原料となるヒト又は動物由来成分の由来

イ ドナースクリーニングの内容（検査項目や検査方法を含む。）

ウ 製造工程中の細菌、真菌、ウイルス等の不活化／除去処理の方法

エ 品質、安全性確保の観点から重要と考えられる製造工程

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

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

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

(別添1)

細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方

第1章 総則

第1 目的

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

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

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

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

第2 基本原則

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

第3 定義

この基本的考え方における用語の定義は次に掲げるとおりとする。

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

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

第2章 細胞・組織採取について

第1 採取医療機関等

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

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

以上出席しなければ、審議又は裁決のための会議を開くことができないこと。

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

第2 細胞・組織採取に関する説明、同意等

1 文書による説明と同意の取得

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

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

2 代諾について

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

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

3 ドナーが死亡している場合

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

4 手術等で摘出された細胞・組織を利用する場合

手術等で摘出された細胞・組織を利用する場合においても、1及び2に

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

5 動物福祉

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

第3 無対価での提供

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

第4 ドナー及びドナー動物の選択基準及び適格性

1 ドナー（ヒト）の場合

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

特にB型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、成人T細胞白血病、パルボウイルスB19感染症については、問診及び検査(血清学的試験や核酸増幅法等)により否定すること。

また、サイトメガロウイルス感染及びEBウイルス感染については必要に応じて検査により否定すること。

この他、次に掲げるものについては既往歴、問診等の診断を行うとともに、輸血、移植医療を受けた経験の有無等からドナーとしての適格性を判断すること。

- ・梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症
- ・敗血症及びその疑い
- ・悪性腫瘍
- ・重篤な代謝、内分泌疾患
- ・膠原病、血液疾患
- ・肝疾患
- ・痴呆症(伝達性海綿状脳症及びその疑いのあるもの)

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

(2) 検査方法については、その時点で最も適切とされる方法を採用すること。

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

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

2 ドナー動物の場合

(1) 動物種の選択にあたっては、内在性のレトロウイルス等の動物種ごとの微生物学的特性を考慮すること。

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

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

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

(4) 動物の受入段階、飼育管理時等に実施する試験、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。

(5) ドナー動物を取り扱う者は、動物福祉の精神に基づいて取り扱うこと。

第5 採取作業の適切性の確保

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

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

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

第6 記録

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

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

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

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

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

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

第3章 製造段階における安全性確保対策

第1 品質管理システム

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

第2 標準操作手順書

製造工程において行われる各操作について、標準操作手順書を作成すること。

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

なお、事故等の緊急時の作業手順を予め確立しておくこと。

第3 原材料となる細胞・組織の受け入れ

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

第4 試薬等の受入試験検査

製造工程において使用される試薬については、規格を設け、受入試験

検査を実施すること。

第5 製品の試験検査

最終製品に関して、規格を設け、試験検査を実施すること。

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

第6 細菌、真菌、ウイルス等の汚染の危険性の排除

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

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

第7 検疫、出荷、配送

1 検疫

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

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

2 出荷

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

3 配送

配送の際には、温度管理等製品の品質を保つために必要な措置を講ずること。

第8 製造工程に関する記録

- 1 製造工程において行われた各操作、試験及び検査の記録並びに出荷及び配送に関する記録を作成すること。
- 2 最終製品ごとに、原材料となった細胞・組織に関する第2章第6に掲げる記録、1の製造記録、試験及び検査記録、出荷及び配送記録が確認

できるようにしておくこと。

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

第9 最新技術の反映

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

第4章 職員及び組織並びに管理体制等

第1 職員及び組織

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

第2 教育訓練

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

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

第3 健康管理

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

3 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。

4 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保護等、製造従事者の人権に配慮すること。

第5章 使用段階における安全性確保対策

第1 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2 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3及び第4に掲げる患者の記録の管理、個人情報保護等について、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3 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4 患者等に関する情報の把握

1 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ができるよう、適切な方策を採ること。

2 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1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。

1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6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7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2)

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1章 総則

第1 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2 定義

本指針における用語の定義は下記のとおりとする。

- 1 「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。
- 2 「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。
- 3 「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。
- 4 「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。
- 5 「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。
- 6 「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。
- 7 「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2章 製造方法

第1 細胞・組織加工医薬品等の利用目的について

1 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。

2 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。

3 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2 原材料となる細胞・組織について

1 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。

2 原材料となる細胞・組織の特性と適格性

(1) 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。

(2) 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。

3 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。

4 細胞・組織の採取・保存・運搬について

(1) 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。

(2) 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。

(3) 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。

(4) 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。

(5) 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。

(6) 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え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。

(7) 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。

(8) 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。

(9) 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。

(10) 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、取り違え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。

(11) 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。

(12) 記録作成及び保管

(1)～(11)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3 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。

1 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。

2 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。

3 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。

4 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。

5 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。

6 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4 細胞を培養する場合

1 総論

(1) 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。

(2) 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。

(3) 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。

- (4) 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。

2 培地成分

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。

3 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。

- (1) 由来を明確にする。
- (2) 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。
- (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こと。

4 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5 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。

- (1) 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
- (2) 目的遺伝子の構造
- (3) 導入遺伝子の性質
- (4) 目的遺伝子産物の構造、生物活性及び性質

- (5) 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）
- (6) 遺伝子導入構成体の構造や特性
- (7) 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7年11月15日薬発第1062号厚生省薬務局長通知「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」の別添第2章等を参照すること。また、同通知の別記に準じて設定の妥当性等を説明すること。

第6 細胞・組織以外の原材料について

1 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。

(1) 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

(2) 細胞毒性試験

(3) 感作性試験

(4) 刺激性・皮内反応試験

(5) 急性全身毒性試験

(6) 亜急性毒性試験

(7) 遺伝毒性試験

(8) エンドトキシン試験

(9) 埋植試験

(10) 血液適合性試験

なお、必要な試験等については、平成7年6月27日薬機第99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。

2 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。

- (1) 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。

- (2) 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。
- (3) 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。
- 3 細胞・組織と適用部位を隔離する目的で非細胞・組織成分を使用する場合
非細胞・組織成分を細胞・組織と適用部位を隔離する目的で使用する場合、下記の項目を参考に効果、安全性を確認すること。
 - (1) 免疫隔離の程度
 - (2) 栄養成分及び排泄物の拡散
 - (3) 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
 - (4) 被適用者等由来の生理活性物質の細胞への有害作用

第7 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2章第4の4を参照すること。

第8 品質管理

1 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。

2 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。

3 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。

(1) 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。

(2) 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。

(3) 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。

(4) 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。

(5) 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、バリデーションの結果を含めて基準等を設定すること。

(6) 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。

(7) 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。

(8) 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。

(9) 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。

(10) 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3章 細胞・組織加工医薬品等の安定性

製品化した細胞・組織加工医薬品等又は重要な中間製品について、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4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。

- 1 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。
- 2 必要に応じて細胞・組織が産生する各種サイトカイン、成長因子等の生理活性物質の定量を行い、生体内へ適用したときの影響に関して考察を行うこと。
- 3 製品の適用が患者等の正常な細胞又は組織に影響を与える可能性について検討、考察すること。

- 4 製品、導入遺伝子の発現産物等による望ましくない免疫反応が生じる可能性について検討、考察すること。
- 5 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7年11月15日薬発第1062号厚生省薬務局長通知「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」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。
- 6 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9月11日薬審1第24号及び平成5年8月10日薬新薬第88号）を参照すること。

第5章 細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験

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6章 細胞・組織加工医薬品等の体内動態

- 1 製品を構成する細胞・組織及び導入遺伝子の発現産物について、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。
- 2 当該細胞・組織が特定の部位（組織等）に到達して作用する場合には、その局在性を明らかにすること。

第7章 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8章 臨床試験

第1 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2 国内の治験計画の概要

1 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。

2 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。

3 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。

4 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。

5 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。

6 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。

7 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。

8 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。

9 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。

10 効果判定基準

効果判定基準を明確に記載すること。

1.1 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。

1.2 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9章 確認及び報告

- 1 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。
- 2 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。