

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