

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。

- (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る場合には、品質及び安全性確保の観点からその必要性及び妥当性を説明し、その根拠を示すことが必要である。

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

第2 基本原則

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

第3 定義

この基本的考え方における用語の定義は次に掲げるとおりとする。

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

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

第2章 細胞・組織採取について

第1 採取医療機関等

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

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

以上出席しなければ、審議又は裁決のための会議を開くことができないこと。

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

第2 細胞・組織採取に関する説明、同意等

1 文書による説明と同意の取得

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

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

2 代諾について

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

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

3 ドナーが死亡している場合

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

4 手術等で摘出された細胞・組織を利用する場合

手術等で摘出された細胞・組織を利用する場合においても、1及び2に

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

5 動物福祉

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

第3 無対価での提供

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

第4 ドナー及びドナー動物の選択基準及び適格性

1 ドナー（ヒト）の場合

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

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

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

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

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

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

(2) 検査方法については、その時点で最も適切とされる方法を採用すること。

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

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

2 ドナー動物の場合

- (1) 動物種の選択にあたっては、内在性のレトロウイルス等の動物種ごとの微生物学的特性を考慮すること。
- (2) 動物由来感染症等の伝播を避けるため、動物の受入段階の検査や受け入れ後の飼育管理等を適切に行うことにより、採取する細胞・組織の適切性を確保すること。
- (3) ドナー動物の飼育管理に当たっては、あらかじめ各作業について標準操作手順書を作成すること。
また、ドナー動物への感染症の伝播を防ぐための封じ込めの設備等、適切な設備の整った施設で飼育を行うこと。
- (4) 動物の受入段階、飼育管理時等に実施する試験、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、