再生医療/細胞・組織加工製品
関連資料集

平成 21 年 7 月

注意：再生医療/細胞・組織加工製品に関連する省令、告示、通知等について、その一部を抜粋し収載・リスト化したものです。個々の通知等の改正などについては、その全てを網羅するものではありません。

収載リスト

細胞・組織加工医薬品等の製造に係る品質・安全性確保

確認申請及び承認申請等における品質及び安全性の確保

●「細胞・組織を利用した医療機器又は医薬品の品質及び安全性の確保について」平成11年7月30日付け医薬発第906号（平成21年5月18日付け薬食発第0518001号にて一部改正）・・・

製造管理・品質管理

●「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について」平成 20 年 3 月 27 日付け薬食監麻発第 0327025 号・・・・・・・・・・・・・・・・・161 ページ
●「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）について」平成 20 年 7 月 9 日付け薬食発第 0709002 号・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・169 ページ

生物由来製品及び特定生物由来製品に関連する通知

●「生物由来製品及び特定生物由来製品の指定並びに生物由来原料基準の制定等について」平成 15 年 5 月 20 日付け医薬発第 0520001 号・・・・・・・・・・・・・・・181 ページ
●「生物由来製品の添付文書の記載要領について」平成 15 年 5 月 20 日付け医薬安発第 0520004 号・・・195 ページ
●「生物由来製品の添付文書に記載すべき事項について」平成 15 年 5 月 15 日付け医薬発第 0515005 号・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・213 ページ
●「採血国の国名及び採血方法に係る表示等について」平成 15 年 5 月 15 日付け医薬発第 0515020 号・・217 ページ
●「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の一部の施行について」平成 15 年 5 月 15 日付け医薬発第 0515017 号・・・・・・・・・・・・・223 ページ
●「特定生物由来製品に係る使用の対象者への説明並びに特定生物由来製品に関する記録及び保存について」平成 15 年 5 月 15 日付け医薬発第 0515011 号・・241 ページ
●「生物由来製品に関する感染症定期報告制度について」平成 15 年 5 月 15 日付け医薬発第 0515008 号・・245 ページ

PMDA が行う各種相談など

●「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施要領等について」平成 21 年 3 月 31 日付け薬機発第 0331004 号・・・・・・249 ページ
●「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行うベンチャー企業支援相談の実施要領等について」平成 21 年 1 月 26 日付け薬機発第 0126031 号・・・・・・・・295 ページ

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に係る指針

●ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成18年厚生労働省告示第425号）・・305ページ
●臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）・・・・・331ページ

《その他参考としていただきたい省令、告示、通知などのリスト》

細胞・組織加工医薬品等の規格・試験・評価において参考となる通知

●「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定について」（ICH-Q6B）平成 13 年 5 月1日付け医薬審発第 571 号

●「「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について」（ICH-Q5A）平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号

●「「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について」（ICH-Q5D）平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号

●「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」平成 20 年 6 月 3 日付け薬食審査発第 0603001 号

生物由来原材料に関連する通知

●「薬事法施行規則の一部改正等に伴う事務取扱等について」平成 15 年 5 月 20 日付け医薬審発・医薬安発・医薬監麻発・医薬血発第 0520001 号

●「ウシ等由来物を原料として製造される医薬品、医療用具などの品質及び安全性確保の強化について」平成 13 年 10 月 2 日付け医薬発第 1069 号

●「血漿分画製剤のウイルス安全性に対する安全性確保に関するガイドラインについて」平成 11 年 8 月 30 日付け医薬発第 1047 号

医薬品/医療機器の承認申請や製造販売等に関連する基準など

GLP (Good Laboratory Practice)

●医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（平成 9 年 3 月 26 日　厚生省令第 21 号）

●医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（平成 17 年 3 月 23 日　厚生省令第 37 号）

GCP (Good Clinical Practice)

●医薬品の臨床試験の実施の基準（平成 9 年 3 月 27 日　厚生労働省令第 28 号）

●医療機器の臨床試験の実施の基準（平成 17 年 3 月 23 日　厚生労働省令第 36 号）

GMP (Good Manufacturing Practice)/ QMS (Quality Management System)

●医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（平成 16 年 12 月 24 日　厚生労働省令第 179 号）

●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（平成 16 年 12 月 17 日　厚生労働省令第 169 号）

GQP (Good Quality Practice)

●医薬品，医薬部外品，化粧品及び医療機器の品質管理の基準（平成 16 年 9 月 22 日　厚生労働省令第 136 号）

GVP (Good Vigilance Practice)

●医薬品，医薬部外品，化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準（平成 16 年 9 月 22 日　厚生労働省令第 135 号）

GPSP (Good Post-marketing Study Practice)

●医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準（平成 16 年 12 月 20 日　厚生労働省令第 171 号）

●医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準（平成 17 年 3 月 23 日　厚生労働省令第 38 号）

治験の届出に関連する通知

●「治験の依頼をしようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」平成 20 年 8 月 15 日付け薬食審査発第 0815005 号

●「自ら治験を実施しようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」平成 20 年 8 月 15 日付け薬食審査発第 0815001 号

●「機械器具等に係る治験の計画等の届出の取扱いについて」平成 19 年 7 月 9 日付け薬食機発第 0709001 号

●「機械器具等に係る治験の計画等の届出の取扱いについての一部改正について」平成 21 年 4 月 1 日付け薬食機発第 0401001 号

厚生労働省法令等データベースシステム：http://wwwhourei.mhlw.go.jp/hourei/index.html

医薬発第９０６号
平成１１年7月３０日
改正：平成２１年5月１８日

各都道府県知事 殿

厚生省医薬安全局長

細胞・組織を利用した医療機器又は医薬品の品質及び安全性の確保について

近年の人又は動物由来の細胞・組織を利用した組織工学・細胞治療技術の急速な発展に対応し、このような治療技術に利用される人又は動物由来の細胞・組織を加工（薬剤処理、生物学的特性改変、遺伝子工学的改変等をいう。）した医療機器又は医薬品（以下「細胞・組織加工医薬品等」という。）の品質及び安全性を確保するため、今般、これらの治験等を行う場合の取扱いを下記のとおり定めたので、貴管下関係業者に対する周知徹底方御配慮願いたい。

記

１．細胞・組織加工医薬品等に係る治験の依頼をしようとする者又は自ら治験を実施しようとする者は、治験計画の届出（以下「治験計画届」という。）を行う前に、厚生労働大臣に当該治験機器又は治験薬の安全性及び品質の確認を求めること。

２．本分野の科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩であることを踏まえ、１に規定する確認（以下「確認」という。）の申請の際には、個々の治験機器又は治験薬の品質及び安全性に関し、平成20年２月８日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」及び平成20年９月12日付け薬食発第

0912006号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」を参考に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作成し、提出すること。

3．細胞・組織加工医薬品等に係る治験計画届を行うときは、治験計画届書の備考欄に、当該治験機器又は治験薬が細胞・組織加工医薬品等である旨及び確認を受けた日を記載すること。

4．細胞・組織加工医薬品等に係る治験の依頼をしようとする者若しくは治験の依頼をした者又は自ら治験を実施しようとする者若しくは自ら治験を実施した者は、細胞・組織を利用する生産技術、治療技術等に関する情報を収集するとともに、当該治験機器又は治験薬及び類似の細胞・組織を利用した医療機器又は医薬品の評価に影響を及ぼす知見を得た場合には、速やかに厚生労働大臣に報告すること。

5．確認の申請は、別紙様式１により行うものとすること。

6．４に規定する報告は、別紙様式２により行うものとすること。

7．細胞・組織加工医薬品等に係る治験の依頼をした者又は自ら治験を実施した者は、当該治験機器又は治験薬に係る出荷先及びその数量の記録を特定生物由来製品に相当するものにあっては30年間、その他の生物由来製品に相当するものにあっては10年間、保存すること。

なお、当該治験機器又は治験薬が特定生物由来製品に相当するか又はその他の生物由来製品に相当するかについては、必要により独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談されたいこと。

8．細胞・組織加工医薬品等に係る治験の依頼をした者又は自ら治験を実施した者は、次に掲げる事項に変更があるときは、別紙様式３により当職に対し、速やかに変更の届出を提出すること。

・ 細胞・組織加工医薬品等に係る治験の依頼をした者又は自ら治験を実施した者の氏名又は住所

・ 製造所の名称

様式１

細胞・組織加工（治験薬／治験機器）確認申請書

品目の名称		
製造所	名称	
	所在地	
起源又は発見の経緯及び外国等における使用状況		
製造方法		
最終製品の品質管理		
細胞・組織加工医薬品等の安定性		
細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験		
細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験		
細胞・組織加工医薬品等の体内動態		
臨床試験		
備考		

上記により、細胞・組織を加工した（治験薬／治験機器）の品質及び安全性に関する確認を申請します。

年　月　日

住所（法人にあっては、主たる事務所の所在地）
氏名（法人にあっては、名称及び代表者の氏名）

厚生労働大臣　殿

（注意）
1．用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。
2．字は墨、インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
3．記載欄に記載事項のすべてを記載できないときは、その欄に「別紙のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
4．備考欄に当該申請にかかる連絡先の電話・ＦＡＸ番号を記載すること

様式２

細胞・組織加工（治験薬／治験機器）新規知見報告書

品目の名称		
製造所	名称	
	所在地	
確認年月日		
評価に影響を及ぼすような知見		
備考		

上記により、細胞・組織を加工した（治験薬／治験機器）の品質及び安全性の評価に影響を及ぼすような知見を発見したので、別添のとおり、報告します。

年　月　日

住所（法人にあっては、主たる事務所の所在地）
氏名（法人にあっては、名称及び代表者の氏名）

厚生労働大臣　殿

（注意）
1．用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。
2．字は墨、インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
3．記載欄に記載事項のすべてを記載できないときは、その欄に「別紙のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
4．備考欄に当該申請にかかる連絡先の電話・ＦＡＸ番号を記載すること

様式３

細胞・組織加工（治験薬／治験機器）変更届

<table>
<tr><td colspan="2">品目の名称</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>変更事項</td><td></td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td rowspan="5">変更後の内容</td><td rowspan="3">治験を実施した者又は自ら治験を実施した者</td><td>名称</td><td></td></tr>
<tr><td>所在地</td><td></td></tr>
<tr><td>代表者の氏名</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="2">製造所</td><td>名称</td><td></td></tr>
<tr><td>所在地</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">備考</td><td colspan="2"></td></tr>
</table>

上記により、細胞・組織を加工した（治験薬／治験機器）について、　　に変更があったので、

報告します。

年　月　日

住所（法人にあっては、主たる事務所の所在地）
氏名（法人にあっては、名称及び代表者の氏名）

厚生労働大臣　殿

（注意）
１．用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。
２．字は墨、インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
３．「変更後の内容」欄には変更した項目を含めすべての項目を記載すること。
４．備考欄に当該申請にかかる連絡先の電話・ＦＡＸ番号を記載すること

医薬発第１３１４号
平成１２年１２月２６日

各都道府県知事　殿

厚生省医薬安全局長

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

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

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、個人情報の保護、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、サイトメガロウィルス感染及び EB ウィ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、定期的に実施すること。

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に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の保護等、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。

写

薬食発第0208003号
平成２０年２月８日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長

ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の
品質及び安全性の確保について

ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性を確保するために必要な基本的要件については、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「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」の別添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」（以下「平成12年指針」という。）を定め運用してきたが、その後の科学技術の進歩や経験の蓄積を踏まえ見直しを進めてきたところである。

今般、ヒト由来の細胞・組織のうち、自己由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「自己由来細胞・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について別添「ヒト（自己）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」のとおりとりまとめ、自己由来細胞・組織加工医薬品等については、平成12年指針に代え本指針によることとしたので、御了知の上、貴管下関係団体、関係機関等に周知願いたい。

なお、ヒト由来細胞・組織のうち、自己以外の同種由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保のために必要な基本的要件についてもとりまとめているところであり、おって通知する予定であることを申し添える。

ヒト（自己）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

はじめに

1．　本指針は、ヒト由来細胞・組織のうち、自己由来細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」という。）の安全性及び品質確保のための基本的な技術について定めるものである。

しかしながら、細胞・組織加工医薬品等の種類や特性、臨床上の適用法は多種多様であり、また、本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩である。本指針を一律に適用したり、本指針の内容が必要事項すべてを包含しているとみなすことが必ずしも適切でない場合もある。したがって、個々の医薬品等についての試験の実施や評価に際しては本指針の目的を踏まえ、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・バイ・ケースで柔軟に対応することが必要であること。

2．　平成11年7月30日付け医薬発第906号厚生省医薬安全局長通知「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」による確認申請時点における本指針への適合性の確認の趣旨は、当該細胞・組織加工医薬品等の治験を開始するに当たって支障となる品質及び安全性上の問題が存在するか否かの確認にある。したがって、確認申請の場合、その申請に当たって添付するべき資料について本指針に示された要件や内容をすべて充たすことを必ずしも求めている訳ではない。製造販売承認申請時における品質及び安全性の確保のための資料は治験の進行とともに本指針に沿って充実整備されることを前提に、確認申請では、当該時点でその趣旨に適う条件を充たし、合理的に作成された適切な資料を提出すること。

また、確認に必要とされる資料の範囲及び程度については、当該製品の由来、対象疾患、対象患者、適用部位、適用方法及び加工方法等により異なり、本指針では具体的に明らかでないことも少なくないので、個別に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談することが望ましい。

目次

第１章　総則……4
第１　目的……4
第２　定義……4
第２章　製造方法……4
第１　原材料と製造関連物質……4
１　目的とする細胞・組織……4
(1)　生物学的機能等の特徴と選択理由……4
(2)　ドナーの感染症に対する留意点……4
(3)　細胞・組織の採取・保存・運搬……5
２　目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質……5
(1)　細胞の培養を行う場合……6
(2)　非細胞・組織成分と組み合わせる場合……7
(3)　細胞に遺伝子工学的改変を加える場合……7
第２　製造工程……8
１　ロット構成の有無とロットの規定……8
２　製造方法……8
(1)　受入検査……8
(2)　細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去……8
(3)　組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等……8
(4)　培養工程……9
(5)　細胞のバンク化……9
(6)　製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策……9
３　加工した細胞の特性解析……9
４　最終製品の形態、包装……9
５　製造方法の恒常性……9
６　製造方法の変更……9
第３　最終製品の品質管理……10
１　総論……10
２　最終製品の品質管理法……10
(1)　細胞数並びに生存率……10
(2)　確認試験……10
(3)　細胞の純度試験……10
(4)　細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験……11
(5)　製造工程由来不純物試験……11
(6)　無菌試験及びマイコプラズマ否定試験……11
(7)　エンドトキシン試験……11
(8)　ウイルス試験……11

(9) 効能試験……12
(10) 力価試験……12
(11) 力学的適合性試験……12
第３章　細胞・組織加工医薬品等の安定性……12
第４章　細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験……12
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……13
第６章　細胞・組織加工医薬品等の体内動態……14
第７章　臨床試験……14

第１章　総則

第１　目的

本指針は、ヒト由来細胞・組織のうち、自己由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（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の基本的な技術について定めるものである。

第２　定義

本指針における用語の定義は以下のとおりとする。

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、非細胞・組織成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変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　「製造」とは、加工に加え、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、当該細胞・組織の本来の性質を改変しない操作を含む行為で、最終製品である細胞・組織利用製品を出荷するまでに行う行為をいう。

3　「表現型」とは、ある一定の環境条件のもとで、ある遺伝子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。

4　「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。自己由来細胞・組織加工医薬品等にあっては、患者はドナーである。

5　「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　原材料及び製造関連物質

1　目的とする細胞・組織

(1)　生物学的構造・機能の特徴と選択理由

原材料として用いられる細胞・組織について、その生物学的構造・機能の特徴を、例えば、形態学的特徴、増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質その他適切な遺伝型又は表現型の指標から適宜選択して示し、当該細胞・組織を原料として選択した理由を説明すること。

(2)　ドナーの感染症に対する留意点

患者、製造従事者及び医療従事者の安全性を確保する観点等から、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を考慮して感染症に関する検査項目を定め、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（HTLV）に留意すること。

(3) 細胞・組織の採取・保存・運搬

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に求めるべき技術的要件について、明らかにすること。

② 採取部位及び採取方法の妥当性

細胞の採取部位の選定基準、採取方法を示し、これらが科学的及び倫理的に適切に選定されたものであることを明らかにすること。採取方法については、用いられる器具、微生物汚染防止、取り違えやクロスコンタミネーション防止のための方策等を具体的に示すこと。

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規定すること。

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規定すること。

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採取部位の状態の確認など試験検査を行わなければならない場合には、その内容、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規定すること。

⑥ 保存方法及び取り違え防止策

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明らかにすること。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規定すること。

⑦ 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明らかにすること。

⑧ 記録の作成及び保管方法

①～⑦に関する事項について、実施の記録を文書で作成し、適切に保管する方法について明らかにすること。

2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質

目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質を明らかにし、その適格性を示すとともに、必要に応じて規格を設定し、適切な品質管理を行うことが必要である。

なお、生物由来製品又は特定生物由来製品を原材料として使用する場合は、その使用量を必要最小限とし、「生物由来原料基準」（平成15年厚生労働省告示第210号）をはじめとする関連法令及び通知を遵守すること。特に、ウイルス不活化及び除去に関する情報を十分に評価する必要があるほか、遡及調査等を確保する方策についても明らかにすること。

(1) 細胞の培養を行う場合

① 培地、添加成分（血清、成長因子及び抗生物質等）及び細胞の処理に用いる試薬等のすべての成分等についてその適格性を明らかにし、必要に応じて規格を設定すること。各成分等の適格性の判定及び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。

② 培地成分については、以下の点に留意すること。

ア　培地に使用する成分及び水は、可能な範囲で医薬品又は医薬品原料に相当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。

イ　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明らかにし、選択理由及び必要に応じて品質管理法等を明確にすること。ただし、培地の構成成分が周知のもので、市販品等が一般的に使用されている DMEM、MCDB、HAM、RPMI のような培地は１つのものと考えてよい。

ウ　すべての成分を含有した培地の最終品については、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必要がある。その他、工程管理上必要と思われる試験項目を規格として設定し、適切な品質管理を行う必要がある。

③ 異種血清及び異種もしくは同種の血清に由来する成分については、細胞活性化又は増殖等の加工に必須でなければ使用しないこと。特に繰り返して使用する可能性のある製品では可能な限り使用を避けるよう検討すること。血清等の使用が避けられない場合には、以下の点を考慮し、血清等からの細菌、真菌、ウイルス及び異常プリオン等の混入・伝播を防止するとともに、最終製品から可能な限り除去するよう処理方法等を検討すること。

ア　血清等の由来を明確にすること。

イ　牛海綿状脳症発生地域からの血清を極力避ける等感染症リスクの低減に努めること。

ウ　由来動物種に特異的なウイルスやマイコプラズマに関する適切な否定試験を行い、ウイルス等に汚染されていないことを確認した上で使用すること。

エ　細胞の活性化、増殖に影響を与えない範囲で細菌、真菌及びウイルス等に対する適切な不活化処理及び除去処理を行う。例えば、潜在的なウイルス混入の危険性を避けるために、必要に応じて加熱処理、フィルター処理、放射線処理又は紫外線処理等を組み合わせて行うこと。

オ　培養細胞でのウイルス感染のモニター、患者レベルでのウイルス性疾患の発症に対するモニター及び異種血清成分に対する抗体産生等の調査のために、使用した血清の一部を保管すること。

④ 抗生物質の使用は極力避けるべきである。ただし製造初期の工程において抗生物質の使用が不可欠と考えられる場合には、その後の工程で可能な限り漸減を図るほか、その科学的理由、最終製品での推定残存量、患者に及ぼす影響などの面から妥当性を説明すること。また、用いる抗生物質に過敏症の既往歴のある患者の場合には、本治療を適応すべきではない。なお、抗生物質を使用する場合でも十分に除去されることが立証される場合には、その使用を妨げるものではない。

⑤ 成長因子を用いる場合には、細胞培養特性の再現性を保証するために、例えば純度及び力価に関する規格を設定する等適切な品質管理法を示すこと。
⑥ 最終製品に含有している可能性のある培地成分や操作のために用いられたその他の成分等については、生体に悪影響を及ぼさないものを選択すること。
⑦ フィーダー細胞として異種動物由来の細胞を用いる場合には、異種動物由来の感染症のリスクの観点から安全性を確保すること。

(2) 非細胞・組織成分と組み合わせる場合

① 細胞・組織以外の原材料の品質及び安全性について

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

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

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

② 目的とする細胞・組織との相互作用について

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

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

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

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

(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合

細胞に遺伝子を導入する場合は、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。

① 目的遺伝子の構造、由来、入手方法、クローニング方法並びにセル・バンクの調製方法、管理方法及び更新方法等に関する情報
② 導入遺伝子の性質
③ 目的遺伝子産物の構造、生物活性及び性質
④ 遺伝子導入構成体を作製するために必要なすべての原材料、性質及び手順（遺伝子導入法並びに遺伝子導入用ベクターの由来、性質及び入手方法等）
⑤ 遺伝子導入構成体の構造や特性

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

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

なお、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）に基づき、「ヒトの細胞等」若しくは「分化する能力を有する、又は分化した細胞等であって、自然条件において個体に成育しないもの」以外の細胞、「ウイルス」及び「ウイロイド」に対して遺伝子工学的改変を加える場合には、別途手続きが必要となるので留意すること。

第２　製造工程

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

１　ロット構成の有無とロットの規定

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

２　製造方法

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

(1)　受入検査

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

(2)　細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去

採取した細胞・組織について、その細胞生存率や表現型、遺伝形質及び特有の機能その他の特性及び品質に影響を及ぼさない範囲で、必要かつ可能な場合は細菌、真菌及びウイルス等を不活化又は除去する処理を行うこと。当該処理に関する方策と評価方法について明らかにすること。

(3)　組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等

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、特定細胞の単離及びそれらの洗浄等の方法を明らかにすること。特定細胞の単離を行う場合には、その確認方法を設定すること。

(4) 培養工程

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

(5) 細胞のバンク化

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

(6) 製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策

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

3　加工した細胞の特性解析

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

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

4　最終製品の形態、包装

最終製品の形態、包装は、製品の品質を確保できるものでなければならない。

5　製造方法の恒常性

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

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

6　製造方法の変更

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

第３　最終製品の品質管理

１　総論

細胞・組織加工医薬品等の品質管理全体の方策としては、最終製品の規格及び試験方法の設定、個別患者への適用ごとの原材料の品質管理、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理のほか、中間製品の品質管理を適正に行うこと等が挙げられる。

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

２　最終製品の品質管理法

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

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

(1)　細胞数並びに生存率

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

(2)　確認試験

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

(3)　細胞の純度試験

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

ことでも良い。

(4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験

細胞由来の各種目的外生理活性物質のうち、製品中での存在量如何で患者に安全性上の重大な影響を及ぼす可能性が明らかに想定される場合には、適切な許容量限度試験を設定すること。なお、確認申請時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

(5) 製造工程由来不純物試験

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

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

(6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

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

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

(7) エンドトキシン試験

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

(8) ウイルス試験

HBV、HCV、HIV、HTLVを増殖させる可能性のある細胞の場合には、中間製品、最終製品等について、増殖可能性のあるウイルスについてその存在量に関する試験を実施し、細胞・組織加工医薬品等の投与が患者の不利益にならないことを確認する必要がある。また、製造工程中で生物由来成分を使用する場合には、最終製品で当該成分由来のウイルスについての否定試験の実施を考慮すべき場合もあるかも知れない。しかし可能な限り、もとの成分段階での試験やプロセス評価で迷入が否定されていることが望ましい。

(9) **効能試験**

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

(10) **力価試験**

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

(11) **力学的適合性試験**

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

第３章　細胞・組織加工医薬品等の安定性

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

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

第４章　細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験

製品の特性及び適用法から評価が必要と考えられる安全性関連事項について、技術的に可能であれば、科学的合理性のある範囲で、適切な動物を用いた試験又は*in vitro* で

の試験を実施すること。なお、非細胞・組織成分及び製造工程由来の不純物等については、可能な限り、動物を用いた試験ではなく理化学的分析法により評価すること。

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

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

1　培養期間を超えて培養した細胞について、目的外の形質転換を起こしていないことを明らかにすること。

2　必要に応じて細胞・組織が産生する各種サイトカイン、成長因子等の生理活性物質の定量を行い、生体内へ適用したときの影響に関して考察を行うこと。

3　製品の適用が患者等の正常な細胞又は組織に影響を与える可能性について検討、考察すること。

4　製品及び導入遺伝子の発現産物等による望ましくない免疫反応が生じる可能性について検討、考察すること。

5　製造工程で外来遺伝子の導入が行われている場合には、遺伝子治療用医薬品指針に定めるところに準じて試験を行うこと。特に、ウイルスベクターを使用した場合には増殖性ウイルスがどの程度存在するかを検査するとともに、検査方法が適切であることについても明らかにすること。

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

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

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

第５章　細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験

1　技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で、実験動物又は細胞等を用い、適切に設計された試験により、細胞・組織加工医薬品等の機能発現、作用持続性及び医薬品・医療機器として期待される効果を検討すること。

2　遺伝子導入細胞にあっては、導入遺伝子からの目的産物の発現効率及び発現の持続性、導入遺伝子の発現産物の生物活性並びに医薬品等として期待される効果等を

検討すること。

3　適当な動物由来細胞・組織製品モデル又は疾患モデル動物がある場合には、それを用いて治療効果を検討すること。

4　確認申請段階では、当該製品の効力又は性能による治療が他の治療法と比較したときはるかに優れて期待できることが国内外の文献又は知見等により合理的に明らかにされている場合には、必ずしも詳細な実験的検討は必要とされない。

第６章　細胞・組織加工医薬品等の体内動態

1　製品を構成する細胞・組織及び導入遺伝子の発現産物について、技術的に可能で、かつ、科学的合理性がある範囲で、実験動物での吸収及び分布等の体内動態に関する試験等により、患者等に適用された製品中の細胞・組織の生存期間、効果持続期間を推測し、目的とする効果が十分得られることを明らかにすること。

2　当該細胞・組織が特定の部位（組織等）に到達して作用する場合には、その局在性を明らかにすること。

第７章　臨床試験

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

1　対象疾患

2　対象とする被験者及び被験者から除外すべき患者の考え方

3　細胞・組織加工医薬品等の適用を含め、被験者に対して行われる治療内容

4　既存の治療法との比較を踏まえた臨床試験実施の妥当性

5　現在得られている情報から想定されるリスク及びベネフィットを含め、被験者への説明事項の案

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

写

事　務　連　絡
平成２０年３月１２日

各 都道府県 特別区 政令市 衛生主管部（局）薬務主管課　御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

ヒト（自己）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に係るQ&Aについて

ヒト（自己）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については、平成２０年２月８日付薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」により示しているところですが、今般、別添のとおりQ&Aを作成しましたので、貴管下関係業者等に対し周知願います。

ヒト（自己）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に係るQ＆A

番号	指針案の項目	質問	回答
1. 目的			
1	1ページ はじめに 2.	確認申請に必要なデータは、実際の生産での数値を必要とされるのか。	実際の患者由来の細胞・組織を用いたデータは必ずしも必要としない。患者以外の細胞・組織（モデル試験検体）を原材料として得たデータを用いてもよいが、その場合には患者由来の細胞・組織を用いた場合へ外挿することの妥当性について説明が必要である。
2	4ページ 第1章 第1　目的	本指針において提示される内容は確認申請を念頭においたものか。	本指針は、ヒト細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器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たものであり、確認申請だけでなく承認申請も念頭においている。確認申請の場合、申請に当たって添付するべき資料について本指針に示された要件や内容の深さをすべて充たすことを必ずしも求めている訳ではない。品質及び安全性の確保のための必要十分な資料は治験の進行とともに本指針に沿って充実整備されることを前提に、確認申請ではその趣旨に適う必要条件を充たし、合理的に作成された適切な資料を提出する必要がある。
3		本指針は誰が参考にすべきか。	医薬品や医療機器の研究開発や申請等を実施する企業、研究者のみならず、審査や評価に当たる者に対しても本指針は参考となる。
4		自己と同種の二つの指針があるが、自己と同種の違いについて、特に留意すべき点は何か。	両者の根本的な差異は、自己由来の細胞・組織を用いる場合には、その細胞・組織を介する感染症伝播のリスク及び免疫学的な問題が理論上無いことである。しかし、自己由来であっても、製造工程におけるクロスコンタミネーションの問題や製造従事者、医療従事者の安全上の問題は同種由来の場合と同様に存在する。また、培養工程においてウイルスが増殖するリスクを考慮することが必要な場合もある。さらに自己由来の場合、個別製品の製造となるので、それらの品質のばらつきを最小限度にとどめる工夫が必要な反面、製品レベルでの各種試験の実施に試験検体の量的制約がある。それらに留意した合理的な品質確保方策（製造工程のより厳密な恒常性維持・管理など）を採用する必要がある。なお、自己由来であっても、遺伝子改変細胞の場合には相応の留意が必要である。

2. 定義			
5	4ページ 第1章 第2 定義 4	自己細胞の指針の場合、「ドナー」は、「患者」と同義か。	実際の治療においては患者がドナーとなる。開発段階等において、試験製造を行う場合には、患者以外のドナーから採取した細胞・組織を使用する場合も想定される。
3. ドナーの安全性確保のために必要な試験検査の具体例			
6	4ページ 第2章 製造方法 第1 原材料及び製造関連物質 1 目的とする細胞・組織 (1)生物学的構造・機能特徴と選択理由	細胞・組織のすべてに試験を実施する必要はあるか。また、表現型や遺伝型の試験法の代表例は何か(第2の3にも共通)。	少数の試験検体を用いたデータを示すことでよい。また、ここにあげた指標は例として示したものであり、全ての指標について解析する必要はない。申請者が用いようとする細胞・組織の特性にあわせてケースバイケースで選択すればよいが、選択の妥当性については明らかにする必要がある。試験法の例としては、細胞特異的表面マーカー、産生物質等の表現型、核型分析、縦列型反復配列、遺伝子発現プロファイル等の遺伝型の指標がある。
7		遺伝型の指標を解析することを求めているが、例えば原材料としてどのような特性を遺伝型で示す必要があるのか。	同上。
8	5ページ 第2章 製造方法 第1 原材料及び製造関連物質 1 目的とする細胞・組織 (3)細胞・組織の採取・保存・運搬 ⑤ドナーの安全性確保のための試験検査	ドナーの安全性確保のために必要な試験検査としては、具体的にどのような試験検査があるのか。	ドナーの安全性確保のために必要な試験検査は、採取する細胞・組織の種類、部位により異なるものであり、細胞・組織に応じて、必要により設定すること。例えば、採取に際して麻酔の使用が必要な場合の麻酔薬に対する過敏症の問診、採取部位の感染創の有無、全身状態を確認するための血液検査等が考えられる。
4. 成分の規格と最終製品の適用経路等の関係			
9	6ページ 第2章 製造方法 第1 原材料及び製造関連物質 2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質 (1)細胞の培養を行う場合 ①	「各成分等の適格性の判定、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。」とあるが、もう少し具体的な説明を示してほしい。	静脈内・組織内適用か、体表面局所適用か等を考慮して成分の規格設定の必要性や規格内容について検討する趣旨である。例えば、静脈内適用にあっては、体表面に局所的に適用する場合に比してより高い品質が求められる。

5. 成分の規格の内容			
10	6ページ 第2章　製造方法 第1　原材料及び製造関連物質 2　目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質 (1)細胞の培養を行う場合 ②	「すべての成分について説明し、選択理由…明確にすること。」とあるが、現実には培地メーカーから情報をもらうことが困難な場合がある。そのような場合、最低限、どこまでの情報が明らかにできればよいか。	この趣旨は、生物材料由来の未知成分使用の回避及び各成分の配合の必要性・妥当性の説明を求めるものであり、培地の設計の根拠について目的とする細胞・組織の培養に最適であることを説明すること。なお、各成分の規格の設定の必要性や基準値等については、最終製品の品質、安全性に及ぼす影響を考慮して規定すること。
11	イ	培地の構成成分が周知のもので市販品が一般的に使用されているDMEMのようなものは1つのものと考えて良いとあるが、どこまでを一般的と考えられるか。	DMEM培地、MCDB 培地、HAM培地、RPMI培地等は汎用される培地としてそれぞれ1つとして考えて差し支えない。しかし、これら市販の培地に改変を加えた場合においてはその改変部分を明らかにし、その妥当性を適切に説明すること。
6. 血清の除去法、自己血の使用			
12	6ページ 第2章　製造方法 第1　原材料及び製造関連物質 2　目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質	自己血清を使用する際の留意点は何か。	自己血清を使用する際には、他の方策に比較してのメリット、量的確保に倫理的・技術的な問題がないか、細胞培養工程の恒常性の確保に影響を及ぼさないかなど、使用の妥当性について適切な説明がなされる必要がある。
13	6ページ 第2章　製造方法 第1　原材料及び製造関連物質 2　目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質 (1)細胞の培養を行う場合 ③	同種血清は使用できないのか。	同種血清の使用は一定の品質・安全性を確保することが困難なので想定していない。使用する場合には異種血清以上に厳密な管理が必要である。

40

7. フィーダー細胞			
14	7ページ 第2章 製造方法 第1 原材料及び製造関連物質 2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質 (1)細胞の培養を行う場合 ⑦	異種フィーダー細胞を使用した場合のサーベイランス等感染症対策について、具体的に、どのような検査若しくは調査が必要か示して欲しい。	「「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針」(平成16年7月2日付医政研発第0702001号医政局研究開発振興課長通知)を参照されたい。
8. 非細胞:組織成分と細胞・組織との相互作用の確認方法			
15	7ページ 第2章 製造方法 第1 原材料及び製造関連物質 2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質 (2)非細胞・組織成分と組み合わせる場合 ②目的とする細胞・組織との相互作用について	非細胞・組織成分が、想定される臨床適応に必要な細胞・組織の機能、生育能力、活性及び安定性に悪影響を与えないことを確認することとされているが、これは有効性についての確認試験が必要ということか。	有効性についての確認試験を求めているものではない。細胞・組織の機能、生育能力、活性、安定性について悪影響を与えないことを、目的とする細胞・組織に特徴的な適切な指標を設定して試験検体でのモデル試験を実施し、確認することで差し支えない。
16		指針中に「可能な範囲で」という表現が使われているが、どの程度の範囲と考えればいいのか。	「可能な範囲で」とは、現在の科学で一般的に行われている技術水準で試験・評価できる範囲をいうものである。
9. ロット構成の有無とロットの規定			
17	8ページ 第2章 製造方法 第2 製造工程 1 ロット構成の有無とロットの規定	1ロットの定義を示して欲しい。	同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の一群をいう(「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16年厚生労働省令第169号)第2条第5項)。
18		ロット構成をするもの、しないものについて、具体例をあげてほしい。	例えば自家培養表皮において、原料となる自身の皮膚組織の採取も含め同一の製造工程で同時に10枚の製品が製造された場合にはこの10枚は同一ロットとみなすことが出来る。一方、別の部位、別の日時に採取された皮膚から製造された場合にはそれぞれが別ロットの製品となる。なお、1バイアルの製品のみが製造される場合にはロットを構成しない。

41

10. 受入検査の具体的方法			
19	8ページ 第2章 製造方法 第2 製造工程 2 製造方法 (1)受入検査	単離された細胞を受け入れる場合には、予め採取収率、生存率、細胞の特性解析、微生物試験等を行うことが可能だが、組織として受け入れ、受け入れ後に加工を行う場合は、大きさや目視による確認しかできないがよいか。	組織についての受入検査は、目視検査等の組織の受け入れに必要な項目を規定し、細切、細胞分離等の処理後に採取収率、生存率、細胞・組織の特性解析、微生物試験等の試験検査項目を確認することでよい。
20		細胞の生存率に目安はあるのか。	品質の恒常性確保の観点からは、製品化された場合、臨床試験で有効性及び安全性を確認した製品の品質と同等・同質のものが製造されることが基本である。臨床的な性能を発揮し、かつ安全性面での問題を生じさせないために必要な品質の規格項目のひとつとして規定すればよく、目的とする細胞によって規格値は異なるものであり、超えなければならない一定の基準値があるわけではない。ただし、設定値についてはその妥当性に関する相応の説明が必要である。なお、米国FDAが発出したドラフトガイダンス(2003年)では細胞生存率では70%を目安としており、「このレベルを達成できない場合、生存能力の規格が低くても、死亡した細胞と細胞残屑が、その薬剤の安全な投与および/または治療の効果に影響しないことを示すデータを提出すること」とされていることも参考とされたい。
11. 細菌・真菌・ウイルス等の具体的な不活化、除去			
21	8ページ 第2章 製造方法 第2 製造工程 2 製造方法 (2)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、必要かつ可能な場合はウイルス等の不活化又は除去を行うこととされているが、「必要かつ可能な場合」とはどのように考えればいいのか。	皮膚等体表面の組織に由来する細胞を原材料とする場合には、その後の製造工程で細菌等の不活化又は除去が可能である場合を除き、この段階での不活化又は除去が必要である。かつ、目的とする細胞・組織の特性、品質に影響を及ぼさない範囲や程度の処理を行う必要がある。
12. 培養期間を超えて培養した細胞の確認の意義			
22	9ページ 第2章 製造方法 第2 製造工程 3 加工した細胞の特性解析	培養期間を超えて培養した細胞について目的外の変化が無いことを示す趣旨は何か。	培養工程を経て製造される細胞・組織製品では、目的とする細胞の形質を得るために必要な培養期間(継代数)はそれぞれの製品ごとに異なるが、培養条件の避けがたい変動があったり細胞の供給源が個々に異なっても設定した期間で目的外の変化が起きるようなことがあってはならない。予定の培養期間を超えて培養した細胞について目的外の変化が無いことを立証することは、設定した培養期間の妥当性と培養細胞の安定性を検証する基本的方策である。

23	9ページ 第2章 製造方法 第2 製造工程 3 加工した細胞の特性解析	培養期間を超えて培養した細胞について目的外の変化がないことを、製造ごとに全ての製品について示す必要があるのか。	製造ごとに実施する必要はなく、設計された加工工程の妥当性を示すため、試験検体を用いたモデル試験を実施して示すことでよい。
24		「予定の培養期間を超えて培養した細胞において目的外の変化がないことを示すこと。」とされているが、細胞によっては、短期間に急激に機能低下を起こすものもあり、予定の培養期間を超えた試験は適当でないのではないか。	培養期間の妥当性等を示すためには、培養期間を超えたデータが必要であり、試験検体を用いたモデル試験を実施する必要がある。
13. 製造方法の恒常性			
25	9ページ 第2章 製造方法 第2 製造工程 5 製造方法の恒常性	製造方法の恒常性等の評価について製造ごとに全ての製品について行う必要はあるか。	製造工程の恒常性ひいては製品の品質の恒常性を評価するために、数回の試験製造において製造された製品の品質が本質的に損なわれないことを評価すればよい。
26		凍結保存の場合のマイコプラズマ否定試験について、凍結保存とは液体窒素保存を指しているのであって、フリーザー保存は指していないと考えてよいか。	保存方法についての記載ではなく、年余に及ぶ保存に関するものである。
27		凍結保存期間や長期の培養の場合、一定期間ごとに無菌試験を行なうことが望ましいとされているが、具体的にどのぐらいの期間があれば妥当と考えられるのか。	一般にはマスターセルバンクやワーキングセルバンクの凍結細胞を解凍し、使用を開始する際に試験を行うのが合理的である。申請者が必要に応じて凍結保存期間中の試験を設定すれば良いが、製造工程中の凍結保存期間が数週間程度のような場合には、通常不要と思われる。また、培養期間が長期に及ぶ場合にどの程度の期間ごとに無菌試験が必要であるかについては、培養工程如何にもよるものであり一律に規定することは難しいが、全工程を通じた無菌性の確保の評価を試験的検体を用いて行う中で、適切な期間を検討することが必要である。

43

14. 同等性と同質性の意味			
28	9ページ 第2章 製造方法 第2 製造工程 6 製造方法の変更	同等性及び同質性とはどういう意味か。	製品の品質・特性や安全性を規定する指標において、その内容(細胞特性・細胞純度等)や程度が臨床目的からみて許容できる範囲の幅の中にあることを意味する。
15. 中間工程での品質管理の具体的方法			
29	10ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 1 総論	「中間製品の品質管理を適正に」とされているが、貴重なドナーからの細胞・組織を中間製品の品質管理のために使用することは不合理であり、実施する場合でも顕微鏡観察等の非破壊試験で可能とすべきではないか。	細胞・組織加工医薬品等の品質管理は、製造工程全体で考えるべきもので、中間製品での検査を必須とするものではない。製造工程のどの段階でどのような試験検査を実施するのか適当であるのかを十分検討し、工程全体として最終製品の品質を担保すればよい。全体としての品質管理を構築する際に、最終製品でなく、中間製品の管理で担保したほうが合理的な場合もあり、逆もある。中間製品での管理であっても必ずしも破壊検査でなく、継代時の培地を用いた検査や顕微鏡検査などの非破壊検査でも実施可能である。
30		製造工程の妥当性検証と一定性の維持管理法とあるが、「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理(GMP／QMS)に係る省令及び告示の制定及び改廃について」(平成17年3月30日付薬食監麻発第0330001号)に従って行うことが求められているのか。	細胞組織製品では、通常の医薬品のようなバリデーションが必ずしも実施できない。試験検体を使った試験製造を繰り返して工程の妥当性を示し、製品の特徴、性質などを考慮した品質管理の方法を確立すること。
31		マイコプラズマの否定が必須とあるが、細胞、組織、その他の材料についてもマイコプラズマの存在を否定したものを使用すれば、最終製品におけるマイコプラズマ検査は必須でないと考えてよいか。	製造工程中の汚染可能性は否定できないため、最終製品においてマイコプラズマ否定試験は行う必要がある。なお、ある工程以降について明らかにマイコプラズマ汚染の可能性が否定できるのであれば、当該工程の中間製品の評価をもって最終製品での評価の代替とすることは可能と考える。
32		少数の試験的検体とは何か。	患者又は健常ボランティア等からのモデルとしての試験検体5検体程度をいう。健常ボランティア等の検体を用いた場合には患者由来の細胞・組織を用いた場合へ外挿することの妥当性について説明が必要である。

44

16. 確認試験、純度試験の具体的方法			
33	10ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法	確認申請に際しての規格設定は厳密でなければならないか。	確認申請の時点では製品の製造経験が豊富とは言えない場合も想定されるため、その時点までに得られている情報に基づいた規格を暫定値として設定すればよい。治験実施期間中にデータを収集し適切な規格を設定すること。
34	10ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (2)確認試験	細胞の確認試験には、形態学的特徴についての目視又は顕微鏡での観察といった非破壊試験も含まれるか。	顕微鏡的観察による細胞の形態学的特徴の検査によって、目的とする細胞であることを確認できる場合もある。細胞の特性に応じて適切な確認方法を設定すること。
35	10ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (3)細胞の純度試験	最終製品の品質管理法の(1)～(11)の項目はすべてを最終製品で実施しなければならないのか。	指針に掲げられた(1)～(11)の最終製品の品質管理項目は、このすべての項目を最終製品で実施しなければならないものではなく、参考事例である。また、製造方法の恒常性を確認するための試験検体でのモデル試験で一定の結果が得られることが確認、説明できる項目は、必ずしも最終製品ごとに実施する必要はない。同様に、製造工程の中間段階での試験で最終製品の品質・安全性を担保できることが合理的に説明できる項目も必ずしも最終製品での試験を実施する必要はない。
36		純度試験は非破壊試験として目視又は顕微鏡による観察でも差し支えないか。	顕微鏡検査又は目視検査等による確認で目的とする細胞・組織の純度を確保できる場合もあるので、目的とする細胞・組織に応じて適切な品質管理法を選定すること。
37		品質管理に際して、標準物質は必要か。	品質管理試験において比較対照物質を必要とする試験の場合には、定性、定量、力価測定など目的に適う適切な標準物質が必要である。エンドトキシン等、標準品が公的に設定、供給されているものはこれを使用すること。公的な標準物質以外のものについては、使用目的からみた品質及び管理法の妥当性を示すこと。

45

17. 製造工程由来不純物試験			
38	11ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (5)製造工程由来不純物試験	「製造工程由来不純物」とはどのようなものが想定されているのか。	血清由来のアルブミンや抗生物質など培地の成分に由来するもの、細胞・組織を分散する目的で使用した酵素等が想定される。
39		製造工程由来不純物として、例えば、アルブミンや抗生物質については、どの程度の量が存在許容量と考えればいいのか。基準はあるのか。	製品の種類、臨床適用法等により存在許容量は異なり、一定の基準値があるわけではない。確認申請の段階ではヒトに対する各不純物の安全性は不明な場合も考えられるが、不純物については製造工程で可能な限り減らすよう製造工程を検討する必要がある。確認申請においては非臨床試験、文献・報告、国内外における類似品等の情報等に基づき可能な限りその安全性と許容量について考察すること。その上で、確認申請段階では実測値をもとに暫定値をおきつつ、治験中に暫定値の妥当性についても評価していくこと。
40		不純物について完全にその存在を否定することは科学的には困難であるが、「存在を否定する」とはどういう趣旨か。	「その存在を否定し」とは、適切な分析法により最終製品中で検出限界以下であることを示すことでよい。また、試験検体を用いたモデル試験の繰り返した結果、恒常的に製造工程由来不純物の存在が否定された場合や、中間製品で試験する場合は、必ずしも最終製品の規格項目として設定する必要がないこともある。
18. 長期の凍結保存、培養の場合の定期的無菌試験の具体的方法			
41	11ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (6)無菌試験及びマイコプラズマ否定試験	マイコプラズマ否定試験を行う目的は何か。活性を有するマイコプラズマによる宿主たる加工細胞への感染を否定することなのか、培養系での存在そのものを否定することのいずれか。	目的は、最終製品でのマイコプラズマの汚染を否定することである。
42		「無菌試験及びマイコプラズマ否定試験」は、日本薬局方に従って実施するのか。	細胞の由来、特性を踏まえて適切な試験法を実施すること。その場合、試験法の妥当性を示すこと。
43		「無菌試験及びマイコプラズマ否定試験」について、ロットを構成しない製品の場合、多くは製品自体の量が少ないことから、局方で規定されている最小の採取量を満たすことが出来ないことが予想される。この場合、どのように試験をすればいいか。	無菌試験等は培養上清を対象として試験を実施してもよい。日本薬局方が適応できない場合には、可能な限り日本薬局方等の公定書を参考にして、その妥当性を説明すればよい。

44	11ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (6)無菌試験及びマイコプラズマ否定試験	全製造工程を通じた評価を行うことにより、無菌的に製品を製造できることを確認する必要があるのか。	あらかじめ全製造工程の無菌性についての評価をする必要がある。
19. 以前の適用例、全例での無菌確認			
45	11ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (6)無菌試験及びマイコプラズマ否定試験	「以前に他の患者への適用例がある場合には、全例において試験により無菌性が確認されていること。」は、何を意味しているのか。	製品は、同一施設・同一工程により製造されたものであって、我が国における治験段階で臨床使用前例がある場合や、海外で治験/臨床使用が行われている場合、その全例について無菌性が確認されていることをいう。
20. エンドトキシン試験の具体的実施方法			
46	11ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (7)エンドトキシン試験	エンドトキシン試験の検体として、細胞そのものを用いるのではなく、培養上清を用いて実施することでよいか。	培養上清を用いることでもよい。
47		「エンドトキシン試験」の基準は何か。	日本薬局方(参考情報 エンドトキシンの項)等を参考とすること。
21. ウイルス増幅の確認			
48	12ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (8)ウイルス試験	「HBV、HCV、HIV、HTLVを増殖させる可能性のある細胞の場合には、中間製品、最終製品等について、増殖可能性のあるウイルスについてその存在量に関する試験を実施し、」とあるが、ドナーがこれらのウイルスに感染している場合にはその必要性があると考えるが、感染が確認できていない場合も必ず最終製品でウイルス量を確認しなければならないのか。 最終製品での試験は必要がないのではないか。	HBV, HCV, HIV, HTLVの宿主となる可能性のある細胞(HIV、HTLVについてのリンパ球、HBV、HCVについての肝細胞等)については、培養工程中にこれらのウイルスが増殖するおそれがある。ドナーの血清学的検査等により細胞・組織の採取時に感染が否定された場合であっても、ウインドウ・ピリオドの問題があるほか、製造工程中にヒト由来成分を使用する場合には当該成分に由来してこれらのウイルスが迷入し増殖するおそれもあることから、細胞の種類と増殖の可能性のあるウイルス、

47

	12ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (8)ウイルス試験		ヒト由来成分の使用の有無等を勘案して、最終製品でウイルス試験を実施する必要があると考える。最終製品にウイルスが存在することが確認された場合には、その量も確認し、医師が患者の使用の可否を評価できるようにすべきである。
49		どの様なウイルスについて、最終製品でウイルス否定試験の実施を考慮すべきか。	製造工程中で使用される原材料等に存在する可能性のあるウイルスの種類及び製品となる細胞の宿主としての特性から、HBV、HCV、HIV、HTLV、パルボウイルス等の迷入の可能性がある場合は、これらのウイルス否定試験の実施を考慮する必要がある。
22. 遺伝子導入以外の場合の力価試験の必要性			
50	12ページ 第2章 製造方法 第3 最終製品の品質管理 2 最終製品の品質管理法 (10)力価試験	遺伝子導入を行うことで目的の成分の分泌能を高めている場合にはこの規定は重要であるが、単純な自己細胞・組織加工品においてはロットを構成しないため、この力価試験は不要ではないか。	力価試験の設定が必要と考えられる場合は、遺伝子改変細胞だけではないので、細胞の特性に応じて必要な場合に設定すること。
23. 動物試験の実施、必要性			
51	12ページ 第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験	細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験に関し、安全性と有効性をどこまで動物実験で追求すべきか不明確である。小動物のみで良いのか、大動物まで行わなければいけないのか、もし文献等により他施設にて安全性が示されている場合であれば動物を用いた試験は省略できるのか。	動物実験については、科学的に可能な範囲で実施を検討すること。少なくとも有効性については、既存治療と同等以上の効果が期待できることを何らかの方法で示す必要がある。確認申請段階では、同一の製造工程で得られた製品のヒトでの有効性・安全性を示したデータを引用して説明することも可能かもしれない。動物種についてはケースバイケースであり、一律に示すことは困難であるが、例えば、抗がん剤であれば大動物のモデルが無い場合もあるだろうし、心筋梗塞の治療であればマウスの結果だけでは評価が難しいと考えられる。

48

52	12ページ 第4章　細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験	「製品の特性及び適用法から評価が必要」とは、どのような場合が考えられるのか。	非臨床安全性試験の実施にあたって一律の試験が必要ということではなく、製品の特性及び臨床適用法から勘案して、必要と思われる安全性関連事項に着目して試験の実施を考慮してほしいということである。これはある製品の開発を目指し、製品の特性及びその適用の関係について最も熟知している製造業者が可能な限り安全な製品を患者に供するという視点に立ち、それぞれのケースに応じて考えるべきことであって、一般的な回答はない。開発側、評価側いずれにも挑戦的な領域であり、技術的に不可能なこと、科学的に非合理なことを求めているわけではない。 必要性の高さや内容面から言えば、例えば生体における本来の成長・修復機能から離れ、いわゆる補充療法的な使用から乖離するほど、それを念頭においた非臨床試験成績に基づく評価の必要性が高いと考えられる。すなわち、本来当該部位に存在しない細胞の種類や成熟段階のものを移植する場合は、非臨床試験の内容をよく検討する必要がある。また、多分化能を有する幹細胞は、体細胞と比較して腫瘍化の可能性が高いとも思われるので、それに配慮した試験を計画する必要があると考えられる。 なお、確認申請時には、その趣旨が当該製品の治験を開始するに当たって支障となる品質、安全性上の大きな問題があるかどうかの確認にあることを考慮して、製品の臨床上の有用性等との関係において、実施した非臨床安全性試験の内容の範囲の妥当性を合理的に説明できることが重要である。 独立行政法人医薬品医療機器総合機構の相談制度を活用されたい。
53	12ページ 第4章　細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験	最終製品の造腫瘍性試験は必要か。	最終製品ごとの造腫瘍性試験は必要ではない。非臨床安全性試験としての造腫瘍性試験については、上記の回答のとおり一律に試験を課すのは合理的ではない。例えば自己由来細胞で文献上の知見や類似品の使用経験などから造腫瘍性が考えにくいものについては、培養期間を超えて培養した細胞について、目的外の形質転換を起こしていないことを明らかにすることでよい場合もあると考えられる。

49

54	13ページ 第5章 細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験 1	効力・性能を裏付ける試験として動物を用いた試験の実施が求められているが、動物での結果をヒトに外挿できるのか。	細胞・組織加工医薬品等では、未知・未経験の要素が多い先端的医療であるため、既存治療と同等以上の有効性が期待される場合に限り使用することを基本原則としている。ヒトに適用するに当たっては、製品の効果が期待されることを何らかの形で示す必要があり、科学的に可能な範囲で動物実験の実施可能性を検討すること。
55	13ページ 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	非臨床試験により細胞製剤としての用法・用量設定の根拠を提示する中で、細胞数の設定はどのように行えばよいか。	細胞の種類、適用部位、適用方法等により異なるものであり、一律に示すことは難しい。必要に応じて独立行政法人医薬品医療機器総合機構の相談制度を活用されたい。
56	14ページ 第6章 細胞・組織加工医薬品等の体内動態	ヒト細胞を実験動物に投与し、吸収、分布等の体内動態をみることを、科学的合理性の範囲で明らかにする、とあるが、この結果をヒトへ外挿することはできないのではないか。	技術的に可能で科学的合理性がある範囲で動物実験の実施の可能性を検討すること。可能であれば、動物由来の製品モデルを使用することも考えられる。
24. 不純物等の理化学的分析法			
57	12ページ 第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験	「可能な限り、動物を用いた試験ではなく、理化学的分析法により評価すること。」としている趣旨は何か。	「可能な限り」の趣旨は、不純物の安全性の評価は、動物を用いた試験等で示すのではなく、できる限り、理化学的分析法で存在量を示し、評価することを推奨するものである。
25. 体内動態での局在性の解明方法			
58	14ページ 第6章 細胞・組織加工医薬品等の体内動態 2	体内動態について、局在性を示すこととされているが、どのように示せばいいのか。	技術的に可能で科学的合理性がある範囲で動物実験の実施の可能性を検討すること。可能であれば、動物由来の製品モデルを使用することも考えられる。
26. その他			
59	12ページ 第4章 細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験	理化学的分析法とは例えば何か。	生物学的試験に対置する用語である。細胞やまるごとの動物(*in vitro* や *in vivo*)を用いた試験ではなく、液体クロマトグラフィーやイムノアッセイなど一般的な分析法である。
60	14ページ 第7章 臨床試験	臨床試験は比較臨床試験でなければならないか。	臨床試験は、当該細胞・組織加工医薬品等の目的とする細胞の由来、適用方法、対象疾患、対象疾患に対する既存の治療法等を踏まえて適切にデザインする必要があるが、必ずしも比較臨床試験でならなければならないというものではない。例えば、自己細胞・組織を採取部位と同じ部位に、異所的でなく、適用する場合で、評価指標が明らかであるような場合には、必ずしも比較臨床試験を実施する必要はない場合もある。

薬食発第0912006号
平成２０年９月１２日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長

ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の
品質及び安全性の確保について

ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」という。）の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件については、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「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」の別添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」（以下「平成12年指針」という。）を定め運用してきたが、その後の科学技術の進歩や経験の蓄積を踏まえ見直しを進めてきたところである。

ヒトの自己由来の細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件については、平成20年２月８日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」により通知したところであるが、今般、ヒトの同種由来の細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件についても、別添「ヒト（同種）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」のとおりとりまとめたので、御了知の上、貴管下関係団体、関係機関等に周知願いたい。

なお、これに伴い、平成12年指針は廃止することとする。

ヒト（同種）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

はじめに

１．　本指針は、ヒト由来細胞・組織のうち、同種由来細胞・組織（自己由来細胞・組織を除く。）を加工した医薬品又は医療機器（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の基本的な技術要件について定めるものである。

しかしながら、細胞・組織加工医薬品等の種類や特性、臨床上の適用法は多種多様であり、また、本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩である。本指針を一律に適用したり、本指針の内容が必要事項すべてを包含しているとみなすことが必ずしも適切でない場合もある。したがって、個々の医薬品等についての試験の実施や評価に際しては本指針の目的を踏まえ、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・バイ・ケースで柔軟に対応することが必要であること。

２．　平成11年7月30日付け医薬発第906号厚生省医薬安全局長通知「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」による確認申請時点における本指針への適合性の確認の趣旨は、当該細胞・組織加工医薬品等の治験を開始するに当たって支障となる品質及び安全性上の問題が存在するか否かの確認にある。したがって、確認申請の場合、その申請に当たって添付するべき資料について本指針に示された要件や内容をすべて充たすことを必ずしも求めている訳ではない。製造販売承認申請時における品質及び安全性の確保のための資料は治験の進行とともに本指針に沿って充実整備されることを前提に、確認申請では、当該時点でその趣旨に適う条件を充たし、合理的に作成された適切な資料を提出すること。

また、確認に必要とされる資料の範囲及び程度については、当該製品の由来、対象疾患、対象患者、適用部位、適用方法及び加工方法等により異なり、本指針では具体的に明らかでないことも少なくないので、個別に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談することが望ましい。

目次

第１章　総則……4
第１　目的……4
第２　定義……4
第２章　製造方法……4
第１　原材料及び製造関連物質……4
１　目的とする細胞・組織……4
(1)　起源及び由来、選択理由……4
(2)　原材料となる細胞・組織の特性と適格性……4
(3)　ドナーに関する記録……5
(4)　細胞・組織の採取・保存・運搬……5
２　目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質……6
(1)　細胞の培養を行う場合……6
(2)　非細胞・組織成分と組み合わせる場合……7
(3)　細胞に遺伝子工学的改変を加える場合……8
第２　製造工程……9
１　ロット構成の有無とロットの規定……9
２　製造方法……9
(1)　受入検査……9
(2)　細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去……9
(3)　組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等……9
(4)　培養工程……9
(5)　株化細胞の樹立と使用……9
(6)　細胞のバンク化……10
(7)　製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策……10
３　加工した細胞の特性解析……10
４　最終製品の形態、包装……10
５　製造方法の恒常性……10
６　製造方法の変更……10
第３　最終製品の品質管理……10
１　総論……11
２　最終製品の品質管理法……11
(1)　細胞数並びに生存率……11
(2)　確認試験……11
(3)　細胞の純度試験……11
(4)　細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験……11
(5)　製造工程由来不純物試験……12
(6)　無菌試験及びマイコプラズマ否定試験……12

(7)　エンドトキシン試験……12
(8)　ウイルス等の試験……12
(9)　効能試験……13
(10)　力価試験……13
(11)　力学的適合性試験……13
第３章　細胞・組織加工医薬品等の安定性……13
第４章　細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験……13
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……14
第６章　細胞・組織加工医薬品等の体内動態……15
第７章　臨床試験……15

第１章　総則

第１　目的

本指針は、ヒト由来細胞・組織のうち、同種由来細胞・組織（自己由来のものを除く。）を加工した医薬品又は医療機器（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の基本的な技術要件について定めるものである。

第２　定義

本指針における用語の定義は以下のとおりとする。

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、細胞の株化、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、非細胞・組織成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変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　「製造」とは、加工に加え、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、当該細胞・組織の本来の性質を改変しない操作を含む行為で、最終製品である細胞・組織利用製品を出荷するまでに行う行為をいう。

３　「表現型」とは、ある一定の環境条件のもとで、ある遺伝子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。

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

５　「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。

６　「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　原材料及び製造関連物質

１　目的とする細胞・組織

(1) 起源及び由来、選択理由

原材料として用いられる細胞・組織の起源及び由来について説明し、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 生物学的構造・機能の特徴と選択理由

原材料として用いられる細胞・組織について、その生物学的構造・機能の特徴を、例えば、形態学的特徴、増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産

生物質、HLAタイピング、その他適切な遺伝型又は表現型の指標から適宜選択して示し、当該細胞・組織を原料として選択した理由を説明すること。

② ドナーの選択基準、適格性

ドナーが倫理的に適切に選択されたことを示すこと。また、年齢、性別、民族学的特徴、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(HTLV)、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、EBウイルス感染及びウエストナイル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
・重篤な代謝及び内分泌疾患
・膠原病及び血液疾患
・肝疾患
・伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の認知症

(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

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に求めるべき技術的要件について、明らかにすること。

② 採取部位及び採取方法の妥当性

細胞の採取部位の選定基準、採取方法を示し、これらが科学的及び倫理的に適切に選択されたものであることを明らかにすること。採取方法については、用いられる器具、微生物汚染防止、取り違えやクロスコンタミネーション防止のための方策等を具体的に示すこと。

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規定すること。

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規定すること。

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採取部位の状態の確認など試験検査を行わなければならない場合には、その内容、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規定すること。

⑥ 保存方法及び取り違え防止策

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明らかにすること。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。

⑦ 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明らかにすること。

⑧ 記録の作成及び保管方法

①～⑦に関する事項について、実施の記録を文書で作成し、適切に保管する方法について明らかにすること。

２　目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質

目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質を明らかにし、その適格性を示すとともに、必要に応じて規格を設定し、適切な品質管理を行うことが必要である。

なお、生物由来製品又は特定生物由来製品を原材料として使用する場合は、その使用量を必要最小限とし、「生物由来原料基準」（平成15年厚生労働省告示第210号）をはじめとする関連法令及び通知を遵守すること。特に、ウイルス不活化及び除去に関する情報を十分に評価する必要があるほか、遡及調査等を確保する方策についても明らかにすること。

(1) 細胞の培養を行う場合

① 培地、添加成分（血清、成長因子及び抗生物質等）及び細胞の処理に用いる試薬等のすべての成分等についてその適格性を明らかにし、必要に応じて規格を設定すること。各成分等の適格性の判定及び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。

② 培地成分については、以下の点に留意すること。

ア　培地に使用する成分及び水は、可能な範囲で医薬品又は医薬品原料に相当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。

イ　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明らかにし、選択理由及び必要に応じて品質管理法等を明確にすること。ただし、培地の構成成分が周知のもので、市販品等が一般的に使用されている DMEM、MCDB、HAM、RPMI のような培地は１つのものと考えてよい。

ウ　すべての成分を含有した培地の最終品については、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必要がある。その他、工程管理上必要と思われる試験項目を規格として設定し、適切な品質管理を行

う必要がある。

③ 異種血清及び異種もしくは同種の血清に由来する成分については、細胞活性化又は増殖等の加工に必須でなければ使用しないこと。特に繰り返して使用する可能性のある製品では可能な限り使用を避けるよう検討すること。血清等の使用が避けられない場合には、以下の点を考慮し、血清等からの細菌、真菌、ウイルス及び異常プリオン等の混入・伝播を防止するとともに、最終製品から可能な限り除去するよう処理方法等を検討すること。

ア　血清等の由来を明確にすること。

イ　牛海綿状脳症発生地域からの血清を極力避ける等感染症リスクの低減に努めること。

ウ　由来動物種に特異的なウイルスやマイコプラズマに関する適切な否定試験を行い、ウイルス等に汚染されていないことを確認した上で使用すること。

エ　細胞の活性化、増殖に影響を与えない範囲で細菌、真菌及びウイルス等に対する適切な不活化処理及び除去処理を行う。例えば、潜在的なウイルス混入の危険性を避けるために、必要に応じて加熱処理、フィルター処理、放射線処理又は紫外線処理等を組み合わせて行うこと。

オ　培養細胞でのウイルス感染のモニター、患者レベルでのウイルス性疾患の発症に対するモニター及び異種血清成分に対する抗体産生等の調査のために、使用した血清の一部を保管すること。

④ 抗生物質の使用は極力避けるべきである。ただし製造初期の工程において抗生物質の使用が不可欠と考えられる場合には、その後の工程で可能な限り漸減を図るほか、その科学的理由、最終製品での推定残存量、患者に及ぼす影響などの面から妥当性を説明すること。また、用いる抗生物質に過敏症の既往歴のある患者の場合には、本治療を適応すべきではない。なお、抗生物質を使用する場合でも十分に除去されることが立証される場合には、その使用を妨げるものではない。

⑤ 成長因子を用いる場合には、細胞培養特性の再現性を保証するために、例えば純度及び力価に関する規格を設定する等適切な品質管理法を示すこと。

⑥ 最終製品に含有している可能性のある培地成分や操作のために用いられたその他の成分等については、生体に悪影響を及ぼさないものを選択すること。

⑦ フィーダー細胞として異種動物由来の細胞を用いる場合には、異種動物由来の感染症のリスクの観点から安全性を確保すること。

(2) 非細胞・組織成分と組み合わせる場合

① 細胞・組織以外の原材料の品質及び安全性について

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

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

試験を実施すること。

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

② 目的とする細胞・組織との相互作用について

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

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

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

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

③ 細胞・組織と適用部位を隔離する目的で非細胞・組織成分を使用する場合

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

ア　免疫隔離の程度

イ　細胞由来の目的生理活性物質の膜透過キネティクスと薬理効果

ウ　栄養成分及び排泄物の拡散

エ　非細胞・組織成分が適用部位周辺に及ぼす影響

(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合

細胞に遺伝子を導入する場合は、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。

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

② 導入遺伝子の性質

③ 目的遺伝子産物の構造、生物活性及び性質

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

⑤ 遺伝子導入構成体の構造や特性

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

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

なお、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する

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

第２　製造工程

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

１　ロット構成の有無とロットの規定

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

２　製造方法

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

(1) 受入検査

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

(2) 細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去

原材料となる細胞・組織について、その細胞生存率や表現型、遺伝形質及び特有の機能その他の特性及び品質に影響を及ぼさない範囲で、必要かつ可能な場合は細菌、真菌及びウイルス等を不活化又は除去する処理を行うこと。当該処理に関する方策と評価方法について明らかにすること。

(3) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等

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

(4) 培養工程

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

(5) 株化細胞の樹立と使用

株化細胞の樹立に当たっては、ドナーの遺伝的背景を理解したうえで樹立すること。樹立の方法を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。

株化細胞の品質の均質性および安定性を保持するため、必要な特性解析要件（細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカ、核型など）を同定してその基準を設定するとともに、安定性を維持したまま増殖が可能な継代数を示すこと。

株化細胞に関しては、適切な動物モデル等を利用し、腫瘍形成及びがん化の可能

性について考察し、明らかにすること。

(6) 細胞のバンク化

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

(7) 製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策

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

３　加工した細胞の特性解析

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

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

４　最終製品の形態、包装

最終製品の形態、包装は、製品の品質を確保できるものでなければならない。

５　製造方法の恒常性

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

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

６　製造方法の変更

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

第３　最終製品の品質管理

１　総論

細胞・組織加工医薬品等の品質管理全体の方策としては、最終製品の規格及び試

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

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

2　最終製品の品質管理法

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

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

(1) 細胞数並びに生存率

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

(2) 確認試験

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

(3) 細胞の純度試験

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

(4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験

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

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

(5) 製造工程由来不純物試験

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

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

(6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

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

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

(7) エンドトキシン試験

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

(8) ウイルス等の試験

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

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

(9) 効能試験

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

(10) 力価試験

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

(11) 力学的適合性試験

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

第３章　細胞・組織加工医薬品等の安定性

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

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

第４章　細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験

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

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

こと。

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

1　培養期間を超えて培養した細胞について、目的外の形質転換を起こしていないことを明らかにすること。

2　必要に応じて細胞・組織が産生する各種サイトカイン、成長因子等の生理活性物質の定量を行い、生体内へ適用したときの影響に関して考察を行うこと。

3　製品の適用が患者等の正常な細胞又は組織に影響を与える可能性について検討、考察すること。

4　製品及び導入遺伝子の発現産物等による望ましくない免疫反応が生じる可能性について検討、考察すること。

5　株化細胞を用いた場合には、適切な動物モデル等を利用し、腫瘍形成及びがん化の可能性について考察し、明らかにすること。

6　製造工程で外来遺伝子の導入が行われている場合には、遺伝子治療用医薬品指針に定めるところに準じて試験を行うこと。特に、ウイルスベクターを使用した場合には増殖性ウイルスがどの程度存在するかを検査するとともに、検査方法が適切であることについても明らかにすること。

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

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

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

第５章　細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験

1　技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で、実験動物又は細胞等を用い、適切に設計された試験により、細胞・組織加工医薬品等の機能発現、作用持続性及び医薬品・医療機器として期待される効果を検討すること。

2　遺伝子導入細胞にあっては、導入遺伝子からの目的産物の発現効率及び発現の持続性、導入遺伝子の発現産物の生物活性並びに医薬品等として期待される効果等を検討すること。

3　適当な動物由来細胞・組織製品モデル又は疾患モデル動物がある場合には、それを用いて治療効果を検討すること。

4　確認申請段階では、当該製品の効力又は性能による治療が他の治療法と比較したときはるかに優れて期待できることが国内外の文献又は知見等により合理的に明ら

かにされている場合には、必ずしも詳細な実験的検討は必要とされない。

第６章　細胞・組織加工医薬品等の体内動態

１　製品を構成する細胞・組織及び導入遺伝子の発現産物について、技術的に可能で、かつ、科学的合理性がある範囲で、実験動物での吸収及び分布等の体内動態に関する試験等により、患者等に適用された製品中の細胞・組織の生存期間、効果持続期間を推測し、目的とする効果が十分得られることを明らかにすること。

２　当該細胞・組織が特定の部位（組織等）に到達して作用する場合には、その局在性を明らかにすること。

第７章　臨床試験

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

１　対象疾患

２　対象とする被験者及び被験者から除外すべき患者の考え方

３　細胞・組織加工医薬品等の適用を含め、被験者に対して行われる治療内容

４　既存の治療法との比較を踏まえた臨床試験実施の妥当性

５　現在得られている情報から想定されるリスク及びベネフィットを含め、被験者への説明事項の案

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

事　務　連　絡

平成２０年１０月３日

各都道府県衛生主管部(局)薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保
に関する指針に係るＱ＆Ａについて

ヒト（同種）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については、平成２０年９月１２日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」により示されているところですが、今般、別添のとおりＱ＆Ａを作成しましたので、貴管下関係団体、関係業者等に対し周知徹底いただきますよう、よろしくお願いいたします。

なお、平成２０年３月１２日付け事務連絡「ヒト（自己）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に係るＱ＆Ａについて」も併せて御参照ください。

ヒト（同種）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に係るＱ＆Ａ

番号	指針案の項目	質問	回答
1	５ページ 第２章　製造方法 第１　原材料及び製造関連物質 １　目的とする細胞・組織	ドナーが倫理的に適切に選択されたとする判断基準如何。	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「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」（以下「1314 号通知」という。）別添１の「基本的考え方」を遵守することが原則である。
2	(2) 原材料となる細胞・組織の特性と適格性	免疫適合性を考慮するとはどういう趣旨か。	HLA 抗原適合性などを考慮する趣旨である。
3	②ドナーの選択基準、適格性	ドナーの選択基準及び適格性については、ドナーについて問診等により否定することとされた HBV、HCV、HIV、HTLV、パルボウイルス B19 以外に実施する必要はないか。	これらのウイルスは例示的に示したものである。その他のウイルスについても、細胞・組織の由来、特性、投与対象患者の状態等を考慮して適切に選択するべきである。
4		「…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」としているが、陽性率が高い当該感染症について陰性であることを必要条件にするとドナーとなりえる対象者があまりに少なくなってしまうのではないか。	同種由来細胞・組織加工医薬品等については、基本的に多数の患者への提供を想定しているものであり、これらの感染症について問診及び検査により否定することが原則として必要と考える。パルボウイルス B19 は、妊婦（胎児）や免疫抑制状態の患者には重大な影響や重篤な症状を示すことがある。 パルボウイルス B19 抗体陽性であるドナーは多いと考えられるが、抗体陽性であっても、過去の既往歴を示すに過ぎない場合が殆どと考えられる。一方、例えば抗原検査や NAT 検査はパルボウイルス B19 の感染状況を反映するが、その陽性率はそれほど多くない。したがって抗原検査や NAT 検査などによりパルボウイルス B19 感染症の罹患を否定すること。

5	５ページ 第２章　製造方法 第１　原材料及び製造関連物質 １　目的とする細胞・組織 (4) 細胞・組織の採取・保存・運搬 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適格性、ドナーに対する説明及び同意の基本的考え方等について、指針で明示されていないがどのように考えたらよいか。	採取者及び採取医療機関等の適格性、ドナーに対する説明及び同意の基本的考え方については、1314 号通知別添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」に示されているので、それに基づき説明されれば良い。
6	８ページ 第２章　製造方法 第１　原材料及び製造関連物質 ２　目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質 (2) 非細胞・組織成分と組み合わせる場合 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・組織成分が適用部位周辺に及ぼす影響とあるが、どういう趣旨か。	移植した非細胞・組織成分が、周辺部位の細胞に対して、物理的、生物学的に著しく悪影響を及ぼさないことを確認する必要がある。また、それによる臨床的な有効性・安全性への影響についても検討される必要がある。

7	９ページ 第２章　製造方法 第２　製造工程 ２　製造方法	自己の指針と同一の記載ではあるが、「収率」は何を指しているのか。単に培養細胞数を意図しているものなのか。	収率は、特定の細胞を培養する場合、播種した細胞数に対し、加工後回収できた細胞数をいう。ここで示した事項（培地、培養条件、培養期間及び収率等）は培養工程を管理するために必要と考えられるものを示したものであり、製品により異なる。
8	(4) 培養工程	培養工程の管理項目としては、細胞の倍加時間、倍加回数、継代回数なども重要と考えるが、これらは「…培地、培養条件、培養期間及び収率等」の「等」に含まれるのか。	貴見のとおり。
9	９ページ 第２章　製造方法 第２　製造工程 ２　製造方法 (5) 株化細胞の樹立と使用	株化細胞とはなにか。	株化細胞とは、製品の製造に使用されることを目的として樹立された均質な細胞群であって、特性解析が十分になされ、無限増殖能ないしはそれに準じた増殖能を有するものである。(例えば胚性幹細胞等がそれにあたる。）なお、特性解析については、ICH-Q5D ガイドライン（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審発第 873 号）を参照されたい。
１０		「遺伝的背景を理解したうえで」の意味とは具体的にどういうことか。	株化細胞由来製品の利用にあたっては、その頒布性の高さから、特に遺伝的背景を理解したうえでの利用が望まれる。遺伝的背景を理解したうえでの使用とは、例えば、株化細胞の由来細胞・組織を提供した者の病歴・既往歴・家族歴等の取得、株化細胞の疾病関連遺伝子解析等を行い、当該情報等から株化細胞由来製品の利用に伴う疾患発症の危険性を可能な限り回避した上で使用すべきであるということである。一方、病歴・既往歴・家族歴等の十分な取得が困難であることも予想され、また疾患関連遺伝子解析等により疾患発症危険性がすべて予測できるものではないため、製造業者、医療従事者及び治療を受ける者がこれら不確定性に伴う疾患発症の危険性を十分に理解した上で用いられるべきである。

１１		腫瘍形成及びがん化の可能性について考慮し明らかにすることとされているが、どのようにすれば良いのか。	細胞・組織の由来、加工方法等を考慮し、また、これまでに得られている知見を踏まえて、例えば、以下のような方法により、腫瘍形成及びがん化の可能性について評価すること。 ・核型分析 ・継代数を重ね培養しても細胞特性に変化がないことの確認 ・軟寒天培地法 ・免疫不全動物の皮下に細胞を移植し腫瘍形成の有無の確認
１２	１０ページ 第２章　製造方法 第２　製造工程 ５　製造方法の恒常性	長期凍結保存においては一定期間ごとに無菌試験を行う必要はなく、凍結保存開始時の操作、及び融解時の操作など、菌コンタミのリスクを生じる作業を行った際に無菌性が確保されていることを確認すればよいと考えるが、そのような解釈で良いか。	貴見のとおり。
１３	１２ページ 第２章　製造方法 第３　最終製品の品質管理 ２　最終製品の品質管理法 (8) ウイルス等の試験	「バンク化されておらず、ウインドウピリオドが否定できず、HBV、HCV、HIV 等を製造工程中に増殖する可能性のある細胞を用いる際には、中間製品、最終製品等についてもウイルス等の存在を否定する適切な試験を実施すること」とあるが、製品によっては最終製品までの期間が短く最終製品段階でもウインドウピリオドを否定できない場合も考えられるがどのように対応すればよいか。	患者の安全性を確保するため、これらのウイルス等の存在を否定する必要がある。

71

１４	１３ページ 第４章　細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験 ７	一般毒性試験は細胞・組織医薬品等について実施するべきか。	一般毒性試験は、細胞が産生する物質等の毒性を評価することを念頭においている。なお、実施する場合も、一般毒性試験全ての項目について求めているわけではなく、細胞特性を考慮し、技術的に可能で、かつ、科学的合理性がある範囲で実施すればよい。
１５	その他	ドナーより提供された組織・細胞を取り扱う上で、追跡調査、倫理性を重視したドナーに対する個人情報保護の確保等はどのように行うべきか。	1314 号通知別添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」の中で、ドナーの遅発性感染症の発症等についての情報が得られる体制の確保や個人情報の保護等について記述されているので、それらを踏まえ対応いただきたい。
１６		将来、iPS 細胞などの万能細胞の利用も本指針の対象になるものと考えて良いか。	本指針は細胞・組織加工医薬品等を患者や被験者へ投与する際に必要な安全性及び品質について確認すべき基本的な技術要件を示したものである。iPS 細胞等に特化した留意事項については、今後研究の進捗を踏まえつつ検討していきたい。
１７		1314 号通知別添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」は、引き続き細胞・組織利用医薬品等に適用されるのか。	「ヒト（自己）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」及び「ヒト（同種）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」は、1314 号通知別添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」を見直して定めたものであり、1314 号通知別添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」は、細胞・組織利用医薬品等に引き続き適用されるものである。

生物由来原料基準

2003 年 5 月 20 日制定（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）
2004 年 3 月 30 日改正（平成 16 年厚生労働省告示第 157 号）
2004 年 7 月 5 日改正（平成 16 年厚生労働省告示第 262 号）
2005 年 3 月 31 日改正（平成 17 年厚生労働省告示第 177 号）

＜目次＞

第 1　通則
第 2　血液製剤総則
1　輸血用血液製剤総則
2　血漿分画製剤総則
第 3　人由来製品原料総則
1　人細胞組織製品原料基準
2　人尿由来原料基準
3　人由来原料基準
第 4　動物由来製品原料総則
1　反芻動物由来原料基準
2　動物細胞組織製品原料基準
3　動物由来原料基準

通則

（生物由来原料基準 第 1）

1　本基準は、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器（以下「医薬品等」という。）に使用される人その他の生物（植物を除く。）に由来する原料又は材料（添加剤、培地等として製造工程において使用されるものを含む。）について、製造に使用される際に講ずべき必要な措置に関する基準を定めることにより、医薬品等の品質、有効性及び安全性を確保することを目的とする。

2　体外診断用医薬品その他人体に直接使用されることのない製品に使用される原料又は材料並びにワクチン等の製造に用いられる微生物及びウイルスには本基準は適用しないものとする。

3　「原材料」とは、医薬品等の製造に使用する原料又は材料の由来となるものをいう。

4　「原血漿（しょう）」とは、必要に応じ、原材料から適当な方法を用いて分離された血漿（しょう）であり、血漿（しょう）分画製剤を製造するための一群の個々の分離血漿（しょう）又はそれらの全部若しくは一部を混合したものをいう。

5　「ドナー」とは、人細胞組織製品の原料又は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 9 年法律第 104 号）第 6 条第 2 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。

6　「ドナー動物」とは、動物細胞組織製品の原料又は材料となる細胞又は組織を提供する人以外の動物をいう。

7　「ドナースクリーニング」とは、ドナーについて、問診、検査等による診断を、又はドナー動物について試験検査及び飼育管理を行い、当該ドナー又はドナー動物が生物由来製品の原料又は材料となる細胞又は組織を提供するにつき十分な適格性を有するかどうかを判定することをいう。

8　「ウインドウピリオド」とは、感染初期であって細菌、真菌、ウイルス等又はこれらの抗原、抗体、遺伝子等を検出できない期間をいう。

9　医薬品等の品質及び安全性について、本基準中の規定により求められるものと同等以上の妥当性を有することが確認され、その旨が薬事法に基づく承認等の際に交付される承認書に記載されている医薬品等については本基準の当該規定を適用しないものとする。

輸血用血液製剤総則

（生物由来原料基準 第 2「血液製剤総則」の 1）

(1)　輸血用血液製剤（医薬品等の製造工程において添加剤、培地等に用いられるものを含む。以下同じ。）に用いる血液の提供者（以下輸血用血液製剤総則において「献血者」という。）は、問診等により、血液によって伝播される疾患にかかっている疑いがなく、輸血用血液製剤の原材料となる血液を提供するに十分な適格性を有するものであると認められる者でなければならない。ただし、血液によって伝播される病原体が製造過程において不活化又は除去されることが確認され、その旨が、薬事法に基づく当該輸血用血液製剤の製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りではない。

(2)　採血は、次のいずれかの採血法によって行わなければならない。

ア　全血採血

血液セットに、適当な血液保存液を注入し、直ちに採血針を組み立てた後、セットを密封し、高圧蒸気滅菌したものを用いて行うもの。

イ　血液成分採血

血漿（しょう）、血小板等の特定の血液成分のみを採取し、これ以外の成分を返還するものであって、次によって行うもの。

(ア)　アを準用して全血採血を行った後、適当な方法によって特定の血液成分を採取し、これ以外の血液成分を返還する用手法

(イ)　血液成分採血装置を用いて、適当な血液保存液を混入しながら血液を体外循

環させて特定の血液成分を採取する方法

(3)　輸血用血液製剤の原材料は、別に定める場合を除き、(2) で定められた採血法によって採取した次のいずれかを用いる。

ア　全血採血で採取した血液

イ　血液成分採血で採取した多血小板血漿（しょう）又は濃厚血小板血漿（しょう）

ウ　血液成分採血で採取した血漿（しょう）

(4)　輸血用血液製剤の原材料を保存する場合は、1 ～ 10 ℃の温度で保存しなければならない。ただし、血小板製剤を製造する場合又は血液成分を分離する場合は、常温に置くことができる。

(5)　輸血用血液製剤の原材料として用いる血液については、一の献血者から採取された血液ごとに、少なくとも梅毒トレポネーマ、B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1 及び HIV-2）及びヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型（HTLV-1）の血清学的検査を行わなければならない。これらの検査の結果、不適格と認められた場合は、生物学的製剤基準（平成 16 年厚生労働省告示第 155 号）医薬品各条に規定されているものを除き、輸血用血液製剤の原材料として用いてはならない。

(6)　輸血用血液製剤の原材料として用いる血液については、少なくとも B 型肝炎ウイルス DNA、C 型肝炎ウイルス RNA 及びヒト免疫不全ウイルス RNA に対する核酸増幅検査を行わなければならない。これらの検査の結果、B 型肝炎ウイルス DNA、C 型肝炎ウイルス RNA 又はヒト免疫不全ウイルス RNA が検出された血液は、輸血用血液製剤の原材料として用いてはならない。

(7)　輸血用血液製剤の原材料として用いる血液については、一の献血者から採取された血液ごとに、ABO 血液型及び Rh 式血液型の判定用抗体を用いて血液型を判定しなければならない。

ABO 血液型の試験は、既知の A 型及び B 型の赤血球を使用し、その血清又は血漿（しょう）についても試験して、血液型を判定しなければならず、また、血液型判定用抗体基準（平成 6 年厚生省告示第 204 号）に適合する抗 A 血液型判定用抗体又は乾燥抗 A 血液型判定用抗体及び抗 B 血液型判定用抗体又は乾燥抗 B 血液型判定用抗体を用いて行わなければならない。

Rh 式血液型の試験は、血液型判定用抗体基準に適合する抗 D 血液型判定用抗体又は抗 D 血液型判定用混合抗体を用い、所定の使用法に従って行い、D（Rho）陽性又は陰性の別を判定するものでなければならず、この試験の結果が陰性の場合には、更に血液型判定用抗体基準に適合する抗ヒトグロブリン抗体（多特異性抗体）を用いて試験を行わなければならない。

(8)　輸血用血液製剤の原材料として用いる血液についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。

ア　採血した採血所名

イ　採血した年月日
ウ　診療録等献血者の検診に係る記録
エ　血清学的検査及び核酸増幅検査の結果
オ　当該血液を採取する作業の経過
カ　当該血液の献血者を特定する番号
キ　アからカまでに掲げるもののほか、輸血用血液製剤の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

血漿分画製剤総則

（生物由来原料基準 第 2「血液製剤総則」の 2）

(1)　血漿分画製剤（医薬品等の製造工程において添加剤、培地等として用いられるものを含む。以下同じ。）に用いる血液の提供者（以下血漿分画製剤総則において「供血者」という。）は、問診等により、血液によって伝播される疾患にかかっている疑いがなく、血漿分画製剤の原材料となる血液を提供するに十分な適格性を有するものであると認められる者でなければならない。ただし、血液によって伝播される病原体が製造過程において不活化又は除去されることが確認され、その旨が、薬事法に基づく当該血漿分画製剤の製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りではない。

(2)　採血は、1　輸血用血液製剤総則（2）に定められた採血法によって行わなければならない。

(3)　血漿分画製剤の原材料は、別に定める場合を除き、(2)で定められた採血法によって採取した次のいずれかを用いる。
ア　全血採血で採取した血液
イ　血液成分採血で採取した多血小板血漿又は濃厚血小板血漿
ウ　血液成分採血で採取した血漿

(4)　血漿分画製剤の原材料を保存する場合は、(3)アに該当する原材料については凍結を避けて 10 ℃以下の温度で保存し、(3)イ又はウに該当する原材料については、10 ℃以下の温度で保存しなければならない。

(5)　血漿分画製剤の原材料として用いる血液については、少なくとも B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV-1 及び HIV-2）の血清学的検査を行わなければならない。これらの検査の結果、不適格と認められた場合は、生物学的製剤基準医薬品各条に規定されているものを除き、原材料として用いてはならない。

(6)　血漿分画製剤の原血漿については、少なくとも B 型肝炎ウイルス DNA、C 型肝炎ウイルス RNA 及びヒト免疫不全ウイルス RNA に対する核酸増幅検査を行わなければならない。ただし、その原血漿の原材料である血液について、B 型肝炎ウイル

ス DNA、C 型肝炎ウイルス RNA 及びヒト免疫不全ウイルス RNA が検出されないことが核酸増幅検査により確認されている場合は、この限りではない。これらの検査の結果、B 型肝炎ウイルス DNA、C 型肝炎ウイルス RNA 又はヒト免疫不全ウイルス RNA が検出された血漿は原血漿として用いてはならない。

(7)　原血漿を保存する場合は、6 ℃以下の温度で保存しなければならない。

(8)　血漿分画製剤の原材料として用いる血液及び原血漿についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。

ア　原材料を採取した採血所名

イ　原材料を採取した年月日

ウ　診療録等原血漿に用いた血液の供血者の検診に係る記録

エ　血清学的検査及び核酸増幅検査の記録

オ　原材料を採取する作業及び原血漿を製造する作業の経過

カ　原材料及び原血漿の製造番号

キ　原血漿に用いた血液の供血者を特定する番号

ク　アからキまでに掲げるもののほか、血漿分画製剤の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

人細胞組織製品原料基準

（生物由来原料基準 第 3「人由来製品原料総則」の 1）

(1)　人細胞組織製品（人に由来する原料又は材料（血液及び血液から製造される成分を除く。）から構成される医薬品又は医療機器をいう。以下同じ。）の原料又は材料として用いる細胞及び組織については、採取するために必要な衛生管理を行うのに十分な人員及び設備を有する施設で採取されたものでなければならない。

(2)　人細胞組織製品の原材料として用いる細胞又は組織を採取するに当たっては、次に掲げる措置が講じられていなければならない。

ア　当該細胞又は組織を採取する過程における病原微生物その他疾病の原因となるものによる汚染を防止するために必要な措置が講じられていること。

イ　採取された細胞又は組織について、必要に応じて感染症に関する最新の知見に照らして適切な検査が行われ、病原微生物その他疾病の原因となるものに汚染されていない旨が確認されていること。

(3)　ドナーは、次のいずれにも該当し、人細胞組織製品の原材料として用いる細胞又は組織を提供するにつき十分な適格性を有するものでなければならない。なお、人細胞組織製品の使用の対象者とドナーが同一の者であ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。

ア　当該細胞又は組織を採取するに当たって、それらの利用の目的に応じ、問診、検

診、検査等により、細菌、真菌、ウイルス等の感染が否定されていること。

イ　アの検査項目及び検査方法が感染症等に関する最新の知見に照らして適切なものであること。

ウ　アの検査項目、検査方法等に応じた再検査がウインドウピリオドを勘案して適切な時期に行われていること。

(4)　上記のほか次に掲げる疾病等について、問診、検診、検査等を行うとともに、輸血又は移植医療を受けた経験の有無等を勘案して、ドナーとしての適格性があると判断されていなければならない。

ア　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

イ　敗血症及びその疑い

ウ　悪性腫瘍（しゅよう）

エ　重篤な代謝及び内分泌疾患

オ　膠（こう）原病及び血液疾患

カ　肝疾患

キ　伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の痴呆症

(5)　細胞又は組織の採取を行う者が、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及び組織の利用目的、個人情報の保護、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、自由な意思による同意を文書により得たものでなければならない。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を受けないことが明らかにされていなければならない。

(6)　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（本人に対して親権を行う者、配偶者及び後見人その他これらに準じる者であって、本人に代わって説明を受け、本人に代わって同意をする権限を有するものをいう。以下同じ。）の同意により細胞又は組織の採取を行うことができる。

ア　当該ドナーからの細胞又は組織の採取が人細胞組織製品の品質、有効性及び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。

イ　代諾者がドナー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、かつ、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。

ウ　細胞又は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に努めること。

エ　採取を行う施設の倫理委員会等において、当該ドナーからの細胞又は組織の採取の科学的及び倫理的妥当性が審査され、了承されていること。

(7)　死体から細胞又は組織の提供を受ける場合には、遺族に対して(5)に従って説明し同意を得たものでなければならない。細胞又は組織の採取は、当該ドナーが細胞又は組織の提供を生前に拒否していない場合に限る。また、ドナーに対する礼意の保持に留意したものでなければならない。

(8)　手術等で摘出された細胞又は組織を利用する場合においても、(5)及び(6)に従って同意を得たものでなければならない。なお、この場合にあっては、当該手術等が細胞又は組織の採取の目的を優先して行われたものであってはならない。

(9)　ドナーからの細胞又は組織の採取が無対価で行われたものでなければならない。ただし、細胞又は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、倫理委員会等の了承を得た上で、適切な補填がなされることは、この限りではない。

(10)　細胞組織製品の原材料となる人の細胞又は組織についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。

ア　当該細胞又は組織を採取した施設
イ　当該細胞又は組織を採取した年月日
ウ　ドナースクリーニングのための問診、検診、検査等による診断の結果及び状況
エ　当該細胞又は組織を採取する作業の経過
オ　倫理委員会等の審議結果
カ　同意説明文書及び同意文書
キ　ドナーに関する識別番号
ク　アからキまでに掲げるもののほか、人細胞組織製品の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

人尿由来原料基準

（生物由来原料基準 第 3「人由来製品原料総則」の 2）

(1)　原材料として人の尿が用いられる医薬品等については、人尿由来原料基準を適用するほか、1　人細胞組織製品原料基準（9）の規定を準用するものとする。

(2)　原材料として用いる尿又はプール尿（提供者ごと又は複数の提供者から提供された尿を集めて混合したもの。以下同じ。）の適切な段階において、感染症に関する適切な検査が行われ、病原微生物等に汚染されていないことが確認されていなければならない。ただし、病原微生物その他疾病の原因となるものが製造過程において不活化又は除去されることが確認され、その旨が薬事法に基づく当該製品の製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りではない。

(3)　原材料として用いる尿については、プール尿の適切な段階において、少なくとも B 型肝炎ウイルス DNA、C 型肝炎ウイルス RNA 及びヒト免疫不全ウイルス RNA に対する核酸増幅検査を行わなければならない。ただし、B 型肝炎ウイルス DNA、C 型肝炎ウイルス RNA 及びヒト免疫不全ウイルス RNA が検出されないことが適当な核酸増幅検査により確認されている尿を原材料として用いる場合は、この限りではない。

(4)　原材料として用いる尿について、製造過程において、細菌、真菌、ウイルス等が不

活化又は除去されることが確認されていなければならない。

(5)　原材料として用いる尿についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。

ア　プール尿を作製した機関名

イ　プール尿を作製した年月日

ウ　プール尿の検査等の結果

エ　プール尿を作製する作業の工程

オ　プール尿のロットの番号

カ　アからオまでに掲げるもののほか、当該医薬品等の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

人由来原料基準

（生物由来原料基準 第3「人由来製品原料総則」の3）

(1)　血液、尿及び人細胞組織製品の原材料以外の人に由来する原料又は材料（細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされるものを除く。以下人由来原料基準において同じ。）の原材料については、人由来原料基準によるものとする。ただし、人に由来するセル・バンクによる原材料であって、本基準の適用の際現に構築され、かつ、品質及び安全性の確保の観点から、原材料として用いることについて(2)の規定と同等以上の妥当性を有することが確認され、その旨が、薬事法に基づく製品の製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものにあっては、(2)の規定は適用しないものとする。

(2)　ヒトに対して感染性及び病原性を示す可能性のあるウイルスの存在の有無を確認するために、原材料として用いる細胞又は組織（セル・バンクを出発基材とし細胞培養により生産される製品については、細胞株や培養終了後の細胞を含む。）に対して、ウイルスを検出するために必要な試験（以下「ウイルス試験」という。）を行わなければならない。更に、未加工又は未精製バルクの段階において、適切にウイルス試験を実施しなければならない。ただし、工程をごく一部進めることによってウイルスを検出する試験がより高感度に行えることとなる場合にはこの限りではない。これらの試験において、外来性ウイルスが検出された場合には、原則として、医薬品等の原材料として用いてはならない。

(3)　原材料について、製造過程において、細菌、真菌、ウイルス等を不活化又は除去する処理を行わなければならない。

(4)　原材料についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。

ア　原材料を作製した機関名

イ　原材料を作製した年月日

ウ　原材料の検査等の結果
エ　原材料を作製する作業の経過
オ　原材料のロットの番号
カ　アからオまでに掲げるもののほか、当該製品の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

反芻動物由来原料基準

（生物由来原料基準 第4「動物由来製品原料総則」の1）

(1)　反芻動物に由来する原料又は材料（脂肪酸、グリセリン、脂肪酸エステル、アミノ酸、合成オリゴペプチドその他高温及びアルカリ処理により製するものを除く。）については、反芻動物由来原料基準によるものとする。

(2)　反芻動物の次に掲げる部位を医薬品等の原材料に用いてはならない。
ア　下垂体
イ　胸腺
ウ　硬膜
エ　三叉神経節
オ　松果体
カ　せき髄
キ　せき柱骨
ク　胎盤
ケ　頭骨
コ　腸
サ　脳
シ　脳せき髄液
ス　背根神経節
セ　脾臓
ソ　副腎
タ　扁桃
チ　眼
ツ　リンパ節

(3)　反芻動物に由来する原材料（乳を除く。）を医薬品等に用いる場合には当該反芻動物の原産国は次に掲げる国でなければならない。ただし、羊毛、ラノリン並びに皮由来ゼラチン及びコラーゲンについては、この限りではない。また、乳を原材料として用いる場合には当該反芻動物の原産国は、英国及びポルトガル以外の国でなければならない。
ア　アルゼンチン
イ　インド

ウ　ウルグアイ
エ　エルサルバドル
オ　オーストラリア
カ　ケニア
キ　コスタリカ
ク　コロンビア
ケ　シンガポール
コ　スワジランド
サ　チリ
シ　ナイジェリア
ス　ナミビア
セ　ニカラグア
ソ　ニューカレドニア
タ　ニュージーランド
チ　パキスタン
ツ　パナマ
テ　バヌアツ
ト　パラグアイ
ナ　ブラジル
ニ　ボツワナ
ヌ　モーリシャス

(4)　反芻動物に由来する原材料についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。

ア　原産国
イ　原材料を作製した年月日
ウ　原材料の由来となる反芻動物の飼育又はと畜の状況
エ　原材料について伝達性海綿状脳症を防止するための処理及び作業の経過
オ　原材料のロットの番号

(5)　医薬品、医薬部外品及び医療機器については、治療上の効果が当該原材料を用いることによるリスクを上回る場合その他必要な場合において、(2)又は(3)に適合しない原材料をやむを得ず使用する場合は、その妥当性について、薬事法に基づく製品の製造販売の承認の際に交付される承認書に記載することとする。

(6)　化粧品については、(3)に適合しない原材料をやむを得ず使用する場合は、厚生労働省医薬食品局長が定める必要な条件に適合するもののみを使用することができる。

動物細胞組織製品原料基準

（生物由来原料基準 第 4「動物由来製品原料総則」の 2）

(1)　動物細胞組織製品（人以外の動物に由来する原料又は材料から構成される医薬品又は医療機器をいう。以下同じ。）の原材料となる細胞又は組織の採取に当たっては、採取の過程における病原微生物その他疾病の原因となるものの汚染を防ぐために必要な措置を講じなければならない。

(2)　ドナー動物は、次のいずれにも該当し、動物細胞組織製品の原料又は材料となる細胞又は組織を提供するに十分な適格性を有するものでなければならない。

ア　ドナー動物を選択するに当たっては、動物種ごとの微生物学的特性が考慮されていること。

イ　ドナー動物の受入れ時及び受入れ後の試験検査が、当該試験検査の項目及び当該試験検査の結果を評価する基準をあらかじめ設定した上で行われていること。特に、感染症等に関する試験検査については、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。

ウ　ドナー動物の受入れに際して、感染症等の伝播を防止するための措置が適切に行われていること。

エ　ドナー動物の飼育管理に関する実施方法及び手順を記載した標準操作手順書が作成されていること。

オ　感染症等の伝播を防止するため、ドナー動物の飼育管理が封じ込めの設備その他の適切な設備を有する施設で行われていること。

カ　ドナー動物が動物福祉の精神に基づいて取り扱われていること。

(3)　動物の生きた細胞又は組織を用いる場合にあっては、ウイルス感染リスクの検証を行わなければならない。

(4)　(3)以外の場合にあっては、無菌性が担保されていること及びウイルス感染リスクの検証が行われていることを確認しなければならない。

(5)　動物細胞組織製品の原料又は材料となる動物の細胞又は組織についての、品質及び安全性確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。

ア　当該細胞又は組織を採取した施設

イ　当該細胞又は組織を採取した年月日

ウ　ドナー動物の受入れ並びに試験検査及び飼育管理の状況

エ　当該細胞又は組織を採取する作業の過程

オ　当該細胞又は組織のロットの番号

カ　アからオまでに掲げるもののほか、当該動物細胞組織製品の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

(6)　動物細胞組織製品の原料又は材料として用いる細胞及び組織については、採取するために必要な衛生管理を行うのに十分な人員及び設備を有する施設で採取されたものでなければならない。

動物由来原料基準

（生物由来原料基準 第 4「動物由来製品原料総則」の 3）

(1)　動物細胞組織製品の原材料以外の動物に由来する原料又は材料（細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされるものを除く。以下動物由来原料基準において同じ。）の原材料は、薬事法に基づく製品の製造販売の承認の際に交付される承認書に別に記載されている場合を除き、健康な動物に由来するものでなければならない。健康な動物に由来することが確認できない場合にあっては、無菌性が担保されていること及びウイルス感染リスクの検証が行われていることを確認しなければならない。

(2)　原材料について、動物の原産地、使用部位等を明らかにするとともに、細胞又は組織の入手方法について明らかにしなければならない。

(3)　特性解析された動物（哺乳類、鳥類及び昆虫類）に由来するセル・バンクを出発基材とした細胞培養により生産される製品については、ヒトに対して感染性や病原性を示す可能性のあるウイルスの存在の有無を確認するために、細胞株や培養終了後の細胞については、ウイルス試験を少なくとも一度は行わなければならない。さらに、未加工又は未精製バルクの段階において、適切にウイルス試験を実施しなければならない。ただし、工程をごく一部進めることによってウイルス試験がより高感度に行える場合にはこの限りではない。本試験において、外来性ウイルスが検出された場合には、原則として、製品を製造するために用いてはならない。

(4)　生きた動物全体を出発基材として生産される製品については、(3)及び 2　動物細胞組織製品原料基準 (2) の規定を準用する。

(5)　細胞、組織又は体液から得られた原材料について、製造工程において、細菌、真菌、ウイルス等を不活化又は除去する処理を行わなければならない。

(6)　原材料についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。

ア　原材料を作製した機関名
イ　原材料を作製した年月日
ウ　原材料の検査等の結果
エ　原材料を作製する作業の経過
オ　原材料のロットの番号

(7)　生物由来製品に指定された製品以外の製品については、(2)から(5)までの規定を適用しないものとする。

医政研発第０７０９００１号
平成１４年７月９日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医政局研究開発振興課長

異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針について

臨床研究の実施においては、人の尊厳、倫理に関して各実施機関の倫理審査委員会での承認等を受ける等適切に実施することは言うまでもないが、異種移植においては、さらに、異種動物に由来する感染症について留意することが必要であることから、平成１２年１０月３１日厚科第５７５号・研発第２１号「異種移植の臨床研究の実施に関する留意事項等について」により、適切な対応を求めているところです。

今般、厚生科学研究費補助金厚生科学特別研究事業において、別添のとおり「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」が作成されました。ついては、貴管下関係施設における異種移植の実施に関し、移植患者、医療従事者等への異種動物由来感染症の感染及び伝播を防止するため、別添をご理解の上、十分な対策を実施するよう貴管下関係者に対し周知徹底をお願い致します。

別添

異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針

平成１３年度厚生科学研究費厚生科学特別研究事業
主任研究者　　吉倉　廣（国立感染症研究所長）

［目　次］

前書き
１　総則
　１．１　目的
　１．２　定義
　１．３　基本原則
　１．４　指針の見直し
２　異種移植の実施及び審査の体制
　２．１　異種移植チーム
　２．２　総括責任者
　２．３　移植実施施設の長
　２．４　審査委員会
　２．５　移植実施施設
３　移植実施計画書の内容及び審査
　３．１　移植実施計画書の内容
　３．２　移植実施計画書の審査
　３．３　インフォームド・コンセントの方法及び内容
４　ドナー動物
　４．１　ドナー動物の条件
　４．２　動物飼育施設
　４．３　ドナースクリーニングの考え方
　４．４　集団又はコロニーの品質管理
　４．５　動物個体の品質管理及びスクリーニング
　４．６　異種移植片の採取・調製及びスクリーニング
　４．７　ドナー動物の記録及び試料
　４．８　その他の基準
５　移植後の感染対策
　５．１　移植患者
　５．２　移植患者の接触者
　５．３　移植実施施設における感染対策

５．４　移植患者等の記録
６　公衆衛生上の管理
６．１　報告制度
６．２　試料等についての照会

前書き

免疫抑制剤等技術の進展により人から人への同種移植は定着し、待機患者が増加する一方で、慢性的に臓器の提供数が少ない点が問題となっている。そのようなことから、近年のバイオテクノロジー等の進歩とあいまって、異種移植という新しい治療法の開発が促された。例えば、動物細胞を利用した体外灌流装置等が開発され、海外では多くの実施例の報告もあり、同種臓器移植までの橋渡し又は急変時の対応策として、期待されている。また、遺伝子改変によりヒトの補体活性化抑制遺伝子を挿入したブタが作られており、異種抗原を発現しないブタを作出する試みもあり、ブタの細胞、組織又は臓器をヒトに移植する可能性も現れてきている。

しかしながら、異種移植に用いる細胞、組織又は臓器に随伴した異種動物由来感染症については、ウシ伝達性海綿状脳症（BSE）からの新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等動物由来の感染症の発生や、ブタ細胞と共培養したヒト細胞にブタ内在性レトロウイルス（PERV）が感染したことを指摘する研究等があり、現時点では未知の感染症の発生及び伝播が起こらないことを保証できる段階になく、同種移植とは異なる予測困難な問題が残されている。異種移植に由来する未知の感染症に対する公衆衛生学的対応として、米国、英国を初めとするいくつかの国々において、指針が作成され、また国際機関においては国際的な情報交換及びサーベイランス体制の必要性が唱えられるなど、国際的に異種移植における感染症問題が注目されているところである。

医療機関等において通常行われる臨床研究は、それぞれの研究実施機関等に設置されている審査委員会（Institutional Review Board :IRB）において、技術的及び倫理的な面についての適切な審査が行われた上で実施されている。しかし、異種移植では、上記の問題への対応及び国際協調の観点から、その実施について、公衆衛生上、一定の指針を示す必要性があることから、特に指針を作成するものである。移植実施機関等において指針を参照し、最大限の感染症対策を行いつつ、国内外で異種移植に関係する問題が発生した際には的確な対応が取れるような体制を確立することが必要である。

国際的なサーベイランス体制については、国際機関において検討されているところであり、その具体的な進め方については、各国が協同して検討しようとしている段階である。国内においても、異種移植の実施に関する情報を得た場合の取扱い等については、国際動向に適切に対応することが必要である。

国内では、技術面、倫理面等について十分な審査を行うことのできる審査委員会を有し、且つ十分な技術力を擁する数機関で異種移植の研究が検討されている段階であり、まだ異種移植の実施が急増する状況にはない。今後、規制の変化、技術の進歩等により、幅広い医療機関において実施できるような状況になれば、指針の見直し、学会等での登録・情報収集、実施前の審査、感染症対策に関する移植実施施設の査察等新たな対応の実施についての検討が必要になると思われる。

本指針は、公衆衛生学的な見地から、異種移植に関係する感染症拡大に関する問題を扱うものであり、言い換えると異種移植に起因し出現するかもしれない感染症に対してこれを見逃し､感染が拡大することの無いようにすることを目的とする｡従って、異種移植そのものの有効性、倫理性等の確保及び移植患者における感染症一般の予防を目的とするものではなく、また「遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成６年２月厚生省告示第２３号)」他、臨床研究に関わる指針が適用される場合については、これらの指針を併せて用いることが重要である。

１　総則

１．１　目的

公衆衛生学的な観点から、異種移植に起因する未知の感染症に対して、感染及びその拡大を防止することを目的とする。

指針に示された方法以外の方法であって、公衆衛生上、指針に示された方法よりも感染症予防の観点から科学的に妥当なものがある場合には、その根拠を示した上で、その方法を採ることができる。

１．２　定義

１．２．１　異種移植

（１）本指針において、異種移植とは、次に掲げることをいう。

ａ　ヒト以外の動物に由来する生きた細胞、組織又は臓器をヒトに移植、埋め込み又は注入すること。

ｂ　体外において、ヒト以外の動物に由来する生きた細胞、組織又は臓器に接触したヒトの体液、細胞、組織又は臓器をヒトに移植、埋め込み又は注入すること（接触には、共培養による間接的な接触を含む。）。

（２）従って、動物由来のものであっても、それ自身が生きていない物、例えば、心臓弁、インスリン、血清アルブミン等の材料又は薬剤をヒトに使用することは、異種移植に含めない。

１．２．２　異種移植片

ヒト以外の動物に由来する物であって、異種移植において、ヒトに移植される、埋め込まれる若しくは注入される、又はヒトの体液等と接触する細胞、組織又は臓器をいう。

１．２．３　ドナー動物

異種移植に用いる異種移植片を提供する動物をいう。

１．２．４　ドナースクリーニング

動物が、異種移植片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。

１．２．５　微生物学的監視

ドナー動物、移植患者及び医療従事者等に対して、血清学的検査等適切な方法を用いて、感染性病原体の感染の有無を継続的に調べることをいう。

１．２．６　医学的記録

移植患者についての、異種移植実施前後における健康状態及び微生物学的監視の結果を記録したものをいう。

１．２．７　健康管理記録

ドナー動物個体又はその集団若しくはコロニーの由来（交配に関することを含む。）、品種、医薬品の投与歴、飼育状態、微生物学的監視（検疫を含む。）等の結果を記録したものをいう。

１．３　基本原則

１．３．１　異種移植を実施する前提

ヒトの細胞、組織又は臓器を患者に移植する同種移植は、既に臨床の場で定着しているが、その需要に対して供給がはるかに少ない。そのような問題を背景に、異種移植についての研究が進展してきたところである。

しかし、異種移植については、ドナー動物に由来する病原体の移植患者への感染及び伝播による公衆衛生学的な危険性を、現在の医学では完全には排除し得ないおそれがあるため、サーベイランス等感染症対策を十分に行うことができることが実施の前提となる。

１．３．２　薬事法との関係

薬事法の対象となる場合には、これに従うこと。薬事法に規定されない部分等については、本指針を参照されたい。

１．３．３　遺伝子治療

遺伝子を導入した異種移植片を使用する移植等のうち、遺伝子治療臨床研究に該当する場合、「遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成６年２月厚生省告示第２３号）」等に従うこと。ただし、ドナー動物に由来する感染症に対して、その感染及び伝播を防止する目的から、併せて本指針を参照されたい。

１．３．４　その他の指針

薬事法及び遺伝子治療臨床研究に関する指針の他、遵守するべき指針等がある場合、当然のことながらそれらに従うこと。

１．３．５　個人情報の保護

異種移植に関係する者は、取り扱う際に知り得た移植患者に関する個人情報を漏らしてはならない。また、その職務を離れた後でも同様である。

１．４　指針の見直し

本指針は、科学技術の進歩、異種移植片等の取扱いに関する社会情勢の変化等を勘案して、必要に応じて適切な場で見直すことが必要である。

２　異種移植の実施及び審査の体制

２．１　異種移植チーム

２．１．１　異種移植チームの業務

総括責任者のもとで移植実施計画書を作成、遵守し、異種移植を実施すること。また、移植実施後の監視等を適切に実施すること。

２．１．２　異種移植チームの構成

異種移植を実施する場合、ドナー動物と移植患者の感染性病原体を検出できる十分な専門的知識と技術を有することが必要である。したがって、担当医のほか複数の専門家からなるチーム（以下「異種移植チーム」という。）によって行い、当該チームは、下記の条件を満たすこと。

（１）チームを総括する責任者（総括責任者）をおくこと。

（２）移植手術についての責任医師が含まれること。

（３）次に掲げる専門家が含まれること。

ａ　人畜共通感染症、微生物学を熟知した感染症専門家

ｂ　ドナー動物種の畜産学と感染症（特に人畜共通感染症）を熟知した獣医師

ｃ　院内疫学又は感染防止専門家

ｄ　臨床微生物検査の専門家

２．２　総括責任者

総括責任者は、次の業務を行うものとする。

（１）移植実施計画書を作成し、異種移植を実施する医療施設（以下「移植実施施設」という。）の長の了承を求めること。

（２）移植実施計画書の変更等について、移植実施施設の長の了承を求めること。

（３）異種移植チームを総括し、専門家に必要な指示を行うこと。

（４）移植実施施設の長に対し、必要な報告を行うこと。

２．３　移植実施施設の長

移植実施施設の長は、異種移植の実施について次の業務を行うものとする。

（１）異種移植を行うことの適否についての審議を行わせるため、移植実施施設に審査委員会を設置すること。

（２）総括責任者から異種移植の実施又は変更の了承を求められた際に、異種移植の実施について審査委員会に意見を求め、その意見に基づき、総括責任者に必要な指示を与え、移植実施計画書等に反映させ、実施の適否を判断すること。審査委員会が異種移植を実施することが適当でない旨の意見を提出した場合、実施を了承しないこと。

（３）異種移植の実施の適否の判断について、書面により、総括責任者に伝えること。
（４）総括責任者等から報告を受け、必要に応じ、総括責任者等に指示を与えるとともに、厚生労働大臣に対し、報告を行うこと。
（５）審査委員会の記録を含め必要な記録及び試料を適切に保管し、公衆衛生機関から求めがあった場合に、開示すること等の協力をすること。

２．４　審査委員会

２．４．１　審査委員会の業務

審査委員会では、移植実施施設の長から異種移植の実施について意見を求められた場合、倫理的観点のほか、移植患者及び移植患者と接触を持つ者との間での感染症への対策、移植患者とドナー動物との間での感染症への対策及びドナー動物の管理について審査を行い、意見を述べること。

２．４．２　審査委員会の設置

審査委員会は、移植実施施設の長が設置するもののほか、次に掲げる審査委員会で代えることができる。
（１）当該移植実施施設の長が他の医療機関の長と共同で設置した審査委員会
（２）民法（明治２９年法律第８９号）第３４条の規定により設立された法人が設置した審査委員会
（３）医療関係者により構成された学術団体が設置した審査委員会
（４）他の医療機関の長が設置した審査委員会（（１）に掲げるものを除く。）

２．４．３　審査委員会の構成

臨床試験等を審査する既存の審査委員会の要件に加え、以下に掲げる要件を満たさなければならない。
（１）移植患者及び移植患者と接触を持つ者との間での感染症への対策を審査するため、移植患者及び移植患者と濃厚な接触を持つ者（医療従事者、家族、友人、近隣の人々等）に対する感染の潜在的危険性を評価できる専門家を有していること。
（２）ドナー動物から移植患者への感染症への対策を審査するため、ウイルス学及び臨床検査診断学、疫学、危険度評価法を含むヒトと動物の感染症について熟知した専門家を有していること。
（３）ドナー動物を審査するため、ドナー動物のスクリーニングの頻度、検疫等の管理条件に関する疫学的事項を十分に評価できる専門家を有していること。
（４）異種移植チームに含まれる研究者は、委員として審査委員会に参画しないこ

と。

（５）委員会の活動の自由及び独立が保障されるよう適切な運営手続が定められていること。また、委員会の構成、組織及び運営並びに公開その他審査に必要な手続に関する規則が定められ、透明性が確保されていること。

２．５　移植実施施設

移植実施施設は、次に掲げる要件を満たさなければならない。

（１）移植実施施設は、ヒト及び動物に由来し、通常では存在しない病原体を分離同定する能力を保有する研究室と積極的な協力体制をとらなければならない。

（２）移植実施後も引き続き移植患者の管理、試料の保管・管理等が可能であること。

（３）移植実施機関は、実施する異種移植に関連する同種移植が存在する場合には、その経験、専門知識及び設備を有すること。

３　移植実施計画書の内容及び審査

３．１　移植実施計画書の内容

移植実施計画書には、以下の内容を含めること。

（１）ドナー動物集団・コロニーについての品質管理に関する事項

：参照 4.1、4.2、4.3、4.4

（２）ドナー動物個体の品質管理・スクリーニングに関する事項

：参照 4.1、4.2、4.3、4.5

（３）異種移植片の採取・調製に関する事項 : 参照 4.6

（４）異種移植片のスクリーニングに関する事項 : 参照 4.6

（５）移植患者のインフォームド・コンセントの方法・内容に関する事項 : 参照 3.3

（６）移植後の移植患者の監視・管理（モニタリング）に関する事項 : 参照 5.1

（７）移植患者の接触者への十分な説明に関する事項 : 参照 3.3 、5.2

（８）移植実施施設における感染対策に関する事項 : 参照 5.3

（９）ドナー動物と移植患者に関する記録・試料に関する事項 : 参照 4.7、5.4 他

３．２　移植実施計画書の審査

移植実施計画書は、異種移植チームのすべてのメンバーによる内部審査終了後、移植実施施設の長の了承を求め、審査委員会の審査を受けなければならない。

３．３　インフォームド・コンセントの方法及び内容

３．３．１　インフォームド・コンセントの方法

異種移植の実施にあたっては、予測される医療上の利益や危険性、移植患者の医学的記録や管理、個人情報の保護等について、ヘルシンキ宣言（2000 年 10 月エジンバラ修正）及び本指針の趣旨を踏まえ、次項に示した内容を含めて、移植患者に文書を用いた適切な説明を行い、移植実施及び関連する事項について文書による同意を受けること。

３．３．２　インフォームド・コンセントの内容

移植患者に対する説明事項のうち、異種動物由来感染症に関する事項として、少なくとも以下の事項を含めること。

（１）ドナー動物に由来することが判明している病原体による感染の可能性。

（２）異種動物由来の未知の病原体の感染の可能性。その危険性が未知であること、どんな時期に発症するか、また、どんな病状を示すか予測できないこと。

（３）異種動物由来病原体は、移植患者に接触する家族や性的交渉相手等体液に接触する可能性のある者に感染する可能性が否定できないこと。

（４）（３）に示す接触者への病原体の感染は、例えば、性的交渉時には体液に対

するバリアーとなる用具を使用すれば危険性が低下すること、乳幼児、妊婦、高齢者、慢性疾患患者及び免疫抑制状態にある者には危険性が増すこと等の感染の伝播の防止に関すること。

（５）異種動物由来病原体に感染する可能性について、移植患者は、その接触者に十分に説明する責任があること。

接触者への説明内容には、以下の事項を含めること。なお、移植実施施設は、移植患者が接触者に説明する際に用いるための説明資料を作成すること。

ａ　異種動物由来病原体に感染する危険性が不明であること。

ｂ　ヒトからヒトへの感染性病原体を感染させる可能性のある行為（例えば、無防備な性的交渉、授乳、同じ注射針を用いての薬の使用等血液又は体液への接触を伴う行為）についての情報及びその危険性を最小限に抑える方法。

ｃ　移植患者又は接触者に原因不明の症状が見られた場合、移植実施施設の担当医に直ちに報告する必要があること。

（６）入院中の隔離の必要性（予想される隔離期間）と退院後の特別な注意点（食事、旅行等）。

（７）ドナー動物となった動物種と移植患者とが、互いに生物学的な危険因子となる可能性があり、その危険性を最小限にするため、退院後に注意が必要となること。[1]

（８）長期間、微生物学的監視を行う必要があるため、おそらくは一生の間、定期的に、及び必要に応じて組織や血清を採取して検査を行う必要があること。また、微生物学的監視を目的とする検査を含む移植実施後の診察のスケジュールはできる限り明確にしておかなければならないこと。異種移植チーム内で相談した上で、診察のスケジュールを決定し、担当医は予め移植患者に伝えること。

また、移植患者又は接触者に重篤又は原因不明の病気が現れたときは、直ちに移植実施施設の担当医に報告しなければならないこと。

（９）採取された試料及び医学的記録を移植実施後５０年間保管し、診療、研究及び感染症の原因究明の目的で使用すること。

（10）移植患者は、移植後全血、血清、血球、骨髄液、さい帯血、臓器、組織、乳汁、卵子、精子、その他身体のどの部分もヒトへの使用を目的として提供してはならない。

（11）将来、出産する場合は、受胎から発育期間、出産及び授乳の際に、子供に異種動物由来感染症が生じることを否定できないこと。

---

[1] 例えば、ドナー動物となった動物種と移植患者が接触する場合には、異種移植片及び移植患者が、接触した動物種の感染性病原体に暴露される可能性が増大する。同時に、健康な当該動物にとっては、異種移植片を持つ移植患者が、動物に発病させるベクターになることがあり得る。

（12）長期間の健康管理のために、移植患者は、住所、電話番号等の変更があった場合、必ず移植実施施設の担当医に連絡すること。

（13）死後、剖検を実施し、臓器等が採取・保存され、研究及び感染症の原因究明の目的で使用されること。また、剖検を実施する必要性を、家族に伝えておくこと。

（14）すべての医学的記録は、関係する公衆衛生機関（厚生労働省、国立感染症研究所、保健所、関係する医療・研究機関）に開示する必要があること。ただし、移植患者のプライバシーは最大限守られること。

（15）異種移植片が拒絶又は摘出された場合であっても、上記のすべての項目が適用されること。

４　ドナー動物

異種移植を行い、免疫抑制状態にある患者では、既知の人畜共通病原体だけでなく、動物の体内に常在する微生物や共生生物がヒトに病気を起こす可能性がある。従って、移植に用いられる場合、異種移植片の病原体の検査を徹底的に行うべきであるが、異種移植片そのものに徹底的な検査を行うことは技術的に困難であることから、以下に示す事項を実施することにより、感染性病原体が移植患者に感染する危険性を最小限に抑え、公衆衛生上の感染症の発生防止につなげることが必要である。

４．１　ドナー動物の条件

４．１．１　原則

異種移植片は、閉鎖環境で繁殖・飼育された由来が明確な動物から得られたものでなければならない。

動物は、ドナー動物又は移植患者に感染する危険性のある感染性病原体をできる限り有しない閉鎖系の集団又はコロニーから得なければならない。

ただし、閉鎖系のよく管理された環境で飼育された集団又はコロニーであっても、予定する異種移植手術に適した状態であることが確認できた個体のみを使用しなければならない。

４．１．２　動物種の選択

動物種の選択にあたっては、内在性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。

４．１．３　留意事項

上記の観点から、下記の事項に留意すること。

（１）野生又は野外で生活していた動物は、ドナー動物としてはならない。

（２）輸入動物又はその一代目の子孫については、その動物が国内で入手不可能な種又は系である場合に、ドナー動物とすることができる。なお、輸入動物の使用については、ドナーとしての特性が当該動物飼育施設により証明されている場合に限る。

（３）プリオン病（例えば、伝達性海綿状脳症）が報告されている種をドナー動物とする場合は、脳神経系疾患がないことが証明され、食餌源もよく管理された閉鎖集団から入手したものでなければならない。また、そのような種の動物については、プリオン病の発生が認められた国又は発生の危険性の高い国を原産国とする動物の細胞、組織又は臓器を異種移植片としてはならない。

（４）屠畜場の動物は、一般に、閉鎖系で飼育されておらず、また、健康管理記録

を得られないこと等から、屠畜場から得た動物の生きた細胞、組織又は臓器は、異種移植に用いてはならない。

（５）ヒト以外の霊長類をドナー動物とすることは、現在のところ、微生物学的特性に不確実な点があることから適切でない。

（６）開放的な管理（例えば、柵内での放し飼い）を受けていた動物は、節足動物や他の生物と偶発的に接触することにより感染性病原体に感染している可能性があることから、ドナー動物としてはならない。

（７）ワクチン接種を受けたことのある動物個体は、抗体検査等の微生物学的監視を混乱させる可能性があるため、ドナー動物としてはならない。また、ワクチン接種は、集団又はコロニーの品質管理が適切でなかった場合に必要となる物であることから、そのような集団等に由来する動物個体をドナー動物とすることは、望ましくないためである。

（８）帝王切開により摘出され、アイソレーター内で飼育した外来性の病原体に対する無菌状態を保たれた動物個体（無菌動物）、又はそのような動物を基に閉鎖環境で繁殖を継続されたコロニーの動物個体（ＳＰＦ動物）の作出と維持管理技術が確立された動物種については、無菌動物又はＳＰＦ動物を用いること。

４．２　動物飼育施設

４．２．１　動物飼育施設の要件

ドナー動物を飼育する施設（以下「動物飼育施設」という。）は、次に掲げる要件を満たさなければならない。

（１）当該動物飼育施設は、「動物の保護及び管理に関する法律（昭和 48 年法律第 105 号）」を遵守し、「実験動物の飼養及び保管等に関する基準（昭和 55 年総理府告示第６号）」に準拠すること。

（２）当該動物飼育施設は、該当する異種移植チームの適切なメンバーによる監査委員会（以下「監査委員会」という。）の査察を受けること。

（３）当該動物飼育施設は、標準操作手順書、書式化された動物の健康管理簿及び微生物学的監視システムを有すること。

（４）当該動物飼育施設は、当該動物種の感染症を熟知した獣医師をスタッフに有し、微生物検査室と積極的な協力体制を維持すること。

４．２．２　標準操作手順書

（１）動物を飼育する施設の標準作業手順には、次に掲げる事項について十分に記述されていなければならない。

ａ　動物の導入基準

内部で出産した場合を除いて、育種コロニーに導入するすべての動物は、あらかじめ定めた検疫室に、一定期間隔離しなければならない。適切な動物の育種生殖の点からは、人工授精、胚移植、早期離乳、子宮切開又は子宮摘出，養親などの処置を行うことで感染性病原体の感染を最小限に抑えることができる。

b　疾病及び微生物学的監視の基準

微生物学的監視については、４．３、４．４及び４．５を参照し、適切な方法を採らなければならない。

c　罹患動物の隔離と排除の基準

d　施設入域者の健康診断と微生物学的監視の基準

e　施設の入退時の管理法

f　施設の清掃方法

g　飼料、水、用具及び医薬品等の出所と供給について

医薬品や他の添加物を含めたすべての餌成分はドナー動物の少なくとも 1 世代前から記載されていなければならない。低温殺菌した乳は使用してもよい。プリオン関連疾患や遅発性のウイルス感染の防止及び他の感染性病原体の感染の予防に重要であることから、餌中に動物性物質（低温殺菌された乳を除く。）が使用されていないことの記載が特に必要である。プリオン感染は臨床的な潜伏期間が長く、発症すると重症となり、現在の検査法では早期の検出が難しいことなどから、その危険因子を除去することが重要である。

h　節足動物や他の生物の駆除法

i　動物の輸送に当たっての配慮

個々のドナー動物の最終スクリーニングと品質管理や異種移植片の採取・調製を行う間の施設内での動物の輸送は、連続的に一匹ずつ輸送するよりも、各段階でバッチごと又は全動物まとめて行うほうが、感染性病原体と接触する可能性を少なくすることができる。動物の１バッチを輸送した後は、動物飼育施設の検疫区域及び異種移植片調製区域は、次の動物バッチを受け入れる前に洗浄し、消毒する。

j　死体の処置

k　供給したドナー動物の記録方法

移植に供する各動物、異種移植片とした細胞、組織又は臓器の種類、量及び送り先の移植実施施設名を明記したドナー動物供給記録システムを維持しなければならない。

l　保管する試料の範囲及びその保管方法

m　保存する記録及びその保存方法

次に掲げる記録を保存し、これらの記録に含まれる情報を容易、正確、迅

速に照合するために、各情報がリンクされるような動物の番号付け等による個体識別法を施行しなければならない。

（ａ）供給した動物の誕生以来の健康管理記録

（ｂ）動物集団の健康管理記録（餌の記録を含む。）

（ｃ）動物から異種移植片を採取・調製又は輸送するに際して行った標準作業手順の記録

（２）動物飼育施設が業務を取り止める場合は、（１）ｌ及びmに規定する試料及び動物健康管理記録を、それぞれの移植実施施設又は保存業務を引き継ぐ施設に移管すること。

４．３　ドナースクリーニングの考え方

ドナー動物の母集団、個々のドナー動物及び異種移植片における既知の感染性病原体に対するスクリーニングについては、次に掲げる要件又はこれと同等以上の要件を満たす方法を採ること。

４．３．１　開発における非臨床試験の実施

異種移植片を用いた臨床治療法を開発する際には非臨床試験を行わなければならない。非臨床試験では、異種移植片内の微生物の同定は、そのドナー動物種に特異的に行わなければならない。また同定された微生物がヒトを発病させる可能性があるかどうかを検討しなければならない。ドナー動物種の細胞、組織又は臓器に存在する内在性レトロウイルスや持続性ウイルス感染のヒトへの病原性の解明は特に重要である。これらの非臨床試験によって臨床使用に向けた異種移植片の品質管理のための適切なスクリーニング検査法を定めなければならない。

なお、ブタについて、スクリーニング検査法を定める際に現時点で考慮しなければならない病原体を別添１に掲げるので、参照すること。ただし、検査を省略する場合は、省略できる科学的な根拠に基づかなければならない。

４．３．２　検査法の見直し

異種移植チームは、スクリーニング方法の適切さに対して責任を有することから、動物集団又はコロニー、個々のドナー動物及び異種移植片における既知の感染性病原体の検査法は、ドナー動物種と臨床での使用法に合わせて確立され、感染症の知識の進歩にあわせて随時更新しなければならない。

４．３．３　採用前の検査方法の評価

動物集団又はコロニー、個々のドナー動物及び異種移植片の感染性病原体検出のためのすべての検査法は、採用に当たってその感度、特異性及び精度について

十分に実証されていなければならない。開発途上の検査法については、スクリーニングの補助として行い、結果を評価しなければならない。

４．３．４　具体的な検査方法

非臨床試験では、異種移植片からの試料をヒト末梢血単核球を含めた一連の適切なウイルス等を検出できる指標細胞との共培養試験を行い、内在性レトロウイルスや、他のヒトに感染する可能性のある異種動物由来ウイルスの増殖と検出を試みなければならない。共培養における一連の指標細胞の選択は、異種移植片とその臨床使用法に基づいて決定されなければならない。

例えば、ヒトの中枢神経系に関連した異種移植の場合、神経向性ウイルスを検出するために、異種移植片から採取した試料と当該ウイルスを増殖させる可能性の高い細胞株とを共培養すること、また無作為継代培養、細胞障害性や病巣形成の観察､逆転写酵素活性測定及び電子顕微鏡観察などが適切な方法と考えられる。そのような培養に加え、免疫学的あるいは遺伝子工学的手法（酵素抗体法、免疫蛍光抗体法、サザンブロット法、ポリメラーゼチェーン反応（PCR）法、RT-PCR法等)、又は近縁種を用いた生体内（in vivo）での培養技術などが有効である。潜在性ウイルスの検出は、化学物質又は放射線を用いて活性化すると容易になることがある。また、可能性のある細菌の検出には、確立したPCRプライマーが使用可能であり、異種移植片のスクリーニングに用いることができる。

４．４　集団又はコロニーの品質管理

４．４．１　品質管理における基本的要素

異種移植に用いるドナー動物源としての集団又はコロニーの品質管理のために推奨される基本的要素は次のとおりである。

（１）集団又はコロニーが閉鎖系であること

（２）感染性病原体についての適切な微生物学的監視プログラムがあること。

集団又はコロニーの健康維持と微生物学的監視プログラムは、その特殊目的に見合ったものである必要があり、動物飼育施設の標準作業手順に明記されなければならない。これらの手順は監査委員会又はそれに相当する委員会により承認されなければならない。集団又はコロニー及び移植用に供給される個々の動物の健康管理記録は動物飼育施設において移植実施後５０年間保存しなければならない。

４．４．２　記録する管理内容等

動物飼育施設では、採血、生検等の非経口的処置を行う場合には、滅菌済み器具を用いて無菌的に行う等標準的な方法を用いた獣医学的管理（例えば、寄生虫

の駆除）に基づいて、集団又はコロニーの健康管理を実施し、健康管理記録として記録すること。また、集団又はコロニーの健康に影響を及ぼす可能性のある事象も、併せて記録する（例えば、施設の環境維持装置の破損、病気の発生、動物の突然死）こと。特に、スクリーニングにおける血清反応の検査結果の解釈に必要であるため、スクリーニング検査計画は詳細に記載する。

４．４．３　病原体の検査の計画

標準的な獣医学的管理に加えて、集団又はコロニーについては臨床的に症状を示さない感染性病原体の進入を監視すること。標準作業手順書には感染性病原体の検出に用いる身体所見並びに臨床検査の種類及びスケジュールを含む監視計画について記載しなければならない。

４．４．４　検査する感染症等

集団又はコロニーに対して実施する検査は、国内に生息する同じ種の飼育動物に存在が確認されている人畜共通感染症を重視すること。ただし、国内では見られないか、又は野生で生活している動物にのみ認められる病原体については、繁殖元の検査や集団又はコロニーの閉鎖系の維持が十分になされていれば、個々のドナー動物について広範囲にわたる検査の必要性は少ない。集団又はコロニーの地理的な由来は、当該集団又はコロニーに存在する病原体の可能性を考察する上で有効な情報である。ドナー動物の発祥地や飼育地で流行している地域固有の感染性病原体についても十分な知識をもった獣医師と相談することが必要である。

検査に関する留意事項は、次のとおりである。

（１）微生物学的監視プログラムの一環として、集団又はコロニーから無作為抽出した動物から定期的に血清試料を採取しなければならない。これらの試料はその種で問題となる感染性病原体及び疫学的暴露の可能性がある病原体について検査されなければならない。個々の動物において臨床的な兆候が見られたときは、更に血清学的検査又は病原体分離培養検査を行わなければならない。集団の中で一匹だけの動物が感染した場合であっても、残りの動物について包括的な臨床的、疫学的調査が必要である。

集団あるいはコロニー、個々のドナー動物、移植患者又はその接触者に、不測の病態が見られた場合の検査に備え、血清試料は、動物飼育施設において移植実施後５０年間保管する。

（２）急性感染症を引き起こす病原体が検出された場合、その動物を集団又はコロニーから排除し、検査するとともに、集団又はコロニーに対しては、当該病原体の潜伏期を越える期間にわたって、当該動物の母集団における感染の有無を監視する微生物学的監視体制をとらなければならない。

（３）胎児死産又は流産を含むすべての原因不明又は不明確な動物の死については、解剖の上、十分に検査し感染に起因するか否かを評価し、記録しなければならない。

（４）モニタリングのため、集団又はコロニーの一部の動物を死亡するまで飼育しなければならない。当該動物を生涯観察することにより、臨床症状が現れにくく、潜伏感染する又は発症が遅延するプリオン病のような疾患を検出できる可能性を増すことができる。

４．５　動物個体の品質管理及びスクリーニング

個々のドナー動物の品質管理のため、健康管理記録には、品種、由来、医薬品使用歴を含めることが必要である。検疫期間中、ドナー動物には、異種移植片の臨床での適用に影響を及ぼし得るすべての感染性病原体についてスクリーニング検査を実施しなければならない。具体的には以下の事項を遵守すること。

４．５．１　検疫期間

個々のドナー動物は異種移植片採取前に、少なくとも３週間の検疫期間を設けなければならない。ドナー動物が集団又はコロニーから輸送される直前に暴露した感染性病原体による急性疾患は、この間に発症すると思われるためである。この検疫期間は、ドナー動物の母集団又はコロニーの特性や微生物学的監視状態、臨床上の緊急性を考慮して適宜変更すること。検疫期間が短縮された場合、その理由を書面で明記し、感染の危険性が増加し得ることをインフォームド・コンセントの文書に明記しなければならない。

検疫期間における留意事項は以下の通りである。

（１）検疫期間中にドナー動物候補には感染性病原体（細菌、真菌、寄生虫、ウイルス）の有無を確認するため、獣医師等により血清学的検査、病原体分離培養検査、血球数、末血スメア、便の寄生虫検査を行わなければならない。ウイルス性病原体で人畜共通と認知されてはいないが、ヒトやヒト以外の霊長類の細胞に生体内（in vivo）や共培養（in vitro）で感染することが報告されているものについては、十分に考慮すること。遺伝子組み換え（recombination）若しくは相補（complementation）により、又はエンベロープが異なるタイプの細胞に感染するウイルスのものと置き換わることにより、ウイルスの細胞指向性が変化すること（pseudotyping）が認められるものには特に注意しなければならない。これらの検査はなるべく移植に近い時期に実施するのが望ましいが、少なくとも臨床使用の前に結果が判明していなければならない。

（２）急性感染症を引き起こす病原体が検出された場合、その動物をドナー動物としてはならない。当該動物が由来する集団又はコロニーに対しては、当該病原

体の潜伏期を越える期間の検疫を実施し、当該動物の母集団における感染の有無を監視する微生物学的監視体制をとらなければならない。

（３）最初のスクリーニングと品質評価が完了してから３カ月以上の期間が経った場合（例えば、計画した異種移植片が使われなかった時又は同一動物から２番目の異種移植片を得る時）、又は動物が検疫後、異種移植片を採取するまでの間に非検疫動物と接触した場合は、再度ドナー動物候補のスクリーニングが実施されなければならない。

（４）ドナー動物を輸送することによって、閉鎖コロニーで確保された無感染状態が損なわれる恐れがある。ドナー動物を微生物学的に隔離するために、輸送状況に細心の注意を払い、輸送中の病原体への暴露を最小にとどめること。ドナー動物が到着した後、長期間の検疫（最低３週間とする。適当な根拠がある場合には、短縮してもよい。）と厳密なスクリーニングを行うこと。異種移植片は、動物飼育施設で採取・調製され、移植に用いる形で輸送することを推奨する。

４．５．２　異種移植片の無菌性の確保

調製されたすべての異種移植片は、可能な限り無菌状態でなければならない。潜伏期間中の微生物（ウイルス等）が同定されたドナー動物の使用は避けること。ただし、微生物が気道や消化管など解剖学的に特定の場所で検出された場合であっても、異種移植片にその病原体が存在しないことが確認されていれば、その動物の使用を中止する必要はない。

４．５．３　記録の閲覧及び保存

個々のドナー動物及びその集団又はコロニーの健康管理記録は、監査委員会が閲覧可能でなければならない。個々のドナー動物の健康管理記録と、集団又はコロニーの健康管理記録は、正確に相互照会ができるようにすること。それらの記録は、候補動物の選出や、異種移植片の採取・調製前に閲覧できるようにし、また、過去にさかのぼって検索できるように移植実施後５０年間保存すること。個々のドナー動物の記録のコピーは、異種移植片に添付され、移植患者の移植実施後５０年間保存する医学的記録の一部として保存されなければならない。

４．５．４　異種移植片を摘出した後に病原体が検出された場合の対応

動物飼育施設は、異種移植片を供給した後に供給源の動物個体又はその母集団に感染性病原体が同定された場合（例えば、モニタリング用動物に遅発性のプリオン病が発症したような場合）、移植実施施設の長に直ちにその旨を通知しなければならない。

４．６　異種移植片の採取・調製及びスクリーニング

４．６．１　採取・調製を実施する区域

異種移植片の採取と調製は汚染を最小限に抑えるため無菌条件下で行わなければならず、そのための適切な措置を講ずること。例えば、作業に必要な施設又は設備を設け、これらの作業区域は、施設内の他の作業区域と区分されていること。

また、取り違えや細菌、真菌、ウイルス等の感染の危険性を減少させるために、複数のドナー動物からの異種移植片を同一室内で同時期に取り扱う行為、交叉汚染を引き起こす危険性のある保管方法を採らないこと。

４．６．２　スクリーニングの実施等

異種移植片についは、機能を損なわない範囲で可能な限り生検を実施し、移植前に感染症に関する適切なスクリーニング検査と組織学的検査を行い、その結果を記録しておくこと。すべての検査結果は異種移植片の臨床使用前に動物飼育施設の責任者によって確認されなければならない。

４．６．３　標準操作手順書の作成

採取・調製及びスクリーニング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。採取・調製操作及びスクリーニングの精度管理を確認するため、あらかじめ予備的操作等により評価しておくこと。

４．６．４　異種移植片の移植前の一時的な保管

異種移植片を移植前培養により、一時的に保管する場合、ウイルスやマイコプラズマの同定を含むスクリーニング検査により、無菌状態が維持されていることを確認しなければならない。異種移植片に病原体が混入したことが疑われ、疑いを否定できない場合には、その異種移植片を移植に使用しないこと。

４．６．５　異種移植片を採取した後のドナー動物

異種移植片を採取した動物については、肉眼的および顕微鏡的な病理検査、微生物検査を含む全身剖検を行うこと。異種移植片がドナー動物を生存させたまま得られた場合、その動物の健康状態を終生監視しなければならない。安楽死を含めその動物の死亡時には、異種移植片の採取・調製から死亡するまでの期間にかかわらず、全身剖検を行うこと。剖検の結果は、当該動物の一生涯の健康管理記録に記入し、移植実施後５０年間保存しなければならない。剖検の所見で、移植患者の健康に関連があると思われる感染があった場合（例えば、プリオン病の所見）、その動物に由来する異種移植片を提供したすべての移植実施施設の長に直

ちに報告すること。

４．７　ドナー動物の記録及び試料

ドナー動物の健康管理記録（特に、検査に関する記録）と試料は異種動物由来感染症発症時の公衆衛生学的調査と微生物学的監視のために必須であり、次に掲げる事項を遵守し、移植患者の医学的記録とドナー動物の健康管理記録及び保管試料は、迅速かつ正確に照合できるよう、系統的に保管しなければならない。

４．７．１　保管の責任者

記録と試料の保管は、動物飼育施設の責任で行い、管理及びその取扱いの責任者について、移植実施計画書に明記すること。施設の廃止等により保管場所を変更さざるを得ない場合には、移植実施施設の長の了承を求めた上で、新たな保管の責任者を決定し、引き続き適切に保管するよう措置すること。

４．７．２　記録の保存

供給源の集団又はコロニーの健康管理記録、個々のドナー動物の健康管理記録、異種移植片のスクリーニング記録は、移植実施後５０年間保存しなければならない。

個々のドナー動物に関する健康管理記録の要旨及び異種移植片のスクリーニング記録のコピーは、移植患者の医学的記録の一部として移植実施施設で保存すること。

４．７．３　試料の保管

過去にさかのぼって公衆衛生学的調査検討をするために、異種移植片の採取・調製時に採取したドナー動物の試料は、移植実施後５０年間保管しなければならない。保管されたドナー動物の試料はいつでも取り出すことが可能で、ドナー動物の健康管理記録及び移植患者の医学的記録との照合が容易でなければならない。

４．７．４　保管する試料

各ドナー動物の血清と血漿については、少なくとも１本あたり 0.5 cc として５本ずつのサンプルをそれぞれ保管すること。白血球については、1×10^7 細胞程度を少なくとも３サンプルを凍結し、保管しておくこと。可能なら白血球から DNA と RNA を抽出し、分注し、保管する。更に、主要臓器（例えば、脾、肝、骨髄、中枢神経系）のパラフィン包埋、ホルマリン固定又は凍結固定した組織試料を、異種移植片の採取・調製時にドナー動物から作製しておくこと。

４．８　その他の基準

上記の事項に加え、施設の構造設備や品質管理等については、「薬局等構造設備規則（昭和３６年厚生省令第２号）」、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則（平成１１年厚生省令第１６号）」及び「医療用具の製造管理及び品質管理規則（平成７年厚生省令第４０号）」を参考とすること。

５　移植後の感染対策

５．１　移植患者

５．１．１　移植患者の微生物学的監視

移植患者の移植後の微生物学的監視は、異種動物由来感染性病原体の一般への伝播及び遺伝子を介した伝播を監視する上で重要である。この微生物学的監視の実行と記録作製は移植実施施設の長の責務であり、移植患者の一生涯にわたって続けられなければならない。以下に、適切な監視方法を述べる。

（１）異種動物由来感染症に関連する可能性のある病原体について、移植後、定期的に調べること。

（２）異種動物由来感染症について過去にさかのぼって検査できるよう、移植の内容に応じて、その種類と量を検討し、必要な検査試料を採取し、保管すること。これらの検査試料は公衆衛生学的調査のために用いられることを明確にしておくこと。

一般的には、血清、血漿、末梢血単核球を採取、保管する。少なくともクエン酸又は EDTA で凝固阻止した血漿について１本あたり 0.5 cc として３から５本を、以下に示す時期に採取し保管する。また、生きた白血球（1×10^7 細胞程度）を少なくとも２サンプル凍結し、保管する。さらに、白血球（1×10^7 細胞程度）から抽出した DNA 及び RNA を分注し、保管する。採取された異種移植片の組織試料（例えば、異種移植片の拒絶後又は移植患者の死亡時）も保管する。

ａ　移植前１カ月おきに２回。これが無理な場合には、できるだけ時期をずらして採取する。

ｂ　移植直後及び１カ月、６カ月後

ｃ　移植１年後及び２年後

ｄ　その後の試料は移植患者が生存する限り５年毎に採取する。特に必要な場合には、移植実施計画書に基づいて、又は移植患者の医学的経過により、さらに頻繁な採取を行うこと。

（３）移植患者が死亡した時は、少なくとも、急速冷凍固定試料、パラフィン包埋用試料、電子顕微鏡用試料等として剖検時に異種移植片から採取し、また、死因となった臨床症状に関連したすべての主要臓器の試料も採取する。これらの試料は、公衆衛生学的調査のために移植実施後５０年間保管する。採取する臓器等については、死因に応じて異種移植チームにおいて決定すること。

（４）移植実施施設の長は、記録や試料を継続的に正確に保管する責任を負うことから、長期間の保管を確実にするように、適切な装置（例えば、監視警報装置付き冷凍庫の使用、別個の冷凍庫に標本を分割して保管する。）を用いて保管し、移植患者の医学的記録及び供給したドナー動物のデータと迅速に検索、照合できるようにすること。

（５）非臨床試験等により移植実施前及び移植実施後に、異種移植片に異種動物由来病原体の存在が判明した時又はそれが疑われた時には、移植患者に、微生物学的監視プログラムに沿って臨床検査を実施しなければならない。この検査の目的は、一般へ感染が伝播する前に移植患者に潜伏している感染を検出することである。移植した組織中に存在することが判明した異種動物由来病原体の検索を、移植患者の血清、末梢単核球又は組織について移植後定期的に行わなければならない。微生物学的監視は、術直後にはより頻回（例えば術後２、４、６週間目）に行う必要があるが、その後臨床症状が認められなければ頻度を減らすことができる。未知の病原体を検出するための遺伝子の検出も有用である。臨床症状がなくても持続性潜伏性感染を起こすウイルス（例えば、ヘルペスウイルス、レトロウイルス）を検出するための検査も実施しなければならない。対象とする異種動物由来ウイルスと同等のウイルスがヒトにも存在する場合、両者を区別する検査法を採用しなければならない。移植患者の免疫抑制状態によっては血清学的検査が信頼できないこともあり、細胞との共培養法に適切な検査法と組合せて実施することも考慮する。移植実施に際して計画した検査法の感度、特異性及び精度は、予め評価し、移植実施計画書に記載しておくこと。

（６）臨床症状から予想される異種動物由来感染への対策のために、保管された試料を検査する際は、公衆衛生学的重要性を評価するための疫学調査を併せて実施すること。

（７）何らかの理由により、移植実施施設において、移植患者の定期的な検査ができなくなる場合には、別の医療施設において実施するよう措置すること。なお、引き継ぐ医療施設は、検査及び試料の保存、施設内の感染対策等移植後の感染対策について移植実施施設と同等の対応を実施できる施設でなければならない。

５．２　移植患者の接触者

３．３．２（５）に掲げたとおり、移植患者は、その接触者に対して感染症についての十分な説明を実施すること。移植実施施設においては、その説明に適切に協力すること。

５．３　移植実施施設における感染対策

５．３．１　感染対策実施法

（１）適切な手洗い、バリアーによる予防、針及び他の鋭利な器具の使用と廃棄時の注意などを含む標準的感染予防対策を医療従事者に徹底させること。

（２）予防的隔離（例えば、空気感染、飛沫、接触の遮断）については、移植実施施設の感染症専門医と異種移植チームの感染症専門家の判断に基づいて行うこ

と。入院中の予防的隔離の内容は、異種移植の種類、免疫抑制の程度、移植患者の臨床状態等により異なるものであることから、感染防止対策については移植実施前に検討し、さらに患者の病状の変化、退院並びに再入院又は感染症の確定診断があったときに再検討されなければならない。予防的隔離は、疑われる異種動物由来感染症が判明し完治するまで、又は疑いがなくなるまで続けること。

（３）異種移植チームは、医療器具の使用法と消毒又は殺菌法及び感染性廃棄物の処分について、異種移植の特性を十分に勘案した手順書を作成し、守らなければならない。

５．３．２　急性感染出現時の手順

流行性の急性ウイルス感染において、病原体が分離同定されることは一般に多くはない。移植患者には、これらのウイルス感染とともに、同種移植での移植患者によく見られる感染症と同じ危険性もある。このことに鑑み、標準的な診断法によって移植患者の病態の明らかな原因が判らない場合には、体液及び組織試料の検査をさらに厳密に行うこと。移植実施施設の感染症専門医は、下記事項に留意の上、異種移植チーム及び疫学の専門家、獣医師、臨床微生物学者等協議して、診断及び適切な感染防御に務めること。

（１）免疫抑制を受けている移植患者では、抗体を検出する血清学的診断法では感染症を同定できないことがある。この場合、共培養検査、遺伝子検出法等の他の技術を用いることにより疾患を診断できる可能性がある。従って、移植実施施設には、培養（in vitro）及び生体内（in vivo)、生体外（ex vivo）の方法でウイルス性病原体を検出できる設備がなければならない。未知の異種動物由来病原体の検出法については、医学と獣医学の両方における感染症専門家、未知の感染性病原体検査の専門家、ウイルスに関する生物学的安全性の専門家などと協議して行われなければならない。

（２）移植患者に、異種動物由来感染症、同種移植で予期できない感染症又は公衆衛生学的に問題となり得ると思われる感染症が疑われる時には、急性期と回復期の血清試料を感染症専門医又は院内疫学専門家の判断に基づいて保管すること。これにより、過去にさかのぼった研究が可能となり、臨床症状の原因を診断できるようになる。

（３）（２）の場合には、総括責任者は、移植実施施設の長へ報告すること。

５．３．３　医療従事者

異種移植に伴う危険性の教育と医療従事者における感染の微生物学的監視を実施するための健康管理計画をつくる必要がある。労働安全衛生法又は国家公務員

法に基づく人事院規則１０－４（職員の保健及び安全保持）に準拠し、動物飼育施設、動物病院又は屠畜施設において実施されている安全管理基準と同等の管理を行った場合、移植前に動物の組織や臓器を取り扱う医療従事者における感染の危険性は、前者の危険性を上回ることはないと思われる。しかし、移植後に移植患者を直接的又は間接的に診療又は看護する医療従事者への危険性は推測できない。就労内容の制限や免疫力の低下した従業員の配属は施設の長の責任で決定しなければならない。健康管理計画には次のことを含まなければならない。

（１）医療従事者の教育

すべての移植実施施設は、各業務に見合った適切な職員用の教材を作成すること。

これらの教材には、異種移植の過程とその過程に関連する既知及び未知の感染の危険性について明記すること。移植患者と医療従事者の間に起こりうる人畜共通病原体及び院内感染病原体への暴露と伝播を最小限に抑えるために、感染の危険性が最も高いと考えられる医療活動の手法については、特に強調しておくこと。標準的予防対策に従うことについても記載すること。個人的なバリアー用具（例えば、手袋、ガウン、マスク等）の使用、及び、たとえ手袋をしていたとしても移植患者との接触の前後での手洗いが重要であることについて詳細に述べておくこと。感染性病原体が一般大衆に感染する危険性についても記述すること。

（２）医療従事者の微生物学的監視

異種移植チームの医療従事者あるいは移植患者を診療又は看護する医療従事者、異種移植片や移植後の移植患者の生体試料を扱う検査室員等から対照血清（すなわち、異種移植片や移植患者と接する前のもの）を採取して保管しておくこと。

保管血清は、感染性病原体に暴露した時に採取された血清と比較するための対照に用いる。

（３）医療従事者の感染性病原体への暴露後の評価と管理

針刺し事故のような感染性病原体の感染の可能性にさらされた場合、当該医療従事者の病原体暴露記録を作成すること。

医療従事者には感染性病原体への暴露が発生した時には、異種移植チームの感染症専門家に直ちに報告するように指導すること。

記録には、日付、暴露の種類、関わった異種移植の過程、移植患者情報、暴露後にとった処置（例えば、カウンセリング、暴露後管理、追跡調査）、その後の経過等を明記すること。この記録は、医療従事者が職場を変えた場合、又はその施設が異種移植を中止した場合でも、移植実施後５０年間は保存しなければならない。

病原体に暴露した医療従事者には、予期せぬ病態が起きた際、医学的評価を求めるため、異種移植チームの感染症専門家に報告することを義務付け、適切な指導が受けられるようにしておくこと。報告を受けた場合は、異種移植チームにおいて検討し、適切な指導、管理を行うこと。

５．４　移植患者等の記録

５．４．１　記録の保存

移植実施施設の長は、次に掲げる記録を移植実施後５０年間保存し、管理すること。これらの記録は常時更新し、正確に相互照合ができるものでなければならない。系統的にデータを維持することは、有害事象が発生した際にその原因を疫学的に究明する上で役立つ。

（１）異種移植のすべての過程を記した異種移植記録

責任者、個々のドナー動物とその飼育、採取及び調製施設、移植の日付と方法、移植患者とその臨床経過の要旨、移植患者と接触のあった者、それぞれの異種移植手術に関与した医療従事者について記載すること。

（２）病原体暴露記録

院内において移植実施計画書に関連し、また異種動物由来感染の危険性のあるすべての暴露事象の日付と関わった人及び状況を記載すること。

（３）各移植患者の医学的記録

移植患者の医学的記録には、４．５．３に規定する個々のドナー動物の健康管理記録のコピーを併せて保存すること。

５．４．２　保存施設の変更

何らかの理由により、移植実施施設において、前項に掲げる記録の保存ができなくなる場合には、別の医療施設において実施するよう措置すること。なお、引き継ぐ医療施設は、記録の保存に関して移植実施施設と同等の対応を実施できる施設でなければならない。

６　公衆衛生上の管理

６．１　報告制度

６．１．１　実施についての報告

異種移植の実施により発生する可能性が否定できない既知及び未知の異種動物由来感染症に対する対応の在り方について、国際機関等により監視（サーベイランス）制度の必要性が唱えられていることを踏まえ、移植を実施した場合は、公衆衛生上の感染症拡大防衛のために必要な情報を国に報告することとする。

（１）報告責任者は、移植実施施設の長とする。

（２）報告は、移植の実施より７日以内に行うこと。

（３）報告先は、厚生労働省医政局研究開発振興課とする。

（４）報告内容

ａ　移植実施施設の名称、住所等連絡先及び異種移植チームの総括責任者の氏名

ｂ　移植患者の性別及び年齢

ｃ　移植に至らしめた疾患名、ドナー動物名及び移植した細胞、組織又は臓器の名称

ｄ　移植患者及びドナー動物の記録及び試料の保管場所の名称、住所等連絡先（変更があった場合は、その旨を速やかに報告すること。）

６．１．２　感染症発生時の報告

異種動物由来感染症、同種移植で予期できない感染症又は公衆衛生学的に問題となり得ると思われる感染症が疑われる時には、診断及び適切な感染防御に務めるとともに、速やかに６．１．１（３）と同じ部署に報告すること。

なお、同部署への報告のほか、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成１０年法律第１１４号）において求められている報告が必要な場合は、別途同法に従った報告を行うこと。

６．１．３　報告におけるプライバシーの保護

可能な限り移植患者のプライバシーの保護に留意すること。また、一般に危険が及ぶことを防ぐことに必要がない限り、報告された内容は、一般に公開されることはない。

６．２　試料等についての照会

各項目に定めた記録及び試料については、厚生労働省、保健所等が照会した際には、直ちに確認できるよう管理しておくこと。

〔別添１〕Onions D., Cooper DK., Yamanouchi K. et.al. An approach to the control of disease transmission in pig-to-human xenotransplantation. *Xenotransplantation* 7(2),143-55(2000)

ドナーブタからヒトへの感染の危険性が排除されるべき病原体リスト[注1，注2]
(下線部は ZOONOSIS)

〔ウイルス〕：
ブタパルボウイルス、ブタヘルペスウイルス、アフリカブタコレラウイルス、ブタポックスウイルス、ブタエンテロウイルス、ブタ水疱病ウイルス、ブタ水疱疹ウイルス、水疱性口炎ウイルス、ブタコレラウイルス、日本脳炎ウイルス、ブタ伝染性胃腸炎ウイルス、ブタインフルエンザウイルス、口蹄疫ウイルス、脳心筋炎ウイルス、狂犬病ウイルス、ブタアデノウイルス、アストロウイルス、ゲタウイルス、ブタ繁殖・呼吸障害症候群ウイルス、ブタ流行性下痢ウイルス、レオウイルス、ブタサイトメガロウイルス、ブタ血球凝集性脳脊髄炎、ブタ呼吸器型コロナウイルス、ブタルブラウイルス、カリシウイルス、ブタリンパ球向性ヘルペスウイルス、ブタＥ型肝炎ウイルス、メナングウイルス、ニパウイルス、ハンタウイルス、東部・西部ウマ脳炎ウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、ボルナウイルス、アボイウイルス、ポリオーマウイルス、ブタ内在性レトロウイルス
〔細菌〕：
エルシニア菌、気管支敗血症菌、クロストリジウム属、結核（ヒト型、ウシ型、鳥型菌）、サルモネラ菌、大腸菌、炭疽菌、ブタ丹毒菌、パスツレラ菌、ブタ赤痢菌、ヘモフィルス菌、ブドウ球菌、ブルセラ菌、ヘモパルトネラ、マイコプラズマ属、リステリア菌、アクチノバチルス菌、連鎖球菌、緑膿菌、ブタアクチノミセス、アクチノバチルス属、キャンピロバクター属、クラミジア、コクシエラ、ローソニア、レプトスピラ属、ブタエペロスロゾーン
〔真菌〕：
真菌類、トリコフィトン属他皮膚糸状菌
〔原虫〕：
トキソプラズマ、コクシジウム、パランチジウム、クリプトスポリジウム、サルコシスティス、パベシア、トリパノソーマ属、ブタ回虫、トキソカラ、エキノコッカス、紅色毛様線虫、蛭状鉤頭虫、肺虫、糞線虫、有鉤条虫、繊毛虫、毛様線虫、ブタ鞭虫、その他外部寄生虫
〔海外からの導入を含め、最も厳密にコントロールされているミニブタに残っている可能性がある微生物〕：
ブタサイトメガロウイルス、ブタガンマヘルペスウイルス、ブタサルコウイルス、ブタ内在性レトロウイルス１，２、ブタスピューマウイルス

注１　本リストは、ブタについてのスクリーニング検査法を定める際に現時点で考慮しなければならない病原体を掲げたものである。掲載されている病原体に関する検査については、科学的な

根拠がある場合には、その実施を省略することができる。

注２　本リストに掲載されている病原体について検討を行うことは、移植患者への安全確保に必要なことであると同時に、移植患者等に予期できない重大な感染症が発生した場合に重要な意味を持つと考えられる。特に、予期できない感染症に関しては、予めリストに掲げた病原体について検討、検査し、移植患者への感染の危険性を排除しておけば、発生した感染症が未知の感染症である可能性が高いという判断につながり、すなわち、公衆衛生上の適切な対応の決定を速やかに行うことに役立つものと考えられる。

平成１３年度厚生科学研究補助金（厚生科学特別研究事業）
異種移植の臨床研究の実施に関する安全性確保についての研究班　名簿

（敬称略）

井上　一知	京都大学再生医科学研究所生体医学応用部門教授
小澤　敬也	自治医科大学医学部内科学講座血液学部門教授
加藤　尚武	鳥取環境大学学長
金澤　一郎	東京大学大学院医学系研究科教授
倉田　　毅	国立感染症研究所副所長
清水　実嗣	独立行政法人動物衛生研究所所長
鈴木　盛一	国立小児病院小児医療研究センター 実験外科生体工学部部長
古川　博之	北海道大学医学部置換外科再生医学講座教授
丸山　英二	神戸大学大学院法学研究科教授
吉川　泰弘	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
吉倉　　廣	国立感染症研究所所長　（班長）

（オブザーバー）

野本亀久雄	九州大学名誉教授

○「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく 3T3J2 株及び 3T3NIH 株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針について

（平成 16 年 7 月 2 日）
（医政研発第 0702001 号）

（各都道府県衛生主管部（局）長あて厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）

ブタ等異種動物の細胞、組織又は臓器をヒトに移植するなど異種移植の実施等に関し、公衆衛生学的な観点から、移植患者等への異種動物由来感染症の感染及びその伝播の防止を目的として「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」（以下「異種移植指針」という。）が作成されたことを受け、平成 14 年 7 月 9 日医政研発第 0709001 号通知によって、関係者に対し異種移植指針の周知徹底を図り、十分な対策を実施するようお願いしているところです。

こうした中、平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業において、再生医療分野における異種移植指針の運用方法に関し、再検討が行われ、今般、別添のとおり「「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく 3T3J2 株及び 3T3NIH 株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針」が作成されました。

ついては、別添の内容をご理解の上、貴管下関係施設における異種移植の実施に伴うフィーダー細胞の取扱いや感染症発生時の対応等を適切に行うよう、貴管下関係者に対し周知徹底をよろしくお願い致します。

また、本指針は異種移植指針と同様に、異種移植そのものの有効性、倫理性等の確保及び移植患者に対する感染症一般の予防を目的とするものではないことから、臨床研究全般を対象にしている「臨床研究に関する倫理指針」（平成 15 年厚生労働省告示第 255 号）を踏まえ、移植患者の個人の尊厳及び人権を尊重しつつ異種移植を実施するよう、貴管下関係者に対し周知徹底を併せてお願い致します。

［別添］

「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく 3T3J2 株及び 3T3NIH 株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業

主任研究者　吉倉廣(国立感染症研究所所長)

「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく 3T3J2 株及び 3T3NIH 株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針

前書き

平成 13 年度厚生科学研究費厚生科学特別研究事業で策定された「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」(以下、「異種移植指針」という。)は、再生医療分野でフィーダー細胞として異種動物の細胞を使用する場合も適用範囲としているところである。同研究事業において平成 15 年度は中でも 3T3J2 株及び 3T3NIH 株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療を行う場合について、「異種移植指針」の適用条項について再検討を行い、それらの条項について必要な改正を行うべき検討を行った。本指針は、現場の利便を考え「異種移植指針」の適用条項について抜き出したものである。

また、本指針も異種移植そのものの有効性、倫理性等の確保及び移植患者における感染症一般の予防を目的とするものではないことは「異種移植指針」と同様である。そのため、臨床研究一般の指針である「臨床研究に関する倫理指針」(平成 15 年 7 月 30 日医政発 730009 号)を併せて用いることが重要である。

1. 総則

1. 1　目的

公衆衛生学的な観点から、異種移植に起因する未知の感染症に対して、感染及びその拡大を防止することを目的とする。

指針に示された方法以外の方法であって、公衆衛生上、指針に示された方法よりも感染症予防の観点から科学的に妥当なものがある場合には、その根拠を示した上で、その方法を採ることができる。

1. 2　定義

1. 2. 1　異種移植

(1)　本指針において、異種移植とは、次に掲げることをいう。

a　ヒト以外の動物に由来する生きた細胞、組織又は臓器をヒトに移植、埋め込み又は注入すること。

b　体外において、ヒト以外の動物に由来する生きた細胞、組織又は臓器に接触したヒトの体液、細胞、組織又は臓器をヒトに移植、埋め込み又は注入すること(接触には、共培養による間接的な接触を含む。)。

(2)　従って、動物由来のものであっても、それ自身が生きていない物、例えば、心臓弁、インスリン、血清アルブミン等の材料又は薬剤をヒトに使用することは、異種移植に含めない。

1．2．2　フィーダー細胞

ヒト由来の細胞を増殖させるために共培養される異種細胞をいう。

1．2．3　培養組織

ヒトに移植するため、ヒト由来の細胞をフィーダー細胞との混合培養により増殖させた組織をいう。

1．2．4　微生物学的監視

ドナー動物、移植患者及び医療従事者等に対して、血清学的検査等適切な方法を用いて、感染性病原体の感染の有無を継続的に調べることをいう。

1．2．5　医学的記録

移植患者についての、異種移植実施前後における健康状態及び微生物学的監視の結果を記録したものをいう。

1．2．6　マスターセル

実際のフィーダー細胞を作成するための元となる細胞をいう。

1．2．6　ワーキングセル

マスターセル由来の、実際にフィーダー細胞を培養するために使用される培養された細胞をいう。

1．3　基本原則

1．3．1　異種移植を実施する前提

ヒトの細胞、組織又は臓器を患者に移植する同種移植は、既に臨床の場で定着しているが、その需要に対して供給がはるかに少ない。そのような問題を背景に、異種移植についての研究が進展してきたところである。

しかし、異種移植については、フィーダー細胞に由来する病原体の移植患者への感染及び伝播による公衆衛生学的な危険性を、現在の医学では完全には排除し得ないおそれがあるため、サーベイランス等感染症対策を十分に行うことができることが実施の前提となる。

1．3．2　薬事法との関係

薬事法の対象となる場合には、これに従うこと。薬事法に規定されない部分等については、本指針を参照されたい。

1．3．3　その他の指針

薬事法及び遺伝子治療臨床研究に関する指針の他、遵守するべき指針等がある場合、当然のことながらそれらに従うこと。

1．3．4　個人情報の保護

異種移植に関係する者は、取り扱う際に知り得た移植患者に関する個人情報を漏らしてはならない。また、その職務を離れた後でも同様である。

1．4　指針の見直し

本指針は、科学技術の進歩、フィーダー細胞等の取扱いに関する社会情勢の変化等を勘案して、必要に応じて適切な場で見直すことが必要である。

2．培養組織

2．1　確認試験

培養組織にフィーダー細胞が存在するか否かの確認試験を実施すること。

2．2　試料の保存

培養組織の試料を30年間、冷凍保存すること。

3．インフォームド・コンセントの方法及び内容

3．1　インフォームド・コンセントの方法

異種移植の実施にあたっては、予測される医療上の利益や危険性、移植患者の医学的記録や管理、個人情報の保護等について、ヘルシンキ宣言(2000年10月エジンバラ修正)及び本指針の趣旨を踏まえ、次項に示した内容を含めて、移植患者に文書を用いた適切な説明を行い、移植実施及び関連する事項について文書による同意を受けること。

3．2　インフォームド・コンセントの内容

移植患者に対する説明事項のうち、異種動物由来感染症に関する事項として、少なくとも以下の事項を含めること。

(1)　フィーダー細胞に由来することが判明している病原体による感染の可能性。

(2)　現在まで報告が無いものの、フィーダー細胞由来の未知の病原体の感染の可能性を理論的には否定出来ず、その症状や発病時期についても予測出来ないこと。

(3)　上記病原体は、移植患者に接触する家族や性的交渉相手等体液に接触する可能性のある者に感染する可能性を完全には否定できないこと。

(4)　移植患者に異種動物由来の感染がもしも成立すれば、例えば、無防備な性的交渉、授乳、同じ注射針を用いての薬の使用等血液又は体液への接触を伴う行為により他の人に感染させる可能性があること。また、移植患者又は接触者に原因不明の症状が見られた場合、移植実施施設の担当医に直ちに報告する必要があること。

(5)　必要に応じて組織や血清を採取して検査を行う必要があること。

(6)　採取された試料及び医学的記録は移植実施後 30 年間保管し、診療、研究及び感染症の原因究明の目的での使用に備えること。

(7)　移植患者は、当該移植の感染症に関する公衆衛生上の安全性が確立する迄、移植後全血、血清、血球、骨髄液、さい帯血、臓器、組織、乳汁、卵子、精子、その他身体の部分についてヒトへの使用を目的として提供する場合は、感染のリスクについて医療従事者、被移植者等に伝えるとともに、その必要性と安全性について関係者と十分に検討した上でのみ提供し得ること。

(8)　将来、出産する場合は、受胎から発育期間、出産及び授乳の際に、子供に異種動物由来感染症が生じることを否定できないこと。

(9)　長期間の健康管理のために、移植患者は、住所、電話番号等の変更があった場合、必ず移植実施施設の担当医に連絡する必要があること。

(10)　移植による感染が疑われる場合、死後、剖検を実施し、臓器等が採取・保存され、研究及び感染症の原因究明の目的で使用されること。また、剖検を実施する必要性を、家族に伝えておくこと。

(11)　すべての医学的記録は、要請があった場合には関係する公衆衛生機関(厚生労働省、国立感染症研究所、保健所、関係する医療・研究機関)に開示する必要があること。ただし、移植患者のプライバシーは最大限守られること。

4. フィーダー細胞

4. 1　マスターセルの品質管理

各移植実施施設は、マスターセルについて別添 1 に掲げる品質管理を実施し、病原体に感染していないことを確認すること。

4. 2　ワーキングセルの品質管理

ワーキングセルについても、必要な検査を行うこと。

4. 3　継代培養

マスターセル及びワーキングセルの継代は最小限とし、細胞株の同一性を確認すること。

4．4　その他

その他、汚染等を防ぐための品質管理を厳重に行うこと。また、以上を全て研究計画書で規定すること。

5．移植患者

5．1　移植患者の微生物学的監視

一般に移植患者の移植後の微生物学的監視は、異種動物由来感染性病原体の一般への伝播及び遺伝子を介した伝播を監視する上で重要である。この微生物学的監視の実行と記録作製は移植実施施設の長の責務であり、移植患者の一生涯にわたって続けられなければならない。以下に、適切な監視方法を述べる。

(1)　共培養するフィーダー細胞又は培養組織にフィーダー細胞由来病原体の存在が判明した時又はそれが疑われた時には、移植した組織中に存在し得ることが判明した病原体の検索を、移植患者の血清、末梢単核球又は組織について移植後定期的に行わなければならない。微生物学的監視は、術直後にはより頻回(例えば術後 2、4、6 週間目)に行う必要があるが、その後臨床症状が認められなければ頻度を減らすことができる。対象とする異種動物由来ウイルスと同等のウイルスがヒトにも存在する場合、両者を区別する検査法を採用しなければならない。移植患者の免疫抑制状態によっては血清学的検査が信頼できないこともあり、共培養法など適切な検査法と組合せて実施することも考慮する。判定には、検査法の感度、特異性及び精度の考慮が必要である。

(2)　当該移植実施施設において、移植患者からの報告を受けることが可能な体制を整備しておくこと。報告を受ける体制の整備ができなくなる場合には、別の医療施設において実施するよう措置すること。なお、引き継ぐ医療施設は、検査及び試料の保存、施設内の感染対策等移植後の感染対策について移植実施施設と同等の対応を実施できる施設でなければならない。

5．2　移植患者等の記録

5．2．1　記録の保存

移植実施施設の長は、次に掲げる記録を移植実施後 30 年間保存し、管理すること。これらの記録は必要に応じ、正確に相互照合ができるものでなければならない。系統的にデータを維持することは、有害事象が発生した際にその原因を疫学的に究明する上で役立つ。

(1)　当該移植のすべての過程を記した移植記録

責任者、共培養に用いた細胞と共培養に関する記録、調製施設、移植の日付と方法、移植患者とその臨床経過の要旨、培養及び移植手術に関与した医療従事者について記載すること。

5. 2. 2　保存施設の変更

何らかの理由により、移植実施施設において、前項に掲げる記録の保存ができなくなる場合には、別の医療施設において実施するよう措置すること。なお、引き継ぐ医療施設は、記録の保存に関して移植実施施設と同等の対応を実施できる施設でなければならない。

6. 感染症発生時の報告

異種動物由来感染症、同種移植で予期できない感染症又は公衆衛生学的に問題となり得ると思われる感染症が疑われる時には、診断及び適切な感染防御に務めるとともに、速やかに厚生労働省医政局研究開発振興課に報告すること。なお、同部署への報告のほか、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(平成 10 年法律第 114 号)において求められている報告が必要な場合は、別途同法に従った報告を行うこと。

別添 1

3T3 細胞の品質管理

Ⅰ　定義

種細胞株：フィーダー細胞に用いる 3T3 細胞株。

マスター・セル・バンク：種細胞株を一定の培養条件下で最低限の継代数を経て増殖させ，複数のアンプルに分注したもの。

ワーキング・セル・バンク：マスター・セル・バンクの一個又は複数個のアンプルをプールして得た細胞浮遊液を一定条件下でさらに増殖させ，複数のアンプルに分注したもの。

Ⅱ　記録

種細胞株の由来，継代歴等に関する情報、マスター・セル・バンクの調製・保存方法及びその管理方法、製造用細胞バンクの調製・保存方法及びその管理方法を記載した記録を保存すること。

Ⅲ　試験

A. マスター・セル・バンクの細胞に行う試験

1. 細胞の同定試験(アイソザイムやゲノム分析など)によって種細胞と同一であることを確認する。

2. 細菌・カビ・マイコプラズマ否定試験を行う。

3. ウイルス否定試験を行う。

(1)　MRC—5(human diploid lung cells)、Vero(African green monkey kidney cells)等のインジケーター細胞に細胞溶解液を接種し、CPEの出現を観察する。さらにchicken、guineapig、rhesus monkeyの赤血球の凝集試験、吸着試験を行う。

(2)　adultおよびsuckling mice、guinea pigに細胞溶解液を接種し、adult miceとguinea pigは28日後、suckling miceは14日後に安楽殺して臓器を回収する。臓器のホモジネートを再度suckling miceに接種し、14日間観察する。発育鶏卵のallantoic cavityに細胞溶解液を接種し、allantoic fluidのHA試験(chicken、guinea pig、人O型赤血球)を行う。発育鶏卵のyolk sacに細胞溶解液を接種し10日観察する。必要に応じ、さらにyolk sacでpassageを繰り返す。

(3)　Xenotropicマウスレトロウイルスの有無を延長S+L—focus assay(mink $S^{+}L^{-}$ cells)で、Ecotropicマウスレトロウイルスの有無を延長XC plaque assay(SC—1細胞)で調べる。細胞を透過型電子顕微鏡で観察し、レトロウイルス様粒子の有無を観察する。細胞溶解液の逆転写酵素活性を測定する。

(4)　その他の感染性微生物の否定試験を行う。細胞溶解液をmouseに接種する。血清ないし血漿のlactic dehydrogenase活性を測定し、高ければlactic dehydrogenase virusの感染を疑う。細胞溶解液を接種したmouseにLymphocytic Choriomeningitis Virus(LCMV)を接種する。抗体が無ければ感染で死亡する。細胞溶解液を接種したmouseから28日後に血清を回収しELISA、HI、IndirectFAで既知の齧歯類ウイルスに対する抗体の有無を調べる。対象となるウイルスはEctromelia、GDVII、LCMV、Hantaan Virus、Minute Virus of Mice、Mouse adenovirus、Mouse Hepatitis Virus、Pneumonia Virus of Mice、Polioma Virus、Repvirus Type3、Epizootic Diarrea of Infant Mice、Mouse Salivary Gland Virus(Mouse Cytomegalovirus)、K Virus、Mouse Thymic Virus、Sendai Virus。

(5)　培養にウシ血清を使う場合は、ウシウイルスの否定試験を行う。bovine turbinate cellをインジケーター細胞とし、細胞溶解液を接種後、14日間CPEを観察する。CPEが出現したら、細胞を固定しIndirectFAによってウイルス抗原を調べる。対象はBovine Viral Diarrhea Virus、Bovine Adenovirus Type3、Bovine Parvovirus、Infectious Bovine Rhinotrachetist Virus、Bovine Parainfluenza Virus Type3。

4. 細胞に腫瘍原性の無いことを確認する。細胞を soft-agar medium で培養し、コロニー形成を調べる。

B. ワーキングセルバンクの細胞に行う試験

1. 細菌・カビ・マイコプラズマ否定試験を行う。
2. ウイルス否定試験のうち、上記(1)及び(2)を行う。
3. 細胞に腫瘍原性の無いことを確認する。

C. フィーダー細胞に行う試験

1. レトロウイルス活性化の有無を調べるため、放射線照射や IudR、BudR 等で処理したフィーダー細胞について、ウイルス否定試験のうち、上記(3)を行う。
2. 培養組織を取り外した後に、培養器に残存するフィーダー細胞の染色体数と腫瘍原性について(例えば寒天内コロニー形成能、単層増殖を維持しているかなど)検討する。

写

薬発第１０６２号
平成７年１１月１５日

各都道府県知事　殿

厚生省薬務局長

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（通知）

標記について、今般、別添のとおり、遺伝子治療用医薬品の安全性及び品質の確保に関する指針（以下、「指針」という。）を作成し、下記のとおり、その取扱いを定めたので、貴管下関係者に対する周知徹底方よろしく御指導願いたい。

なお、本通知における用語については、指針に定めるところによる。

記

１．本指針は、遺伝子治療の目的に使用される医薬品（以下「遺伝子治療用医薬品」という。）の安全性及び品質確保のため必要な基本的要件を定めるものであり、平成７年１１月１５日から、当分の間、ガイドラインとして運用すること。しかし、遺伝子治療用医薬品の種類や特性、臨床上の適用法は多種多様であり、また、本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩であるので、本指針を一律に適用したり、本指針の内容が必要事項すべてを包含しているとみなすことが必ずしも適切でない場合もあることから、個々の医薬品についての試験の実施や評価に際しては本指針の目的を踏まえ、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・バイ・ケースの原則で柔軟に対応するものであること。

２．指針第９章１に規定する確認の申請は、別紙様式１により行うものとすること。

３．指針第９章２に規定する報告は、別紙様式２により行うものとすること。

４．遺伝子治療用医薬品の製造業者又は輸入業者は、毎年度末に、別紙様式３－１により、厚生省薬務局長に対し、製造又は輸入の状況を報告すること。

また、次に掲げる事項に変更のあるときは、別紙様式３－２により速やかに変更届を厚生省薬務局長に提出すること。

・製造業者又は輸入業者の氏名又は住所

・製造所の名称

（別添）

遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針

第１章　総　則

第１　目　的

本指針は、遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保のために必要な基本的事項を定めるものである。

第２　定　義

1　「遺伝子治療」とは、疾病の治療等を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与することをいう。

2　「マスターセルバンク」とは、すべての製造用細胞シードの元になる種株を一定の培養条件下で最低限の継代数を経て増殖させ、複数のアンプルに分注したものをいう。

3　「ワーキングセルバンク」とは、マスターセルバンクの一個又は複数個をプールして得た細胞を十分に安定であることを確認した条件下でさらに培養させ、複数のアンプルに分注したものをいう。

4　「ベクター」とは、目的遺伝子を宿主細胞に導入するときに使われる運搬体をいう。ただし、組換えウイルスを使用する場合には導入遺伝子を含めてウイルスベクターという。目的遺伝子を含むプラスミドを直接細胞に導入する場合にはプラスミドＤＮＡをベクターという。

5　「ウイルスベクター」とは、ベクターとして用いられる組換えウイルスであって、野生型ウイルスゲノムの代わりに目的遺伝子を組み込んだ組換えウイルスゲノムがウイルス粒子内にパッケージされているものをいう。

6　「非ウイルスベクター」とは、ウイルスベクター以外の運搬体をいう。

7　「ヘルパー」とは、ウイルスベクターを作製するために相補的目的で用いられるウイルス又はその遺伝子等をいう。

8　「パッケージング細胞」とは、ヘルパー機能を持った遺伝子を導入した細胞をいう。

9　「作業区域」とは、組換え体を直接取り扱って製造作業を行う区域をいう。

第２章　遺伝子治療用医薬品の製造方法

第１　遺伝子導入法による区分

遺伝子導入法を適正に選択すること。特に、次の点を確認すること。

1　ウイルスベクターを用いる場合

①　ウイルスベクターの粒子及び遺伝子構造を明らかにすること。

②　ウイルス及びヘルパー又はパッケージング細胞の選択根拠を明らかにすること。

③　導入される遺伝物質について

a　ウイルスベクターを作製するために用いたプラスミドの由来、構築手段、増幅法、精製法等が明らかであり、適正であることを示すこと。すべての構成成分について、その由来を明らかにすること。目的遺伝子について、構築手段、増幅法等が明らかであり、適正であることを示すこと。ウイルスベクターを作製するた

めに用いたプラスミド、目的遺伝子、ウイルスベクター、ウイルスの製造等にセルバンクシステムを使用する場合には、その調製方法、管理方法、更新法等が明らかであり、適正であることを示すこと。

b　人に導入されるＤＮＡ又はＲＮＡ及びウイルスベクターを作製するために用いたプラスミドの塩基配列、制限酵素切断地図及び構成成分の配置を明らかにすること。ウイルスベクターを作製するために用いた組換えＤＮＡにおける有害な遺伝子の有無を調査すること。

c　人に導入される遺伝子の発現機構を検討すること。遺伝子の発現が何らかの調節を受けるように設計されている場合には、その調節機構及び実験的根拠が明らかであり、適正であることを示すこと。

④　ウイルスベクターの製造方法及びその精製法が適切に管理されていることを示すこと。パッケージング細胞を使用する場合には、パッケージング細胞の由来、作製方法、生物学的特徴、ウイルスベクター産生細胞の作製手順、単離純化方法、セルバンクシステム、培養方法等を含め、適切に管理されていることを示すこと。

2　非ウイルスベクターを用いる場合

①　人に導入される遺伝物質を含む非ウイルスベクターの構造及び組成を明らかにすること。

②　当該遺伝子導入法の特徴を明らかにすること。

③　導入される遺伝物質について

a　非ウイルスベクターを用いて導入されるＤＮＡ又はＲＮＡの由来、構築手段、増幅法、精製法等が明らかであり、適正であることを示すこと。構成成分のすべてについて、その由来を明らかにすること。目的遺伝子について、構築手段、増幅法等が明らかであり、適正であることを示すこと。非ウイルスベクターを用いて導入されるＤＮＡ若しくはＲＮＡ又は目的遺伝子の製造にセルバンクシステムを用いる場合には、その調製方法、管理方法、更新法等が明らかであり、適正であることを示すこと。

b　人に導入されるＤＮＡ又はＲＮＡの塩基配列、制限酵素切断地図及び構成成分の配置を明らかにすること。

c　人に導入される遺伝子の発現機構について検討すること。遺伝子の発現が何らかの調節を受けるように設計している場合には、その調節機構及び実験的根拠が明らかであり、適正であることを示すこと。

④　人に導入される遺伝物質を含む非ウイルスベクターの製造方法及びその精製法が適切に管理されていることを示すこと。ベクターのすべての構成成分（タンパク質、糖質、脂質等）について、由来、調製法、精製法、構造又は組成、性質、品質管理法等が明らかであり、適正であることを示すこと。生物起源由来の材料を用いる場合には、微生物汚染の可能性を否定しておくこと。

3　ベクターを用いずに直接導入する場合

①　導入方法の理論的根拠を示すこと。

②　導入される遺伝物質について

a　用いた組換えＤＮＡの由来、構築手段、増幅法、精製法等が明らかであり、適

正であることを示すこと。構成成分のすべてについて、その由来を明らかにすること。目的遺伝子について、構築手段、増幅法等が明らかであり、適正であることを示すこと。用いた組換えＤＮＡ又は目的遺伝子の製造にセルバンクシステムを用いる場合には、その調製方法、管理方法、更新法等が明らかであり、適正であることを示すこと。

b　人に導入されるＤＮＡの塩基配列、制限酵素切断地図及び構成成分の配置を明らかにすること。

c　人に導入される遺伝子の発現機構について検討すること。遺伝子の発現が何らかの調節を受けるように設計されている場合には、その調節機構及び実験的根拠が明らかであり、適正であることを示すこと。

第２　投与方法による区分

標的細胞の特徴と考え合わせ、遺伝子治療用医薬品の投与方法が適切に設計されていることを説明すること。また、次の点を説明すること。

1　*ex vivo*法を用いる場合

細胞供与者の選択基準、細胞培養操作、遺伝子導入操作並びに遺伝子導入細胞の満たすべき基準及び投与方法が適切であることを示すこと。

2　*in vivo*法を用いる場合

遺伝子治療用医薬品の投与方法を示すこと。また、標的細胞以外（特に生殖細胞系列）に遺伝子が導入される可能性の有無を示すこと。

第３章　遺伝子治療用医薬品の規格及び試験法並びに製剤設計

遺伝子治療用医薬品の品質を確保するため、最終製品の規格及び試験方法を設定するほか、製造工程の確認及び原料の品質管理を適正に行うこと。特に、次の点を十分に確認すること。

1　原料物質のほか、製造工程で混入し、残留し、生成され、又は添加される可能性のあるもの及び分解物について、必要に応じ、適切な純度試験を設定すること。設定根拠は、プロセスバリデーションの結果を含め、検討すること。

2　細菌、迷入ウイルス、マイコプラズマ、真菌等による汚染の可能性のないことを適当な試験により示すこと。必要に応じ、予測されるウイルスの混入に関するプロセスバリデーションを行うこと。

3　エンドトキシンによる汚染の可能性のないことを適当な試験により示すこと。また、採用した試験方法について、検体がエンドトキシンの検出を妨害しないことを確認すること。

4　遺伝子治療用医薬品として特別の製剤処方がある場合には、それを合理的に説明すること。

5　原体及び製剤について、ロット間製造管理の方法を示すこと。適切な規格及び試験方法を設定し、その根拠を示すこと。

第４章　遺伝子治療用医薬品の安定性

原体及び製剤について、流通使用期間を考慮し、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、貯法以外又は有効期限を超える保存について、試験を実施し、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の数の妥当性を合理的に説明すること。なお、安定性試験の実施に当たっては、「医薬品の製造（輸入）承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取扱いについて」（平成３年２月１５日薬審第４３号及び平成４年６月３０日薬審第４１３号）の別紙２「安定性試験実施方法のガイドライン」及び「安定性試験ガイドラインについて」（平成６年４月２１日薬新薬第３０号）を参照すること。

第５章　遺伝子治療用医薬品の非臨床安全性試験

製品の安全性について、適当な動物を用いた試験及び試験管内における試験を適切に実施すること。安全性試験は、人における製品の投与経路を反映していること。特に、次の項目について、安全性を確認すること。

1　増殖性ウイルスが出現しないことを適切に検査すること。また、検査方法の適切性について、説明を行うこと。

2　細胞又は組織に傷害を与える可能性について、説明を行うこと。

3　導入遺伝子の安定性、存在状態、細胞当たりの導入数等を調査し、生体に影響しないことを示すこと。

4　導入遺伝子からの発現産物の安全域について、説明を行うこと。

5　細胞の増殖能の変化、腫瘍形成及びがん化の可能性について、説明を行うこと。

6　製品の成分、導入遺伝子の発現産物又は遺伝子が導入された細胞による望ましくない免疫反応が生じる可能性について、説明を行うこと。

7　最終製品が十分大量に製造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６章　遺伝子治療用医薬品の効力を裏付ける試験

1　適切に設計された培養細胞及び実験動物を用いた試験により、遺伝子の導入効率、導入遺伝子の構造及び安定性、導入遺伝子からの発現効率及びその持続性、発現産物の生物活性、細胞、組織及び個体への期待される効果等を検討すること。

2　適当な疾病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７章　遺伝子治療用医薬品の体内動態等

遺伝子治療用医薬品又は遺伝子導入細胞の実験動物での吸収、分布等の体内動態に関する試験等により、人における遺伝子導入細胞の生存期間等を推測し、目的とする効果が十分得られることを説明すること。特に、遺伝子治療用医薬品又は遺伝子導入細胞が特定の部位（組織等）に到達する必要がある場合には、その局在性を十分に説明すること。なお、薬物動態試験の実施に当たっては、「新医薬品等の製造（輸入）承認申請に必要な薬物動態試験のガイドラインについて」（平成３年１月２９日薬新薬第６号）の別添「薬物動態

試験ガイドライン」を参照すること。

第８章　遺伝子治療用医薬品製造施設及び設備

1　作業区域を有すること。

2　作業区域は、次の基準を満たすものであること。

①　他の区域と区分されていること。

②　よく整備された培養装置を有すること。

3　取り扱う組換え体及び遺伝子治療用医薬品の理化学的、生物学的及び免疫化学的性状を試験検査するための設備を有すること。

4　次に掲げる設備を有すること。

①　組換え体の保管設備

②　培地を調製するための設備

③　製造又は試験検査に使用する器具器械、容器等を洗浄し、滅菌するための設備

④　製造従事者の更衣設備

5　その他必要と認められる設備・装置を有すること。

第９章　その他

1　遺伝子治療用医薬品の製造業者又は輸入業者は、遺伝子治療用医薬品の安全性及び品質の確保を期するため、当該医薬品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ができる。

2　遺伝子治療用医薬品の製造業者又は輸入業者は、遺伝子治療に関する情報を収集し、自らが取り扱う遺伝子治療用医薬品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。

（別記）

Ⅰ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況について

1．開発の経緯、特徴及び有用性

・対象疾患及び現在の治療法の概略、どのような理論的根拠又は経緯で遺伝子治療（遺伝子導入）により治療可能であると考えるに至ったか記載する。

・類似の製品を用いた人への臨床研究が既に行われている場合には、その概要、成果及び本製品との関係を記載する。

・遺伝子導入方法の概略を記載する。ウイルスベクターを使うのか、ウイルスベクター以外の方法で行うのか、遺伝子導入を体外で行う（*ex vivo*法）のか、体内で行う（*in vivo*法）のか、投与経路、投与方法等の概要を明らかにするとともに、当該導入法を選択した理由について記載する。

・投与される遺伝子治療用医薬品の構造、製法、性質等製品の概要を記載する。

2．名称、特許及び申請内容

3．外国における申請状況

・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）について記載する。

4．特徴及び有用性

・基礎試験成績からみた特徴及び有用性の要約等について記載する。

Ⅱ．製造方法について

1．遺伝子導入法で区分した各々の製造について

(1)ウイルスベクターを用いて遺伝子を導入する場合

①当該遺伝子導入法を選択した理由及びその特徴

・ウイルス及びヘルパー又はパッケージング細胞の選択根拠を、ウイルスベクターやヘルパーの構造を含めて記載する。

・ウイルスベクターの作製方法に特徴がある場合はその理由を記載する。

・増殖性ウイルスが出現しないように設計されている場合には、その理論的根拠を明らかにする。

②野生型ウイルスの生物学的特徴及び人に対する影響

・ウイルスベクターの元になる野生型ウイルスの名称、由来、構造、生活環、宿主域、病原性、細胞傷害性、物理化学的安定性等についての知見を記載する。特に人に対する病原性又は細胞傷害性が知られている場合には、その詳細な資料を添付する。

③導入ＤＮＡ又はＲＮＡ

(i)作製方法

・人に導入されるＤＮＡ又はＲＮＡ（ウイルス粒子内にパッケージされているＤＮＡ又はＲＮＡ）の構成成分（目的遺伝子、プロモータ、エンハンサー等の調節塩基配列、複製単位、選択遺伝子及びその他のコンストラクトを形成する塩基配列部分）すべてについてその由来（起原及び入手方法）を明らかにする。目的遺伝子については、構築手順、増幅法及び精製法を詳細に記載する。その他の核酸塩基配列で、その構築、増幅及び精製について特記することがあれば明らかにする。

・ウイルスベクターを作製するために用いるプラスミドの由来（起原及び入手方法）、構成成分、構築手段、増幅法及び精製法を明らかにする。
・目的遺伝子が合成遺伝子の場合も、対応する遺伝子がある場合は、その由来について同様に記載する。天然には存在しない合成遺伝子が導入される場合は、その塩基配列の意味について記載する。
・ウイルスベクターを作製するために用いるプラスミドを含めて、ウイルスベクターの構築手順、増幅法及び精製法を詳細に記述する。パッケージング細胞を用いる場合には、その作製手順、選択・同定方法及び種細胞株を確立するまでの単離純化方法についても記載する。

(ii)構造分析

・人に導入されるＤＮＡ又はＲＮＡの塩基配列を明らかにする。目的遺伝子及びフランキング領域（目的産物をコードする翻訳配列の５'及び３'両端に隣接する非翻訳領域であり、翻訳配列の転写、翻訳及び安定性に重要な影響を及ぼす領域を示す。これらの領域には、プロモーター、エンハンサー、スプライシング配列等を含むが、複製開始点及び抗生物質耐性遺伝子は含まない）については配列分析を行う。その他の塩基配列のうち、既知のものについては文献等を引用して情報提供する。未知のものについては配列分析を行う。配列分析はバリデーションされた方法により行い、その方法も記載する。制限酵素切断地図及び構成成分（目的遺伝子、調節塩基配列、複製単位、選択遺伝子、その他のコンストラクトを形成する塩基配列部分等）の配置図を記載する。
・目的遺伝子と自然界に存在する遺伝子との構造及び塩基配列の比較（cＤＮＡか染色体ＤＮＡか、置換、付加、欠失等の変異の有無、相同性等）を記載する。
・人に導入されるＤＮＡ又はＲＮＡに含まれるすべての翻訳可能領域を明らかにする。また、生理活性を持つ可能性のある塩基配列についても記載する。

(iii)性質

・導入遺伝子の発現機構について記載する。遺伝子の発現が何らかの調節を受けるように設計されている場合には、その調節機構及びその実験的根拠を記載する。
・人に導入されたＤＮＡ又はＲＮＡは染色体に組み込まれるか、またはエピソームとして存在するか、前者の場合には、部位特異的か非特異的か、後者の場合には染色体外複製を伴うのかについて記載する。
・導入遺伝子の発現は一過性のものか、持続性のものかを、理論的又は実験的根拠に基づいて記載する。

(iv)導入遺伝子からの生成物の構造及び生物活性

・導入遺伝子からの全発現産物の構造（リボザイムのようなものの場合にはその塩基配列）及び生物活性について記載する。特に、人に対する影響が知られている場合には詳細な資料を添付する。

④その他のＤＮＡの作製方法、構造及び性質

・ヘルパー及びウイルスベクターを作製するために用いたプラスミド以外で遺伝子治療用医薬品の製造過程において使用するＤＮＡがある場合には、その由来、作製方法、構造、性質等について記載する。

⑤パッケージングに用いる細胞の培養方法、生物学的特徴及び人に対する影響

・パッケージング細胞を使用する場合には、パッケージングに用いる細胞の名称、由来、病原性、増殖性、成長因子依存性、フェノタイプ、腫瘍形成能、安定性等についての知見を記載する。

・細胞の培養方法について記載する。

⑥パッケージング細胞の培養方法、生物学的特徴及び人に対する影響

・パッケージング細胞を使用する場合には、その名称、作製方法、増殖性ウイルス出現の可能性、病原性、増殖性、成長因子依存性、フェノタイプ、腫瘍形成能、安定性等についての知見を記載する。元の細胞の性質が変化した点も含め詳細な資料を添付する。

・細胞の培養方法について記載する。

⑦ウイルスベクター産生細胞の人に対する影響

・特にウイルスベクター産生細胞を人に移植する場合であって、人に対する病原性又は細胞傷害性が知られている場合には、その詳細な資料を添付する。

⑧ウイルスベクターの粒子構造上の特徴

・野生型ウイルス粒子との構造上の相違点があれば記載する。

⑨ウイルスベクターの生物学的特徴

・ウイルスベクターにより、どのような細胞に遺伝子導入が行えるか、種特異性・組織特異性があるか、静止期の細胞への遺伝子導入は可能かなどについて記載する。遺伝子の導入効率及び導入遺伝子の発現効率について記載する。導入遺伝子の細胞内での存在様式、安定性について記載する。なお、染色体内に組み込まれる場合には、その位置が特定されているか不特定かを明らかにする。

⑩ウイルスベクターの製造方法

・ウイルスベクターの製造方法について上記各項における記述をもとに記載する。また、その精製法について記載する。実用化のためスケールアップ等の措置を講じた場合は、適切なバリデーションデータを示し、その内容を記載する。パッケージング細胞を使用する場合には、その作製手順、選択・同定方法及び種細胞株を確立するまでの単離純化方法、ＭＣＢ及びＷＣＢの調製・保存方法、管理法、更新法、特徴及びパッケージング細胞に挿入されたＤＮＡ又はＲＮＡの安定性についても記載する。さらに、培養期間中を通じて、またロット間で細胞フェノタイプ等が変化していないことの確認試験方法及び試験結果を記載する。

・増殖性ウイルスを含めて品質管理に必要な安全試験の試験時期、試験方法及び試験結果を記載する。

⑪セルバンクシステム

・ウイルスベクター、目的遺伝子、ウイルスベクターを製造するために用いたプラスミド、ウイルスの製造、パッケージングに用いる細胞、パッケージング細胞及びウイルスベクター産生細胞にセルバンクシステムを使用する場合には、その調製方法、保存方法、管理方法、更新法等について、各物質の製造、各細胞の項で詳細に記載する。パッケージングに用いる細胞やパッケージング細胞では凍結及び解凍手順、解凍後及び培養後の確認試験並びに凍結有効期間についても記載する。

(2)非ウイルスベクターを用いて遺伝子を導入する場合

①遺伝子導入方法の理論的根拠及び実験的根拠

・当該遺伝子導入法の理論的根拠及び実験的根拠について記載する。この際、非ウイルスベクターの構造上の特徴を含めて説明する。

②導入ＤＮＡ又はＲＮＡ

(i)作製方法

・人に導入されるＤＮＡ又はＲＮＡ（非ウイルスベクター内に包含されているＤＮＡ又はＲＮＡ）の構成成分（目的遺伝子、プロモータ、エンハンサー等の調節塩基配列、複製単位、選択遺伝子及びその他のコンストラクトを形成する塩基配列部分）すべてについてその由来（起原及び入手方法）を明らかにする。目的遺伝子については、構築手順、増幅法及び精製法を詳細に記載する。その他の核酸塩基配列で、その構築、増幅及び精製について特記することがあれば明らかにする。

・目的遺伝子が合成遺伝子の場合も、対応する遺伝子がある場合は、その由来について同様に記載する。天然には存在しない合成遺伝子が導入される場合は、その塩基配列の意味について記載する。

・人に導入されるＤＮＡ又はＲＮＡの構築手順、増幅法及び精製法を詳細に記載する。

・人に導入されるＤＮＡ又はＲＮＡ及び目的遺伝子の製造にセルバンクシステムを使用する場合には、その調製方法、保存方法、管理方法、更新法等についても詳細に記載する。

(ii)構造分析

・Ⅱの１の(1)の③の(ii)に同じ。

(iii)性質

・Ⅱの１の(1)の③の(iii)に同じ。

(iv)導入遺伝子からの生成物の構造及び生物活性

・Ⅱの１の(1)の③の(iv)に同じ。

③その他のＤＮＡの製造方法、構造及び性質

・人に導入されるＤＮＡ又はＲＮＡ以外で遺伝子治療用医薬品の製造過程において使用するＤＮＡがある場合は、その由来、作製方法、構造、性質等について記載する。ＤＮＡの製造にセルバンクシステムを使用する場合には、その調製方法、保存方法、管理方法、更新法等について詳細に記載する。

④非ウイルスベクターの製造方法

・非ウイルスベクターの製造手順、精製法及び管理法について記載する。

・ベクターのすべての各構成成分（タンパク質、糖質、脂質等）について、由来、調製法、精製法、品質等を詳細に記載する。

・タンパク質、糖質、脂質等生物起原由来の材料を使用する場合には、感染性微生物による汚染の可能性を否定しておくこと。

⑤非ウイルスベクターの構造又は組成分析

・ベクターの構造又は組成について記載する。

・ベクターの各構成成分（タンパク質、糖質、脂質等）について、ベクター製造前後の構造又は組成を明らかにしておく。各構成成分につきロット更新を行う場合には、

ロット間の恒常性を明らかにする。例えば、組換えタンパク質やモノクローナル抗体が構成成分の一部である場合には目的タンパク質生産用の種細胞株の樹立、セルバンクの調製方法、保存方法、管理方法、更新法、生産のための細胞培養方法、目的タンパク質の精製法、構造・組成解析、特性解析、規格及び試験方法並びに保存安定性に関する資料が必要である。

・ベクターの各構成成分について医薬品としての使用実績があれば記載する。

⑥非ウイルスベクターの生物学的特徴

・当該ベクターにより、どのような細胞に遺伝子導入が行えるか、種特異性・組織特異性があるか、静止期の細胞への遺伝子導入は可能かなどについて記載する。遺伝子の導入効率及び導入遺伝子の発現効率について記載する。導入遺伝子の細胞内での存在様式、安定性について記載する。なお、染色体内に組み込まれる場合には、その位置が特定されているか不特定かを明らかにする。

(3)直接ＤＮＡ又はＲＮＡを導入する場合

①遺伝子導入方法の理論的根拠

・当該遺伝子導入法の理論的根拠について記載する。

②導入ＤＮＡ又はＲＮＡ

(i)作製方法

・Ⅱの１の(2)の②の(i)に同じ。

(ii)構造分析

・Ⅱの１の(1)の③の(ii)に同じ。

(iii)性質

・Ⅱの１の(1)の③の(iii)に同じ。

(iv)導入遺伝子からの生成物の構造及び生物活性

・Ⅱの１の(1)の③の(iv)に同じ。

③遺伝子導入操作

・実際の導入手順、使用する試薬、機器等について記載する。

④当該導入法の生物学的特徴

・当該導入法により、どのような細胞に遺伝子導入が行えるか、種特異性・組織特異性があるか、静止期の細胞への遺伝子導入は可能かなどについて記載する。遺伝子の導入効率及び導入遺伝子の発現効率について記載する。導入遺伝子の細胞内での存在様式、安定性について記載する。なお、染色体内に組み込まれる場合には、その位置が特定されているか不特定かを明らかにする。

２．投与方法による区分について

(1)*ex vivo*法の場合

①標的細胞

・標的細胞の由来（どの組織に属するものか、患者自身、他人又は異種由来のものか）及び生物学的特徴について記載する。また、その他の細胞に遺伝子導入する場合と比較して、有利な点及び不利な点について記載し、当該細胞を標的細胞として選択した理由を記載する。

②細胞供与者の選択基準

・患者自身以外の細胞を標的細胞とする場合、HIV-1、HIV-2、B型及びC型肝炎ウイルス、HTLV-1等のウイルス並びに他の感染性微生物による汚染を否定しておくこと。また、供与者の年齢、性、血清学的データ及び病歴を明らかにしておくこと。さらに、供与者の選択基準及びその理由を記載する。複数の供与者からの混合細胞は使用すべきでない。

・他人を細胞供与者とする場合には、組織適合型抗原のタイプを記載する。

・異種を細胞供与者とする場合には、その起原、遺伝的性質、飼育管理状況及び健康状態について記載する。ウイルス及び他の感染性微生物による汚染を否定しておくこと。

・セルバンク使用の場合には、起原及び由来、バンクの調製方法、保存方法、管理方法、更新法、凍結及び解凍手順、解凍後及び培養後の確認試験、ウイルス及び他の感染性微生物による汚染の否定、細胞生存率等の受け入れ基準についても記載する。

③細胞培養

・細胞採取方法、採取量、回数、間隔、培養方法、細胞確認、遺伝子導入方法、導入遺伝子の安定性、産生物の量、化学的及び生物学的性質の確認、成長因子依存性並びに培養期間について、試薬及び機器を含め記載する。試薬及び機器に関しては、外来性微生物汚染の混入防止のために講じた対策及び処置についても記載する。

・放射線照射等の処理を行う場合、時期及び方法を記載する。

・凍結法、凍結有効期間及び解凍後の確認法について記載する。

・培養期間中を通じて、またロット間で細胞フェノタイプの望ましくない変化が生じないことの確認試験方法及び試験結果を記載する。

④遺伝子導入細胞

・遺伝子が導入された細胞を患者に戻すに当たって行う操作を記載し、試薬等の残留量確認試験方法及び試験結果を記載する。

・無菌性試験、マイコプラズマ否定試験、増殖性ウイルス否定試験及びエンドトキシン否定試験について、方法、スケジュール及び結果を記載する。

⑤投与方法

・遺伝子が導入された細胞を患者に投与する方法、投与回数、間隔等について具体的に記載する。

2) *in vivo*法の場合

①標的細胞

・標的細胞の生物学的特徴について記載する。特に、標的細胞が目的遺伝子を欠損している場合には、それによってもたらされる特徴を詳細に述べる。また、その他の細胞に遺伝子導入する場合と比較して、有利な点及び不利な点について記載し、当該細胞を標的細胞として選択した理由を記載する。

②投与方法

・遺伝子導入の方法、投与量、投与回数、間隔等について具体的に記載する。

③標的細胞以外（特に生殖細胞系列）への遺伝子導入の可能性

・標的細胞以外の細胞、特に、生殖細胞系列に遺伝子が導入されないようにするためにどのような措置を講じたか記載する。動物モデル実験を含め、標的細胞以外の細

胞へ遺伝子が導入されたことがあるか記載する。また、導入された場合の予想される影響について記載する。

Ⅲ．規格及び試験方法並びに製剤設計

(1)遺伝子治療用医薬品原体の純度

・遺伝子治療用医薬品原体の純度に関して、生物学的及び化学的混入物の検出対象とした物質、その理由、用いた試験方法、検出感度並びに試験結果を記載する。予測される混入物に関するプロセスバリデーションを製造及び精製過程でどのように行ったかについても記載する。

・治療に直接関係しないが重大な生物学的又は免疫学的な活性を持つ産物（副産物）があれば記載する。

(2)細菌、迷入ウイルス、マイコプラズマ、真菌等による汚染の可能性

・細菌、迷入ウイルス、マイコプラズマ、真菌等による汚染の可能性及びそれを阻止するために講じた措置を記載する。予測されるウイルス混入に関するプロセスバリデーションを行った場合には、どのように行ったかについても記載する。また、これらの検出に用いた試験方法、検出感度及び試験結果について記載する。

(3)エンドトキシン汚染の可能性

・エンドトキシン汚染の可能性及びそれを阻止するために講じた措置を記載する。また、エンドトキシンの検出に用いた試験方法、検出感度及び試験結果について記載する。採用した試験方法では、検体がエンドトキシンの検出を妨害しないことを確認する。

(4)製剤化

・製剤化方法について詳細に記載する。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。また、混入物及び分解物として検出対象とした物質、その理由、用いた試験方法、検出感度並びに試験結果を記載する。

・遺伝子治療用製剤として特殊な容器を用いる場合には、その内容を記載する。

(5)ロット間製造管理（規格及び試験方法）

・原体及び製剤について、ロット間製造管理の方法を記載する。適切な規格及び試験方法を設定し、その根拠を明らかにする。規格試験項目としては、例えば、①性状を記載する、②理化学的試験、生物学的試験及び免疫化学的試験等を目的に応じて用い、適切な確認試験を設定する、③不純物に関する限度試験及び有害汚染物質否定試験を行う、④導入遺伝子からの発現産物又は関連した産物及び機能について、可能な場合には、力価又はその程度を測定し、可能でない場合には、その他測定可能な指標を測定しておく、⑤生細胞を含む場合には、その生存率を定量し、許容限界を設定する、などが挙げられるが、製品ごとに最も適切な試験項目を設定することが重要である。

・設定の根拠を示すに当たって用いたロットの数の妥当性について述べる。

Ⅳ．安定性試験

・原体及び製剤について、適切な安定性試験を行い、貯法及び有効期限を設定する。

設定根拠を明らかにする。その設定の根拠を示すに当たって用いたロットの数の妥当性について述べる。

・原体及び製剤について、必要があれば、貯法以外又は有効期限を越える保存について検討し、安定性の限界を確認しておく。

・複数の製剤がある場合には、予備試験の結果から最も保存条件の影響を受けやすいと判断される製剤の製品について安定性試験を行い、その成績を予備試験成績とともに提出する。

・製剤の経時変化による副産物の出現が認められる場合のみ、その活性（毒性等）を必要に応じて試験する。

V．非臨床安全性試験

(1)増殖性ウイルス出現の可能性

・ウイルスベクターを使用する場合には、突然変異又は内在性レトロウイルス断片等との組換えにより増殖性ウイルスが出現する可能性はどの程度あるか、増殖性ウイルスの出現を阻止するために講じた措置及び増殖性ウイルスが出現した場合の対処方法について記載する。また、増殖性ウイルスの検出に用いた試験方法の概要、検出感度及び試験結果について記載する。

(2)細胞傷害性

・ウイルスベクター又は非ウイルスベクターの構成成分及び遺伝子導入法が直接的又は間接的に細胞又は組織に傷害を与える可能性について記載する。また、細胞傷害性を減じるために講じた処置について記載する。

(3)染色体への遺伝子組込み

・細胞当たりのコピー数はどの程度か、導入遺伝子が染色体に組み込まれる場合には、組み込み位置は特定されているかなどについて記載する。これまでの実験で、遺伝子の組み込みにより細胞内遺伝子の活性化、不活性化及び変異が認められたことがあるか記載する。

(4)発現産物の異常発現に起因する安全性

・導入遺伝子からの発現産物が標的細胞及び個体に有害な影響を与える可能性について記載する。治療効果を得るために必要な発現量の安全域について記載する。遺伝子が過剰に発現した場合には、どのような副作用が予測されるか、また、患者をこれらの副作用から守る方法について記載する。

(5)がん原性

・当該遺伝子又は遺伝子導入法を使用したこれまでの実験で、その原因の如何を問わず細胞の増殖能の変化、腫瘍形成及びがん化の有無について記載する。

(6)免疫原性

・導入遺伝子の発現産物及びベクターに含まれるタンパク質等による抗原性の賦与その他による望ましくない免疫反応を引き起こす可能性について記載する。

・適当な動物モデルが利用可能な場合、細胞供与側と受容側の抗原性の相違、移植された細胞に対する免疫又はアレルギー反応、治療の安全性に対するその影響の評価、自己免疫及び移植細胞－宿主間反応について記載する。

(7)一般毒性試験

・製剤が試験するのに十分大量に製造された場合には、一般毒性試験を行い、結果を記載する。

VI. 効能試験

(1)培養細胞での遺伝子導入研究成果

①実験計画の概要

・実験の目的及び実験計画の概要について記載する。また、標的細胞の特徴及び当該細胞を選んだ理由について明らかにする。この実験のどの部分が臨床試験を実施する上で参考になるのかを明らかにする。

②培養細胞における遺伝子の導入効率並びに導入遺伝子の構造及び安定性

・何パーセントの細胞に遺伝子が導入できたか、導入遺伝子のコピー数、存在様式及び構造について記載する。遺伝子の構造が変化しているものはどの程度あったか、一旦導入された遺伝子はどのくらいの期間まで細胞内に存在できることが確認できたか、その間構造の変化はなかったかについて明らかにする。

③培養細胞に導入された遺伝子の機能

・細胞に導入された遺伝子の発現効率及びその持続性について記載する。また、導入遺伝子からの生成物の生物活性についての解析結果について記載する。遺伝子発現産物がどのような様式及び状態で発現しているか（構造的特徴、膜結合型又は可溶化型等）について可能な範囲で記載する。遺伝子の発現が調節を受けるように計画されている場合には、調節がうまく働いているか記載する。遺伝子発現産物の合成速度及び分泌速度について記載する。

④培養細胞を用いた実験の評価

・遺伝子を導入することにより、期待された細胞フェノタイプの変化が認められたか明らかにする。その他実験中に認められた細胞の形態学的及び機能的変化について記載する。遺伝子導入を行った細胞が当初の目的とする生物活性（細胞傷害活性、幹細胞増殖性等）を保持していることを明らかにしておくこと。

(2)実験動物での遺伝子導入研究成果

①実験計画の概要

・実験の目的及び実験計画の概要を記載する。動物の種類及びその動物を選んだ理由を記載する。疾患モデル動物を使った場合には、その由来及び特徴を明らかにする。また、動物モデル（トランスジェニック動物を含む）を使った場合には、人を対象とする臨床研究との類似点及び相違点について明らかにする。疾患モデル動物を使用しない場合には、動物実験により得られる情報と臨床研究との関連性について明らかにする。

②実験動物における遺伝子の導入効率並びに導入遺伝子の構造及び安定性

・何パーセントの細胞に遺伝子が導入できたか、導入された遺伝子のコピー数、存在様式及び構造について記載する。遺伝子の構造が変化しているものはどの程度あったか記載する。また、一旦導入された遺伝子はどの位の期間まで細胞内に存在できることが確認できたか、その間、構造の変化はなかったか等について記載する。

③実験動物に導入された遺伝子の機能

・実験動物に導入された遺伝子の発現効率及び生成物の生物活性について記載する。経時的な発現量の変化についても記載する。遺伝子の発現が調節を受けるように計画されている場合には、調節がうまく働いているかを明らかにする。

④実験動物の評価

・遺伝子を導入することにより、期待された細胞ファノタイプの変化や期待された組織又は個体への影響が確認されたかについて記載する。その他実験中に認められた細胞レベル、組織レベル又は個体レベルの形態学的、機能的な変化について記載する。

Ⅶ. 体内動態等

・遺伝子治療用医薬品又は遺伝子が導入された細胞の動物での吸収、分布等体内動態に関する知見を記載する。

・実験動物内での遺伝子導入細胞の生存期間、また*ex vivo*で遺伝子が導入された細胞が特定の部位（組織等）に到達する必要がある場合には、当該細胞の*in vivo*での局在性を明らかにしておく。

Ⅷ. 非臨床試験結果等の総括

・ⅡからⅦを総括し、現在の知見で遺伝子治療用医薬品の安全性が適切に確保されており、品質、安全性及び予想される有効性の面から臨床試験を行うことの正当性を記載する。

Ⅸ. 遺伝子治療臨床試験の概要

(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、治療法、予後等対象疾患に関して、現在得られている知見を簡潔に記載する。

(2)遺伝子治療臨床試験計画

・遺伝子治療臨床試験を含め、被験者に対して行われるすべての治療内容を記載する。

(3)遺伝子治療臨床試験実施の正当性

・遺伝子治療用医薬品により、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。また、遺伝子の発現制御の必要性の有無、必要ない場合にはその理由を明らかにする。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、遺伝子治療を行うべき理由を記載する。

(4)遺伝子治療臨床試験実施施設

・施設名及び当該施設が本臨床試験を行うのに十分な施設・体制を持つことを説明する。

(5)被験者の選択基準及び除外基準

・年間推定患者数、対象患者が多い場合には選択法及び除外基準について記載する。

(6)被験者の同意の取得方法

・インフォームド・コンセントの実施方法について記載する。

(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記載する。

(8)実施方法

・遺伝子治療臨床研究の具体的な実施方法について記載する。

(9)患者フォロー予定

・患者に投与されたベクター、遺伝子又は遺伝子が導入された細胞の生体内分布、遺伝子及び細胞の生存・機能発現期間、増殖性ウイルスや投与による随伴症状等の、場合によっては生涯にわたる観察予定を記載する。

(10)患者以外への遺伝子導入の可能性

・患者に投与した遺伝子が、周囲の患者以外の人に導入される可能性について記載する。また、患者が妊娠した場合に、患者に投与した遺伝子が胎児に導入される可能性について記載する。

X．製造施設・設備

(1)位置

・製造所の平面図と作業区域の位置を図示する。なお、製品等の保管場所や試験検査を行う場所も記載する。

(2)構造・設備

・作業区域の平面図及び遺伝子治療用医薬品の製造に用いる主要設備・装置について記載する。

様式１

年　月　日

厚　生　大　臣　　殿

住所（法人にあっては、主たる事務所の所在地）
氏名（法人にあっては、名称及び代表者の氏名）印

遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針第９章１の規定に基づき、別添の遺伝子治療用医薬品が当該指針に適合することの確認を申請します。

（注意）
１．用紙の大きさは、日本工業規格Ａ４とすること。
２．字は墨、インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。

様式１の別添

平成　年　月　日

品目の名称		
製造（輸入）業者	名称	
	所在地	〒　　Tel.
	代表者の氏名	
製造所	名称	
	所在地	〒　　Tel.
起源又は発見の経緯及び外国における使用状況		
製造方法		
規格及び試験法並びに製剤設計		
安定性試験		
非臨床安全性試験		
効能試験		
体内動態等		
施設	位置	
	構造設備	
備考		

（注意）１．用紙の大きさは、日本工業規格Ａ４とすること。
２．字は墨、インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
３．記載欄に記載事項のすべてを記載できないときは、その欄に「別紙（　）のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
４．本計画書の内容に変更があった時は、その内容を速やかに届けること。
５．記載要領については、別記を参照のこと。

様式２

年　月　日

厚　生　大　臣　　殿

住所（法人にあっては、主たる事務所の所在地）
氏名（法人にあっては、名称及び代表者の氏名）印

遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針第９章２の規定に基づき、遺伝子治療用医薬品の評価に影響を及ぼすような知見を発見したので、別添のとおり、報告します。

（注意）
１．用紙の大きさは、日本工業規格Ａ４とすること。
２．字は墨、インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。

様式２の別添

製造(輸入)業者	名称	
	所在地	〒　　Tel.
	代表者の氏名	
製造所	名称	
	所在地	〒　　Tel.
品目の名称		
確認年月日		
評価に影響を及ぼすような知見		

（注意）１．用紙の大きさは、日本工業規格Ａ４とすること。
２．字は墨、インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
３．記載欄に記載事項のすべてを記載できないときは、その欄に「別紙（　）のとおり」と記載し、別紙を添付すること。

様式３－１

年　月　日

厚　生　大　臣　　殿

住所（法人にあっては、主たる事務所の所在地）
氏名（法人にあっては、名称及び代表者の氏名）印

遺伝子治療用医薬品の製造/輸入の状況について、別添のとおり、報告します。

（注意）
１．用紙の大きさは、日本工業規格Ａ４とすること。
２．字は墨、インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。

様式３－１の別添

平成　年　月　日

製造(輸入)業者	名称	
	所在地	〒　　Tel.
	代表者の氏名	
製造所	名称	
	所在地	〒　　Tel.
品目の名称		
報告期間		年　月　日～　年　月　日
製造(輸入)数量		
備考		

（注意）１．用紙の大きさは、日本工業規格Ａ４とすること。
２．字は墨、インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
３．記載欄に記載事項のすべてを記載できないときは、その欄に「別紙（　）のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
４．前回の提出時以降変更があった部分には※を付けること。

様式３－２

年　月　日

厚　生　大　臣　　殿

住所（法人にあっては、主たる事務所の所在地）
氏名（法人にあっては、名称及び代表者の氏名）印

遺伝子治療用医薬品について、　　に変更があったので、別添のとおり、報告します。

（注意）
１．用紙の大きさは、日本工業規格Ａ４とすること。
２．字は墨、インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。

様式３－２の別添

平成　年　月　日

変更後（変更した項目を含め、すべての項目を記載すること。）

製造（輸入）業者	名称	
	所在地	〒　　Tel.
	代表者の氏名	
製造所	名称	
	所在地	〒　　Tel.

変更前（変更した項目のみ変更前の状況を記入すること。）

製造（輸入）業者	名称	
	所在地	〒　　Tel.
	代表者の氏名	
製造所	名称	
	所在地	〒　　Tel.

（注意）１．用紙の大きさは、日本工業規格Ａ４とすること。
２．字は墨、インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。

写

医薬発第0329004号
平成１４年３月２９日

各都道府県知事　殿

厚生労働省医薬局長

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の改正について

今般、遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成１４年文部科学省・厚生労働省告示第１号。以下、「研究指針」という。）が告示されたことに伴い、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（平成７年１１月１５日付け薬発第１０６２号薬務局長通知）（以下、「指針」という。）を別添のとおり改正し、下記のとおり、その取扱いを定めたので、御了知の上、貴管下関係者に対する周知徹底方よろしくご指導願いたい。

記

第１．改正の背景と趣旨

遺伝子治療臨床研究については、「遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成６年２月厚生省告示第二十三号）」及び「大学等における遺伝子治療臨床研究に関するガイドライン（平成６年６月文部省告示第七十九号）」により、その適正な実施を図ってきたところであるが、今般、遺伝子治療用医薬品の臨床研究にかかる事前審査を医療上の有用性及び倫理性を確保しつつ、審査手続の簡素化及び迅速化を図ること等を目的として、研究指針が制定されたところである。また、薬事法に定める治験に該当する遺伝子治療臨床研究（以下、「遺伝子治療に関する治験」という。）は、基本的に研究指針の対象外として手続の重複を排除することとされたところである。

本指針の改正は、研究指針において遺伝子治療に関する治験が基本的に

適用除外されたことに伴い、倫理的事項の取扱い等の整備や確認申請の実施方法の変更を行い、研究指針との整合性を図ることを主な目的とする。これにより遺伝子治療に関する治験について、基本的に研究指針によらず本指針に基づき一元的に取り扱われ、手続の簡素化及び迅速化が図られるものとなる。

第２．旧指針等からの変更点

１．指針の目的に関する事項

研究指針との整合性を図るため、品質及び安全性の確保を確認することとするだけでなく、倫理的事項等についても確認することができるようにしたこと。

２．倫理性に関する事項

治験については、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）に基づき実施され、倫理性についても適切に配慮がなされているが、遺伝子治療薬の開発にあたっては、その倫理性の確保が特に課題とされていることから、倫理性について十分に配慮する旨、明記したこと。

また、倫理性にかかる十分な配慮を確認するため、本指針に基づく確認申請にあたり、倫理的事項等にかかる確認を行うために必要な書類の提出を求めることとしたこと。

３．確認申請の取扱いに関する事項

確認申請については、遺伝子治療に関する治験を実施する者が自主的に確認を求めてきたところであるが、研究指針が遺伝子臨床研究を行う前に申請を行うことを義務付けていることなどから、確認申請についても義務化したこと。

４．その他

研究指針の第１章、第６章第１及び第３については、薬事法に定める治験についても引き続き適用されることから、その規定に基づき治験を実施することを念のため明記したこと。

第３．その他

１．本指針は、平成１４年４月１日より適用すること。ただし、改正前指針に基づき既に実施した手続きについては、改めて指針に基づき実施する必要はないこと。

２．遺伝子治療用医薬品の種類や特性、臨床上の適用法は多種多様であり、ま

た、本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩であるので、本指針を一律に適用したり、本指針の内容が必要事項すべてを包含しているとみなすことが必ずしも適切でない場合もあることから、個々の医薬品についての試験の実施や評価に際しては本指針の趣旨を踏まえ、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケースバイケースの原則で柔軟に対応するものであること。

（別添）

1．第１章第１を下記のとおり改めること。

第１　目的

本指針は、遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性等の確保のために必要な基本的事項を定めるものである。

2．第９章を下記のとおり改めること。

第９章　倫理性への配慮

遺伝子治療用医薬品の開発にあたっては、その倫理性が特に求められていることから、倫理的事項についても十分に配慮すること。

3．第１０章を下記のとおりとすること。

第１０章　その他

1　遺伝子治療用医薬品の製造業者又は輸入業者は、遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性等の確保を期するため、当該医薬品が本指針に適合していることの確認を厚生労働大臣に求めなければならない。

2　遺伝子治療用医薬品の製造業者又は輸入業者は、遺伝子治療に関する情報を収集し、自らが取り扱う遺伝子治療用医薬品の評価に影響を及ぼす知見を発見した場合には、速やかに厚生労働大臣に報告しなければならない。

3　遺伝子治療臨床研究に関する指針第１章、第６章第１及び第３については、薬事法に定める治験であっても適用されるので留意されたい。また、その他の部分についても、参考にすることが望ましい。

4．別記中のⅨ．に下記を追加すること。

(11)　倫理的配慮

・遺伝子治療臨床試験の実施に当たり、配慮すべき患者等への倫理的事項について記載する。治験審査委員会における審査の過程及び結果、運営等の規則を示す書類を提出すること。

薬食発第1228004号
平成１６年１２月２８日

各都道府県知事　殿

厚生労働省医薬食品局長

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の一部改正について

今般、遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成１６年文部科学省・厚生労働省告示第２号）が告示されたことに伴い、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（平成７年１１月１５日付け薬発第１０６２号薬務局長通知）の一部を下記のとおり改正し、平成１７年４月１日より適用することとしたので、御了知の上、貴管下関係業者に対して周知方御配慮願いたい。

記

第１０章の３を次のとおり改めること。

第１０章　その他

３　遺伝子治療臨床研究に関する指針第１章、第７章第１及び第３については、薬事法に定める治験であっても適用されるので留意されたい。また、その他の部分についても、参考にすることが望ましい。

（参　考）

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の一部改正新旧対照表

新	旧
第1章～第9章（略） 第10章　その他 1～2（略） 3　遺伝子治療臨床研究に関する指針第１章、第7章第１及び第3については、薬事法に定める治験であっても適用されるので留意されたい。また、その他の部分についても、参考にすることが望ましい。	第1章～第9章（略） 第10章 その他 1～2（略） 3　遺伝子治療臨床研究に関する指針第１章、第6章第１及び第3については、薬事法に定める治験であっても適用されるので留意されたい。また、その他の部分についても、参考にすることが望ましい。

下線部を変更

薬食監麻発第 0327025 号
平成２０年３月２７日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長　殿

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長

ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について

ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品又は医療機器の製造管理・品質管理に関しては、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成１６年厚生労働省令第１７９号）又は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１６年厚生労働省令第１６９号）が適用されている。

一方、昨年７月に取りまとめられた「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会報告書」においては、細胞・組織利用製品の特徴を踏まえた適切な薬事規制とするため、自家細胞・組織利用製品等に係る製造・品質管理に関する規制の整備を着実に実行されることが求められているところである。

このことから、今般、ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方として、自家細胞・組織利用製品等の特性を踏まえた製造管理・品質管理の実施に係る留意点について、別添のとおり取りまとめたので、貴職におかれては、内容について御了知の上、関係団体、関係機関等に対する適切な指導方ご配慮願いたい。

なお、本通知の写しを別紙の関係団体宛て送付することを申し添える。

（別紙）

日本製薬団体連合会長
日本製薬工業協会長
東京医薬品工業協会長
大阪医薬品協会長
米国研究製薬工業協会在日技術委員会長
在日米国商工会議所製薬小委員会長
欧州製薬団体連合会在日執行委員会長
日本医療機器産業連合会会長
在日米国商工会議所医療機器・ＩＶＤ小委員会委員長
欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長

ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方

ヒト（自己）由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」という。）の品質の担保に当たっては、患者本人から直接細胞・組織を採取することから必要最低限の検体でその品質管理を行う必要があるとともに、製品特性や処理工程の特殊性等を踏まえた製造管理及び品質管理を行うことが必要である。

また、細胞・組織加工医薬品等は、テーラーメイド的なものであり、かつ、患者から採取した元の細胞・組織とは異なるものであることに起因するリスクを考慮した適切な管理を行うことも重要である。

このような観点から、細胞・組織加工医薬品等の製造等に当たって踏まえるべき、製造管理及び品質管理の考え方を以下に示す。

第１　総論

１．目的

本考え方は、細胞・組織加工医薬品等がそれぞれ適用を受ける医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成１６年厚生労働省令第１７９号。以下「ＧＭＰ省令」という。）又は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１６年厚生労働省令第１６９号。以下「ＱＭＳ省令」という。）の運用において留意すべき点を示したものである。また、あわせて「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」（平成９年３月３１日付け薬発第 480 号厚生省薬務局長通知。以下「治験薬ＧＭＰ」という。）を遵守する際に留意すべき点を示したものであることから、特段の支障がない限り、治験に用いられるヒト（自己）由来の細胞・組織を加工したもの（以下「細胞・組織加工治験製品」という。）についても適用されるものとする。

これに加えて、「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」（平成２０年２月８日付け薬食発第 0208003 号厚生労働省医薬食品局長通知）に示された内容に留意されたい。

２．適用範囲

本考え方の適用範囲は、以下のとおりとする。

（１）細胞・組織加工医薬品等又は細胞・組織加工治験製品の製造に係る一連の製造工程。

（２）細胞・組織加工医薬品等又は細胞・組織加工治験製品のいずれかに該当する製品（以下単に「製品」という。）の製造に係る一連の製造工程に、複数の者が関与

している場合は、製品の製造に係る作業に従事するすべての職員。

（３）製造業者等が、運送業者又は医療機関との間で製造管理・品質管理に必要な取決めを結んでいる場合においては、当該運送業者による運送作業及び医療機関が医療行為の一環として行う細胞・組織の採取・移植等については、本考え方は適用しない。

３．定義

本考え方における用語の定義は、以下のとおりとする。

（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、非細胞・組織成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変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、ガンマ線による滅菌、冷凍、解凍等は加工とはみなさない。

（２）「製造」とは、細胞・組織の加工に加え、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、ガンマ線による滅菌、冷凍、解凍等、当該細胞・組織の本来の性質を改変しない操作を含む行為であって、最終製品である細胞・組織加工医薬品等及び細胞・組織加工治験製品を出荷するまでに行う行為をいう。

（３）「ドナー」とは、細胞・組織加工医薬品等及び細胞・組織加工治験製品の原料となる細胞又は組織を提供するヒトをいう。ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等及び細胞・組織加工治験製品にあっては、患者はドナーである。

第２　製造管理及び品質管理等に関する留意点

１．ドナー識別

（１）ドナー識別情報による識別

製品を製造するためにドナーから採取した細胞・組織であって、製造所において製造工程にある細胞・組織に係るドナーの識別については、ドナーを判別でき、かつ、混同を確実に防止するために適切な情報（以下「ドナー識別情報」という。）により行うこと。

ドナー識別情報は、その情報から氏名、住所等の個人情報が特定できない記号、番号等であること。また、異なるドナーから採取した細胞・組織と混同を起こす可能性のある紛らわしい記号、番号等の使用は避けること。

（２）ドナー識別情報の表示及び移動

ドナー識別情報は、フラスコ等の培養容器に直接表示すること。また、製造工程にある細胞・組織は、混同を確実に防止するために最低限度必要なドナー識別情報が表示された状態で移動させること。

（３）人為ミス防止措置

加工・製造過程における細胞・組織については、異なるドナーから採取した細胞・組織との混同を確実に防止するために、職員への教育訓練等必要な措置を採ること。

２．混同防止

（１）作業区域等

同時に複数の異なるドナーから採取した細胞･組織を取り扱う場合においては、細胞・組織と当該細胞・組織に係るドナー識別情報とが、常に適正な対応関係で移動することを担保し、混同を確実に防止するために、以下に掲げる事項に留意し、必要な措置を採ること。

- 培養装置等の培養設備は、鍵、暗証番号等で適正に管理することにより、限定された職員だけが取り扱うことができる構造であること。また、作業時において、同時に複数の異なるドナーから採取した細胞を取り扱うことができないようにすること。
- 細胞・組織の培養に係る作業を開始する前に、培養装置ごと（同一培養装置内に複数の容器がある場合はその容器ごと）に、それらを間違いなく識別する情報（ドナーの識別及び採取部位の識別に係るものを含む。）を分かりやすく表示すること。この識別情報の表示は、混同の原因とならないように適切な時期に廃棄すること。

（２）培養装置の使用記録

培養装置の使用に際しては、混同を確実に防止するために必要な情報の記録を作成し、これを保管すること。

（３）患者情報

製造業者等は、製造工程にある細胞・組織又は一連の製造工程を経て製品となったものについて、製品の移植、埋込み、注入、投与等（以下「移植等」という。）を受ける予定である患者を識別するために必要な情報（以下「患者情報」という。）を、細胞・組織又は製品に表示すること。なお、細胞・組織又は製品にドナー識別情報が表示されている場合においては、患者情報として「自己」の表示を行う

ことで差し支えない。

（４）出荷先施設情報

製造業者等は、製品について、製品ごとに、製品の移植等を受ける患者へ当該製品が確実に提供されるよう、当該患者が移植等を受ける医療機関等の出荷先施設名、診療科名、主治医の氏名等（以下「出荷先施設情報」という。）の必要な情報を把握するとともに、その記録を作成すること。

（５）直接の容器・被包への表示

製造所から出荷された製品について、医療機関等への到着後における混同の発生を防止するために、製品の直接の容器・被包に患者情報及び出荷先情報を適正に表示すること。直接の容器にこれらすべての情報を表示することが技術的に困難な場合においては、これに代えて混同の発生を防止するために必要な措置を採ること。

３．汚染防止のための管理

（１）構造設備等の管理

製品の製造所の構造設備については、製品に係る一連の製造工程において作業が完了するごとに、細菌、真菌及びウイルスの不活化又は除去を行う等、不活化又は除去が行われていない製品等による汚染を防止するために必要な措置（以下「汚染防止措置」という。）を採ること。

（２）原料・工程の管理

製品又はその原料の特性により、除去（濾過滅菌等）又は不活化（最終滅菌等）のいずれも行うことが出来ない場合には、原料の管理又は製造工程に係る管理において、以下の点に留意し、汚染防止措置を採ること。

- 培地添加成分等の原料については、微生物等又は他の細胞・組織の混入がないことを確認する等、製造工程における汚染等の発生を防止するために、必要な措置を採ること。
- 細胞・組織の混同及び交叉汚染を防止する観点から、原則として、同一培養装置内で同時に複数の異なるドナーから採取した細胞・組織を取り扱わないこと。
- 製造施設は、研究施設と兼用しないこと。ただし、細胞・組織加工治験製品を製造する製造施設については、十分な汚染防止対策及び混同防止対策が講じられていることを文書等の記録により客観的に証明できる場合は、この限りでない。

・　医療機関から製造所への細胞・組織の受入れに当たっては、細胞・組織の混同及び交叉汚染を防止するために必要な措置が適切に講じられるよう、ドナーの病原体検査その他の必要な措置を採ること。なお、細胞・組織の検査結果判定前に、ドナーの病原体検査の結果等に基づき細胞・組織の加工を行う場合においては、細胞・組織を取り扱う者がその事実を判別できるよう適切な措置を採ること。

・　製造作業に従事する職員以外の者による感染性因子の持ち込みにより製品が汚染されることを防止するため、製造所については、製造作業に従事する職員以外の者の立入りを制限する構造を有し、かつ、空調、洗浄・消毒設備等を備えていること。

４．適切な加工等

（１）適切な加工に必要な構造・設備

細胞・組織の生存能力を保ちつつ無菌的に培養、加工又は製造できる構造及び設備を有すること。また、使用する設備等について、必要に応じて、事前に適格性評価を行うとともに、運転が適切に行われていることの確認をすること。異常発生時には、加工又は製造に影響が生じないよう、速やかな対処を行うために必要な措置を採ること。

（２）適切な加工条件・期間

細胞・組織の種類等に応じ、適切な管理条件の下で培養又は加工を行うこと。また、加工は、細胞・組織の寿命、特質等にかんがみ、損傷、劣化又は死滅しない期間で行うこと。

（３）工程管理、試験検査等

ロットを構成しない製品の場合については、一般的な製造管理及び品質管理の手法において製品のロットごとに行うこととされる事項について、製品ごとに行うことをもってこれに代えても差し支えないこと。

製品及び原料の試験検査、その記録並びに参考品の保管について、ドナーへの侵襲性が高く採取可能な検体が少ない場合その他必要な検体採取が困難な場合においては、採取した検体の増殖を行うこと、又は、検体の試験検査に代えて工程管理での確認によることとして差し支えないこと。また、このとき代替する工程管理手法の妥当性が、バリデーション等の適切な方法により確認されている場合には、製品の規格試験以外の品質管理の工程においても適用して差し支えないこと。

（４）　搬送容器

搬送に使用する容器、車両等は、目的地に到着するまで製品の品質保持を担保するために、必要な性能を備えていること。

５．その他

- 製品標準書の製造手順及び生物由来医薬品等に係る規格について、ドナーの年齢、性別、既往歴、体質等の個人差により、逸脱が予測される場合、あらかじめ逸脱事例に関する対応を定めておくこと。
- 既に移植された製品の回収については、患者のリスクとベネフィットを十分検討し、回収が適切であると判断される場合には行うこと。
- 個人情報の漏洩を防ぐため、関係法令を遵守するとともに、コンピューターのパスワード管理やネットワーク管理を十分行うなどの措置を採ること。

写

薬食発第０７０９００２号
平成２０年７月９日

各都道府県知事　殿

厚生労働省医薬食品局長

治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬ＧＭＰ）について

治験薬を製造する際に遵守すべき適切な製造管理及び品質管理の方法並びに必要な構造設備に関する事項については、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項及び第２６条の３の規定を踏まえ、平成９年３月３１日付け薬発第４８０号厚生省薬務局長通知「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」（以下「旧治験薬ＧＭＰ通知」という。）及び平成９年５月２０日付け薬監第７０号厚生省薬務局監視指導課長通知「「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）の運用について」（以下「運用通知」という。）を定め、その適切な運用を図ってきたところである。

今般、早期探索的段階を含め、治験の特性を考慮し、治験の各段階に応じた治験薬の品質保証が可能となるよう、別添のとおり治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬ＧＭＰ）に改め、下記により取り扱うこととしたので、貴管下関係業者に対し周知方御配慮願いたい。

記

１．本治験薬ＧＭＰは、平成２０年８月１日以降に届出のあった治験の計画に使用する治験薬であって、同日以降に製造されるものについて適用するものとすること。なお、本通知の発出日以降、本治験薬ＧＭＰに定めた事項のうち可能なものから順次実施することは差し支えないこと。ただし、平成２１

年７月１日までは、従前の例によることができること。

２．本通知の適用に伴い、旧治験薬ＧＭＰ通知及び運用通知を廃止すること。

（別添）

治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬ＧＭＰ）

第１　総則

１．目的

本基準は、「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。以下「ＧＣＰ省令」という。）第１７条第１項及び第２６条の３に規定される治験薬を製造する際に遵守すべき適切な製造管理及び品質管理の方法並びに必要な構造設備に係る事項を定めるものであり、その目的は次に掲げるものである。

1.1　治験薬の品質を保証することで、不良な治験薬から被験者を保護すること。

1.2　治験薬のロット内及びロット間の均質性を保証することで、臨床試験の信頼性を確保すること。

1.3　治験薬が開発候補として絞り込まれた段階においては、当該治験薬と市販後製品の一貫性を、治験薬の製造方法及び試験方法が確立した段階においては、当該治験薬と市販後製品の同等性を保証することで、市販後製品の有効性及び安全性並びに臨床試験の適切性を確保すること。

２．適用範囲

2.1　本基準は、ＧＣＰ省令第１７条第１項の規定に基づき治験依頼者が実施すべき事項及び第２６条の３の規定に基づき自ら治験を実施する者が実施すべき事項を定めたものであり、ＧＣＰ省令に基づき実施される治験に用いる治験薬に適用されること。

2.2　本基準は、治験薬を製造する施設（以下「治験薬製造施設」という。）が海外にある場合においても適用されるものであること。

2.3　本基準は、ＧＣＰ省令第１７条第１項又は第２６条の３が適用となる治験に用いる治験薬の製造について適用されるものであり、当該治験薬が承認された後に「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（平成１６年厚生省令第１７９号。以下「ＧＭＰ省令」という。）が適用されるかどうかによるものではないこと。

2.4　ＧＣＰ省令に規定する自ら治験を実施する場合については、本基準の「治験依頼者」を「自ら治験を実施する者」に、「第２４条第３項」を「第２６条の１０第３項」に読み替えて適用する。

３．基本的考え方

3.1　治験薬の製造管理及び品質管理に求められる要件は、開発の進展に連動すべきものであり、また、同一の臨床段階においても、多岐に渡る臨床試験の目的や方法により求められる事項の程度に差異がありうる場合が想定されることから、一律的に規定することは困難である。本基準は、臨床試験の各段階における要件を区別して規定するものではないが、臨床試験を有効かつ適正に実施するためにも、開発に伴う段階的な状況やリスクを考慮して、適切だと判断される要件については柔軟に運用すること。また、本基準が医薬品開発の重要な期間に対して適用

されることから、製品ライフサイクルを見据えた品質マネジメントの一環として活用することが望ましい。

3.2　被験者の保護及び臨床試験の信頼性の確保のために、治験薬の製造管理及び品質管理に係る全ての記録について、後日の確認が取れるように保存すること。

3.3　治験薬が開発候補として絞り込まれた段階においては、被験者の保護及び臨床試験の信頼性の確保に加えて、治験薬と市販後製品との一貫性・同等性を示す根拠として、また、治験薬の設計品質及び製品品質の確立の根拠として、開発段階における全ての変更を管理し、文書化し、記録として保存すること。

3.4　治験薬の製造施設の構造設備については、治験薬の製造スケール等、開発と共に大きく変更されることが必然である一方、開発に伴って製造方法や試験方法等のデータが蓄積されていくことから、開発段階に応じたより適切な管理が求められる。その観点から、治験薬の製造施設の構造設備として、開発段階を考慮しない一律的な要件は不適切であると考えられることから、開発の最終段階に相当する医薬品の製造販売承認の要件及び医薬品の製造業許可の要件として求められる製造所の構造設備を認識した上で、必要な対応を図ること。

4．定義

4.1　この基準で「被験薬」とは、ＧＣＰ省令第２条第５項に定める被験薬をいう。

4.2　この基準で「治験薬」とは、ＧＣＰ省令第２条第７項に定める治験薬をいう。

4.3　この基準で「治験薬の品目」とは、一つの承認申請のために行われる治験に使用される治験薬の品目をいう。

4.4　この基準で「資材」とは、治験薬の容器、被包並びに容器及び被包に貼付するラベルをいう。

4.5　この基準で「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治験薬（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治験薬となるものを含む。)及び原料の一群をいう。

4.6　この基準で「管理単位」とは、同一性が確認された資材の一群をいう。

4.7　この基準で「バリデーション」とは、治験薬製造施設の製造設備並びに手順、工程その他の治験薬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。通常、製造方法や試験方法が確立し、再現性も考慮した繰り返しが必要な場合に行う。

4.8　この基準で「ベリフィケーション」とは、当該治験薬に期待される品質が得られたことを手順書、計画書、記録、報告書等から確認し、これを文書とすることをいう。通常、限定された状況、限定されたロットに対して、その妥当性や適切性の評価確認のために行う。

4.9　この基準で「クオリフィケーション」とは、構造設備（例えば、設備・装置・機器・ユーティリティ等）について、計画・仕様・設計どおり適格であることを評価確認し、これを文書とすることをいう。

第２　治験薬の製造管理及び品質管理

５．治験薬製造部門及び治験薬品質部門

5.1　治験依頼者は、治験薬製造施設ごとに、治験薬の製造管理に係る部門（以下単に「治験薬製造部門」という。）及び治験薬の品質管理に係る部門（以下単に「治験薬品質部門」という。）をおかなければならない。

なお、治験依頼者は、治験薬の製造工程の全部を委託する場合でも、必要な機能を備えた部門をおかなければならない。

5.2　治験薬品質部門は、治験薬製造部門から独立していなければならない。

６．治験薬の出荷の管理

6.1　治験依頼者は、治験薬の品目ごとに、治験薬品質部門のあらかじめ指定した者に、製造管理及び品質管理の結果を適正に評価させ、治験薬の製造施設からの出荷の可否を決定させなければならない。

6.2　治験薬の出荷の可否を決定する治験薬品質部門のあらかじめ指定した者は、当該治験及び治験薬の製造管理及び品質管理について十分な教育訓練を受け、知識経験を有する者でなければならない。

７．治験薬に関する文書

7.1　治験依頼者は、治験薬の品目ごとに、成分、分量、規格及び試験方法、製造手順、治験の概要その他必要な事項について記載した治験薬に関する文書を作成し、治験薬品質部門の承認を受けるとともに、これを保管しなければならない。

7.2　7.1 に規定する治験薬に関する文書は、当該治験薬の開発の進捗や新たに得られた知見等を踏まえ、適時適切に改訂されなければならない。

８．手順書等

8.1　治験依頼者は、治験薬製造施設ごとに、構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項について記載した治験薬の衛生管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

8.2　治験依頼者は、治験薬製造施設ごとに、治験薬等の保管、製造工程の管理その他必要な事項について記載した治験薬の製造管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

8.3　治験依頼者は、治験薬製造施設ごとに、検体の採取方法、試験検査結果の判定方法その他必要な事項を記載した治験薬の品質管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

8.4　治験依頼者は、8.1 から 8.3 に定めるもののほか、治験薬の製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するため、次に掲げる手順に関する文書（以下「手順書」という。）を治験薬製造施設ごとに作成し、これを保管しなければならない。

8.4.1　治験薬製造施設からの出荷の管理に関する手順

8.4.2　バリデーション及びベリフィケーションに関する手順
8.4.3　変更の管理に関する手順
8.4.4　逸脱の管理に関する手順
8.4.5　品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順
8.4.6　回収処理に関する手順
8.4.7　自己点検に関する手順
8.4.8　教育訓練に関する手順
8.4.9　文書及び記録の管理に関する手順
8.4.10　その他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順

8.5　治験依頼者は、治験薬に関する文書、治験薬の衛生管理の手順に関する文書、治験薬の製造管理の手順に関する文書、治験薬の品質管理の手順に関する文書及び手順書（以下「手順書等」と総称する。）を治験薬製造施設に備え付けなければならない。

9．治験薬の製造管理

9.1　治験依頼者は、治験薬製造部門に、手順書等に基づき次に掲げる治験薬の製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。

9.1.1　製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項を記載した治験薬の製造指図を示した文書を作成し、これを保管すること。
9.1.2　治験薬の製造指図を示した文書に基づき治験薬を製造すること。
9.1.3　治験薬の製造に関する記録をロットごと（ロットを構成しない治験薬については製造番号ごと。以下同じ。)に作成し、これを保管すること。
9.1.4　治験薬の表示及び包装についてロットごとにそれが適正である旨を確認し、その記録を作成し、これを保管すること。
9.1.5　原料及び治験薬についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに適正に保管し、及び出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
9.1.6　構造設備の清浄を確認し、その記録を作成し、これを保管すること。
9.1.7　職員の衛生管理を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
9.1.8　構造設備のバリデーション又はクオリフィケーションを、必要に応じて計画し、適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
9.1.9　構造設備を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
9.1.10　治験薬製造施設の構造設備のうち、一定の環境維持が必要な場合には、適切なモニタリングを行い、その記録を作成し、これを保管すること。
9.1.11　製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録により治験薬の製造管理が適切に行われていることを確認し、その結果を治験薬品質部門に対して文書により報告すること。
9.1.12　その他必要な業務

9.2　開発の段階によって治験薬の毒性等の知見が十分に得られていない場合があるため、治験依頼者は、治験薬製造部門に、交叉汚染の防止等、治験薬に特有の必要事項に係る措置を適切

に講じさせること。

１０．治験薬の品質管理

10.1　治験依頼者は、治験薬品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる治験薬の品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。

10.1.1　原料及び治験薬についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取し、その記録を作成し、これを保管すること。

10.1.2　採取した検体について、ロットごと又は管理単位ごとに試験検査を行い、その記録を作成し、これを保管すること。

10.1.3　試験検査結果の判定を行い、その結果を治験薬製造部門に対して文書により報告すること。

10.1.4　9.1.11の規定により治験薬製造部門から報告された製造管理に係る確認の結果をロットごとに確認すること。

10.1.5　治験薬の製造工程の全部又は一部を他の者（以下「治験薬受託製造者」という。）に委託する場合は、当該治験薬受託製造者の治験薬製造施設の製造管理及び品質管理が適切に行われていることを確認すること。

10.1.6　治験薬品質部門のあらかじめ指定された者は、製造管理及び品質管理の結果を適正に評価して治験薬の製造施設からの出荷の可否を決定すること。

10.1.7　治験薬について、ロットごとに、その使用が計画されている臨床試験で投与が終了するまでの期間において、その品質を保証すること。なお、安定性が極めて悪い治験薬については、投与されるまでの時間を考慮し、再現性等、十分な検討を行い、治験の信頼性の確保に努めること。

10.1.8　治験薬について、ロットごとに、変更の際の比較評価試験に使用する量を勘案した上で、所定の試験に必要な量の二倍以上の量を参考品として、被験薬に係る医薬品についての製造販売承認を受ける日(ＧＣＰ省令第２４条第３項の規定により通知したときは、通知した日後三年を経過した日)又は治験の中止若しくは終了の後三年を経過した日のうちいずれか遅い日までの期間保存すること。ただし、ロットを構成しない治験薬及び治験薬の性質上その保存が著しく困難であるものについては、この限りでない。

10.1.9　試験検査に関する設備及び器具のバリデーション又はクオリフィケーションを、必要に応じて計画し、適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

10.1.10　試験検査に関する設備及び器具を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、試験検査に関する計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

10.1.11　試験検査を他の試験検査設備又は試験検査機関（以下「外部試験検査機関等」という。）を利用して実施する場合には、次の記録を作成し、これを保管すること。

10.1.11.1　当該試験検査機関等の名称

10.1.11.2　当該試験検査機関等を利用する試験検査の範囲

10.1.11.3　当該試験検査機関等を利用する期間

10.1.12　その他必要な業務

１１．外部試験検査機関等の利用

11.1　治験依頼者は、外部試験検査機関等を利用する場合には、治験薬品質部門のあらかじめ指定した者が、外部試験検査機関等で試験検査が適切に実施されることを確認できるよう、当該外部試験検査機関等との間で、次に掲げる事項を取り決めておかなければならない。

11.1.1　外部試験検査機関等を利用する試験検査の範囲

11.1.2　外部試験検査機関等を利用する試験検査に関する技術的条件

11.1.3　外部試験検査機関等で適正に試験検査が実施されていることの治験依頼者による適切な確認

11.1.4　検体の運搬及び受渡し時における信頼性確保の方法

11.1.5　その他、外部試験検査機関等での試験検査の信頼性を確保するために必要な事項

11.2　治験依頼者は、治験薬品質部門のあらかじめ指定した者に、11.1.3 に規定する確認を行わせ、その結果の記録を作成させ、これを保管させなければならない。

１２．バリデーション及びベリフィケーション

12.1　治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

12.1.1　製造管理及び品質管理を適切に行うため、開発に伴う段階的な状況、治験の目的、リスク等を考慮し、必要なバリデーション又はベリフィケーションを適切に実施すること。

12.1.2　バリデーション及びベリフィケーションの結果を治験薬品質部門に対して文書により報告すること。

12.2　治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、12.1.1 のバリデーション又はベリフィケーションの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を講じるとともに、当該措置の記録を作成させ、これを保管させなければならない。

１３．変更の管理

13.1　治験依頼者は、開発段階であることから変更が頻繁に発生することを意識した上で、治験薬の製造管理及び品質管理に係る変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

13.1.1　製造管理及び品質管理に関連する変更の提案を受け、起こり得る品質への影響を小スケールによる実験等、科学的・客観的な手法により評価し、その評価の結果をもとに変更を行うことについて治験薬品質部門の承認を受けるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

13.1.2　評価した変更を行うときは、必要な文書の改訂を行い、適切な職員の教育訓練、その他所要の措置を講じること。

13.1.3　変更に伴う一連の文書（資料・記録等）については、治験薬の一貫性・同等性等を裏付ける将来の市販製品との関連を確認する必要が生じた場合のためのトレーサビリティを

確保すること。

１４．逸脱の管理

14.1　治験依頼者は、製造手順等からの逸脱（以下単に「逸脱」という。）が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

14.1.1　逸脱の内容を記録すること。

14.1.2　重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。

14.1.2.1　逸脱による治験薬の品質への影響を評価し、所要の措置を講じること。

14.1.2.2　14.1.2.1 に規定する評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、治験薬品質部門に対して文書により報告すること。

14.1.2.3　14.1.2.2 の規定により報告された評価の結果及び措置について、治験薬品質部門の確認を受けること。

14.2　治験依頼者は、治験薬品質部門に、手順書等に基づき、14.1.2.3 により確認した記録を作成させ、保管させること。

１５．品質等に関する情報及び品質不良等の処理

15.1　治験依頼者は、治験薬に係る品質等に関する情報（以下「品質情報」という。）を得たときは、その品質情報に係る事項が当該治験薬製造施設に起因するものでないことが明らかな場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

15.1.1　当該品質情報に係る事項の原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じること。

15.1.2　当該品質情報の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した記録を作成し、保管するとともに、治験薬品質部門に対して文書により速やかに報告すること。

15.1.3　15.1.2 の報告により、治験薬品質部門の確認を受けること。

15.2　治験依頼者は、15.1.3 の確認により品質不良又はそのおそれが判明した場合には、治験薬品質部門のあらかじめ指定した者に、速やかに、危害発生防止等のための回収等の所要の措置を決定させ、関係する部門に指示させること。

１６．回収処理

16.1　治験依頼者は、治験薬の品質等に関する理由により回収を行うときは、その回収に至った理由が当該治験薬製造施設に起因するものでないことが明らかな場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順に関する文書に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

16.1.1　回収に至った原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じること。

16.1.2　回収した治験薬を区分して一定期間保管した後、適切に処理すること。

16.1.3　回収の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した回収処理記録を作成し、保管

するとともに、治験薬品質部門に対して文書により報告すること。

１７．自己点検

17.1　治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

17.1.1　当該治験薬製造施設における治験薬の製造管理及び品質管理について適切な自己点検を行うこと。

17.1.2　自己点検の結果を治験薬品質部門に対して文書により報告すること。

17.1.3　自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。

17.2　治験依頼者は、17.1.1 の自己点検の結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を講じるとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。

１８．教育訓練

18.1　治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

18.1.1　治験薬の製造管理及び品質管理に係る業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること。

18.1.2　教育訓練の実施状況を治験薬品質部門に対して文書により報告すること。

18.1.3　教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。

１９．文書及び記録の管理

19.1　治験依頼者は、この基準に規定する文書及び記録について、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる事項を行わせなければならない。

19.1.1　文書を作成し、又は改訂する場合においては、手順書等に基づき、治験薬品質部門の承認を受けるとともに、配付、保管等を行うこと。

19.1.2　手順書等を作成し、又は改訂するときは、当該手順書等にその日付を記載するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保管すること。

19.1.3　この基準に規定する文書及び記録を、被験薬に係る医薬品についての製造販売承認を受ける日(ＧＣＰ省令第２４条第３項の規定により通知したときは、通知した日後三年を経過した日)又は治験の中止若しくは終了の後三年を経過した日のうちいずれか遅い日までの期間保管すること。

２０．委託製造

20.1　治験依頼者は、治験薬の製造工程の全部又は一部を治験薬受託製造者の治験薬製造施設で行わせる場合、当該治験薬受託製造者と、当該製造工程における製造管理及び品質管理の適切な実施を確保するため、次に掲げる事項を取り決めなければならない。

20.1.1　当該委託の範囲

20.1.2　当該委託製造に関する技術的条件

20.1.3　治験薬受託製造者の治験薬製造施設において当該委託製造が適切に行われていることの治験依頼者による適切な確認

20.1.4　治験依頼者が当該委託製造に関し行い得る治験薬受託製造者に対する指示

20.1.5　治験依頼者が当該委託製造の製造管理又は品質管理に関し改善の必要を認め、所要の措置を講じるよう 20.1.4 の指示を行った場合における当該措置の実施状況の確認

20.1.6　運搬及び受け渡し時における品質管理の方法

20.1.7　文書及び記録の保管

20.1.8　その他当該委託製造の製造管理及び品質管理の適切な実施を確保するために必要な事項

20.2　治験薬受託製造者には、この基準の２．から１９．までを適用する。ただし、2.4 を除き、「治験依頼者」を「治験薬受託製造者」と読み替えるものとする。なお、10.1.8 及び 19.1.3 に規定された参考品の保存又は記録の保管に係る業務については除く。

20.3　治験依頼者及び治験薬受託製造者は、20.1 に規定する取決め事項について、治験薬に関する文書、治験薬の衛生管理の手順に関する文書、治験薬の製造管理の手順に関する文書、治験薬の品質管理の手順に関する文書又は手順書に記載しなければならない。ただし、この場合において、これらの文書については、７．及び８．の規定にかかわらず、治験薬受託製造者が自ら行う製造工程に係る事項のみを記載することをもって足りるものとする。

20.4　治験依頼者が行う 20.1.4 に規定する指示は、文書により行わなければならない。

20.5　治験薬受託製造者は、治験薬受託製造者の治験薬品質部門が当該委託製造に係る製造管理及び品質管理の結果を適正に評価して出荷した旨を治験依頼者に対して文書により報告しなければならない。

20.6　治験依頼者は、あらかじめ指定した者に、次に掲げる業務を行わせなければならない。

20.6.1　20.1.3 及び 20.1.5 に規定する確認を行うこと。

20.6.2　20.6.1 の確認の結果の記録を作成し、治験依頼者の治験薬品質部門に対して文書により報告すること。

２１．治験薬の製造施設の構造設備

21.1　治験依頼者及び治験薬受託製造者は、ＧＭＰ省令及び「薬局等構造設備規則」（昭和３６年厚生省令第２号）を参考に、当該治験薬の物性・特性に基づき、科学的観点から、適切に対応すること。

21.2　治験依頼者及び治験薬受託製造者は、治験薬の製造施設の構造設備について、他の法規制が係る場合（例えば、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成１５年法律第９７号）、放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律（昭和３２年法律第１６７号）など）においては、それらの法規制を遵守した上で、本基準の適切な運用を図ること。

21.3　開発段階の特殊な状況下において使用されるもの（例えば、開発の早期の段階における、特殊な構造設備や機器の使用、使い捨ての機器や器具の使用）については、必ずしも 21.1 及

び 21.2 に参考として掲げた医薬品の構造設備の要件を求めるものではなく、それらの機能が効果的に発揮され、当該治験薬の品質が適切に確保されていることをベリフィケーション等により保証すること。

医薬発第 0520001 号
平成１５年5月２０日

各 都道府県知事 / 政令市長 / 特別区長 殿

厚生労働省医薬局長

生物由来製品及び特定生物由来製品の指定並びに生物由来原料基準の制定等について

厚生労働大臣が指定する生物由来製品及び特定生物由来製品を定める件（平成１５年厚生労働省告示２０９号)、生物由来原料基準を定める件（平成１５年厚生労働省告示２１０号）及び生物学的製剤基準の一部を改正する件（平成１５年厚生労働省告示２１１号）が本日公布され、平成１５年７月３０日から適用されることとなったので、下記改正趣旨について御了知の上、貴管下関係業者に対する周知方御配慮願いたい。

記

１　厚生労働省告示第２０９号関係

(1) 薬事法第２条第５項に規定される生物由来製品として、次のものが指定されたこと。

一　次に掲げる成分を含有する製剤（体外診断用医薬品（専ら疾病の診断に使用されることが目的とされている医薬品のうち、人又は動物の身体に直接使用されることのないものをいう。以下同じ。）を除く。）

アプロチニン液

アルテプラーゼ（遺伝子組換え）
アレルゲンエキス（治療用であって、菌類及び人の尿に由来するものに限る。）
イミグルセラーゼ（遺伝子組換え）
インターフェロンアルファ（ＮＡＭＡＬＷＡ）
インターフェロンアルファ（ＢＡＬＬ－１）
インターフェロンガンマ－ｎ１
インターフェロンベータ
インターフェロンベータ－１ｂ（遺伝子組換え）
インフリキシマブ（遺伝子組換え）
インフルエンザＨＡワクチン
インフルエンザワクチン
ウリナスタチン
ウロキナーゼ
Ａ型ボツリヌス毒素
エプタコグアルファ（活性型）（遺伝子組換え）
エポエチンアルファ（遺伝子組換え）
エポエチンベータ（遺伝子組換え）
黄熱ワクチン
オクトコグアルファ（遺伝子組換え）
解凍人赤血球濃厚液
下垂体性性腺刺激ホルモン
活性化プロトロンビン複合体
加熱人血漿たん白
ガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム（^{99m}Tc）
乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン
乾燥抗ＨＢｓ人免疫グロブリン

乾燥抗Ｄ（Ｒｈｏ）人免疫グロブリン
乾燥抗破傷風人免疫グロブリン
乾燥細胞培養痘そうワクチン
乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン
乾燥弱毒生水痘ワクチン
乾燥弱毒生風しんワクチン
乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン
乾燥弱毒生麻しんワクチン
乾燥スルホ化人免疫グロブリン
乾燥組織培養不活化Ａ型肝炎ワクチン
乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン
乾燥痘そうワクチン
乾燥日本脳炎ワクチン
乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ
乾燥濃縮人活性化プロテインＣ
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子
乾燥濃縮人血液凝固第ＸⅢ因子
乾燥濃縮人Ｃ１－インアクチベーター
乾燥ＢＣＧ（膀胱内用）
乾燥ＢＣＧ膀胱内用（コンノート株）
乾燥ＢＣＧ膀胱内用（日本株）
乾燥ＢＣＧワクチン
乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体
乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体
乾燥人フィブリノゲン
乾燥 pH ４処理人免疫グロブリン
乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン

乾燥ポリエチレングリコール処理抗ＨＢｓ人免疫グロブリン
乾燥ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン
乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
組換え沈降Ｂ型肝炎ワクチン（酵母菌に由来するものを除く。）
経口生ポリオワクチン
結核菌熱水抽出物
結晶トリプシン
抗ＨＢｓ人免疫グロブリン
合成血
抗破傷風人免疫グロブリン
抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン
抗ヒトＴリンパ球ウサギ免疫グロブリン
抗ヒトリンパ球ウマ免疫グロブリン
コレラワクチン
ジフテリアトキソイド
ジフテリア破傷風混合トキソイド
絨(じゅう)毛組織加水分解物（人に由来するものに限る。）
新鮮凍結人血漿(しょう)
水痘抗原
ストレプトキナーゼ
ストレプトドルナーゼ
成人用沈降ジフテリアトキソイド
精製ツベルクリン
洗浄人赤血球浮遊液
組織培養ウロキナーゼ
ソマトロピン（遺伝子組換え）（人及び動物の細胞に由来するものに限る。）
大凝集人血清アルブミン
胎盤加水分解物（人に由来するものに限る。）

胎盤絨毛分解物（人に由来するものに限る。）
胎盤性性腺刺激ホルモン
チソキナーゼ
沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド
沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
沈降精製百日せきワクチン
沈降破傷風トキソイド
沈降Ｂ型肝炎ワクチン
テクネチウム大凝集人血清アルブミン（^{99m}Tc）
テクネチウム人血清アルブミン（^{99m}Tc）
痘そうワクチン
トラスツズマブ（遺伝子組換え）
トロンビン
ナイセリア菌体製剤
ナサルプラーゼ（細胞培養）
ナテプラーゼ（遺伝子組換え）
日本脳炎ワクチン
肺炎球菌ワクチン
肺サーファクタント
破傷風トキソイド
バシリキシマブ（遺伝子組換え）
白血球除去人赤血球浮遊液
パミテプラーゼ（遺伝子組換え）
パリビズマブ（遺伝子組換え）
ヒスタミン加人免疫グロブリン（乾燥）
人血小板濃厚液
ヒト血漿由来乾燥血液凝固第ＸⅢ因子
人血清アルブミン

人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム（^{99m}Tc）
人赤血球濃厚液
人全血液
ヒト胎盤抽出物
人ハプトグロビン
人免疫グロブリン
百日せきジフテリア混合ワクチン
百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
百日せきワクチン
フィブリノゲン加第ＸⅢ因子
フィブリノゲン配合剤
フィブリノリジン
プラセンタエキス（人に由来するものに限る。）
pH ４処理酸性人免疫グロブリン
発しんチフスワクチン
ポリエチレングリコール処理抗ＨＢｓ人免疫グロブリン
ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
ポリオワクチン
ミリモスチム
滅菌凍結乾燥豚真皮
滅菌凍結乾燥豚皮
ムロモナブ－ＣＤ３
モンテプラーゼ（遺伝子組換え）
ヨウ化人血清アルブミン（^{131} Ｉ）
溶連菌抽出物
リツキシマブ（遺伝子組換え）
ルリオクトコグアルファ（遺伝子組換え）

レノグラスチム（遺伝子組換え）

ワイル病秋やみ混合ワクチン

ワイル病治療血清

二　次に掲げる成分を含有する製剤（体外診断用医薬品及び経口投与又は経皮投与等により使用されるものを除く。）

イソフェンインスリン

インスリン（菌類に由来するものであって、かつ、遺伝子組換え技術を応用して製造されるものを除く。）

インスリン亜鉛

牛血液抽出物

ガスえそウマ抗毒素（ガスえそ抗毒素）

家兎睾丸・皮膚エキス配合剤

カリジノゲナーゼ

乾燥ガスえそウマ抗毒素（乾燥ガスえそ抗毒素）

乾燥ジフテリアウマ抗毒素（乾燥ジフテリア抗毒素）

乾燥破傷風ウマ抗毒素（乾燥破傷風抗毒素）

乾燥はぶウマ抗毒素（乾燥はぶ抗毒素）

乾燥ボツリヌスウマ抗毒素（乾燥ボツリヌス抗毒素）

乾燥まむしウマ抗毒素（乾燥まむし抗毒素）

結晶性インスリン亜鉛

血清性性腺刺激ホルモン

コンドロイチン硫酸ナトリウム（魚類に由来するものを除く。）

セクレチン

ダナパロイドナトリウム

ダルテパリンナトリウム

バトロキソビン

パルナパリンナトリウム

プロタミンインスリン亜鉛

ヘパリンカルシウム

ヘパリンナトリウム

ヘモコアグラーゼ

ポルフィマーナトリウム

無晶性インスリン亜鉛

幼牛血液抽出物

レビパリンナトリウム

ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液

三　次に掲げる組織から構成された医療用具

ウシ心のう膜

ウマ心のう膜

ブタ心臓弁

四　次に掲げる成分を含有する医療用具（検査のための採血に用いる医療用具を除く。）

ウロキナーゼ

羊抗体

人血清アルブミン

ヘパリンカルシウム

ヘパリンナトリウム

マウス抗体

幼若ブタ歯胚組織由来エナメル質誘導体

(2) 薬事法第２条第６項に規定される特定生物由来製品として、前記(1)に掲げるもののうち、次のものが指定されたこと。

次に掲げる成分を含有する製剤（体外診断用医薬品を除く。）

インターフェロンベーター１ｂ（遺伝子組換え）

オクトコグアルファ（遺伝子組換え）

解凍人赤血球濃厚液

活性化プロトロンビン複合体

加熱人血漿（しょう）たん白（主成分として使用されているものに限る。）
乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン
乾燥抗ＨＢｓ人免疫グロブリン
乾燥抗Ｄ（Ｒｈｏ）人免疫グロブリン
乾燥抗破傷風人免疫グロブリン
乾燥スルホ化人免疫グロブリン
乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ
乾燥濃縮人活性化プロテインＣ
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子
乾燥濃縮人血液凝固第ＸⅢ因子
乾燥濃縮人Ｃ１－インアクチベーター
乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体
乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体
乾燥人フィブリノゲン
乾燥 pH ４処理人免疫グロブリン
乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン
乾燥ポリエチレングリコール処理抗ＨＢｓ人免疫グロブリン
乾燥ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン
乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
抗ＨＢｓ人免疫グロブリン
合成血
抗破傷風人免疫グロブリン
絨（じゅう）毛組織加水分解物（人に由来するものに限る。）
新鮮凍結人血漿（しょう）
洗浄人赤血球浮遊液
胎盤加水分解物（人に由来するものに限る。）
胎盤絨（じゅう）毛分解物（人に由来するものに限る。）

トロンビン（人に由来するものに限る。）

白血球除去人赤血球浮遊液

ヒスタミン加人免疫グロブリン（乾燥）

人血小板濃厚液

ヒト血漿（しょう）由来乾燥血液凝固第ＸＩＩＩ因子

人血清アルブミン（主成分として使用されているものに限る。）

人赤血球濃厚液

人全血液

ヒト胎盤抽出物

人ハプトグロビン

人免疫グロブリン

フィブリノゲン加第ＸＩＩＩ因子

フィブリノゲン配合剤

プラセンタエキス（人に由来するものに限る。）

pH ４処理酸性人免疫グロブリン

ポリエチレングリコール処理抗ＨＢｓ人免疫グロブリン

ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

ルリオクトコグアルファ（遺伝子組換え）

(3) 今般指定された生物由来製品及び特定生物由来製品の範囲には、専ら動物に使用されることが目的とされている医薬品は含まれないこと。また、日本薬局方に収載されている医薬品であって、専ら動物に使用されることが目的とされている医薬品についても同様に指定の範囲に含まれないこと。

(4) 生物由来製品及び特定生物由来製品は、１の(1)及び(2)に掲げる製品（原薬、製剤バルクを除く。）であるが、今後、新たに承認される製品については、製品の承認毎に生物由来製品及び特定生物由来製品として指定するものであること。また、生物由来製品及び特定生物由来製品の指定は、感染症に関する科学的な知見を踏まえて、適宜見直しが行われるものであること。

(5)「経口投与又は経皮投与等」には注腸剤及び坐剤（膣坐剤は除く。）などが含まれるが、点眼剤は含まれないものであること。

2　厚生労働省告示第２１０号関係

(1) 生物由来製品並びに生物由来の原材料から製造する原料又は材料を製造工程において使用するすべての医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療用具の当該原料又は材料について、薬事法第４２条の規定に基づき、品質及び安全性確保の観点から基準を定めたものであること。ただし、人体に直接使用することのない製品等については適用されないものであること。

(2) この基準を満たさない原料又は材料は、品質及び安全性についての情報が十分でないことから、製造業者は、これらを原料等として医薬品等を製造すべきではないこと。

(3) 平成１５年７月２９日において既に製造又は輸入販売の承認を受けているものについては、生物由来原料基準の規定事項に関して平成１５年１０月２９日までは従前の例によることができること。

(4) ヒトの細胞又は組織の採取を行う者、倫理委員会等の委員、細胞組織製品の開発、製造に関係するすべての者は、細胞又は組織の採取や当該細胞組織製品を取り扱う際に知り得たドナーや患者に関する個人情報を漏らしてはならないこと。

(5) ドナー動物の取扱いについては、当面、動物委員会の承認を受け、適切な取扱いがなされていることの記録が確認できるものであることを考慮すること。

(6) 細胞組織医薬品及び細胞組織医療用具に関する基準は平成１５年７月２９日をもって廃止すること。

3　厚生労働省告示第２１１号関係

(1) 生物由来原料基準の制定に伴い、生物学的製剤基準より血液製剤総則が削除されること。

(2) 改正前の血液製剤総則７及び８が、それぞれ通則 44 及び 45 として規定されること。

(3) ３の(1)及び(2)の改正に伴い、通則及び医薬品各条の一部が改正されること。

(4) 本改正により、改正前と改正後の基準が異なるもので、平成１５年７月２９日において既に製造又は輸入販売の承認を受けているものについては、平成１５年１０月２９日までは、改正前の生物学的製剤基準を改正後の基準とみなすことができること。

４　その他関連通知の整理

(1) 生物由来原料基準の制定に伴い、人の血液に対するウイルス検査の項目及び方法が同基準により規定されたことから、次に掲げる通知及びこれらに基づく事務連絡を廃止すること。

・「血液製剤のＨＢウイルス等の汚染防止対策について」（昭和６２年１２月１２日薬発第１１１１号）

・「血液製剤のＨＢウイルス等の汚染防止対策について」（昭和６２年１２月１２日薬発第１１１２号）

・「血液製剤のＨＢウイルス等の汚染防止対策について」（昭和６２年１２月１２日薬発第１１１３号）

・「献血血液におけるＣ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）関連抗体検査の実施について」（平成元年１２月２６日薬発第１１６２－１号）

・「献血血液におけるＣ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）関連抗体検査の実施について」（平成元年１２月２６日薬発第１１６２－２号）

・「献血血液に対する抗ＨＩＶ抗体検査（抗ＨＩＶ－２抗体検査）の実施について」（平成５年１１月１９日薬発第９９０号）

・「血液製剤の製造に供する原料血液に対する抗ＨＩＶ抗体検査（抗ＨＩＶ－２抗体検査）の徹底について」（平成５年１１月１９日薬発第９９１号）

・「献血血液及び血液製剤の製造に供する原料血液に対する抗ＨＩＶ抗体検

査（抗ＨＩＶ－２抗体検査）について」（平成５年１１月１９日薬発第９９２号）

・「血液製剤の製造に供する原料血漿供給元における、原料血漿の検査状況の確認と受入検査の徹底について」（平成５年１１月３０日第１０１７号）

(2) 次に掲げる通知については、それぞれ次のとおり取り扱うこと。

① 「献血血液に対するＡＩＤＳ及びＡＴＬ抗体検査の全数検査実施について」（昭和６１年９月１８日薬発第７７５号）の一部を次のように改正する。

題名を「献血血液に対するＡＴＬ抗体検査の全数検査実施について」に改める。

通知文中第二段落及び第三段落を削る。

通知文第四段落中「また、ＡＴＬ（成人Ｔ細胞白血病）抗体検査についても、」を「さて、ＡＴＬ（成人Ｔ細胞白血病）抗体検査については、」に改め、「ＡＩＤＳの場合と同様の趣旨から、」を削る。

② 「供血血液に対するＡＩＤＳ及びＡＴＬ抗体検査の実施について」（昭和６１年９月１８日薬発第７７６号）の一部を次のように改正する。

題名を「供血血液に対するＡＴＬ抗体検査の実施について」に改める。

通知文中第二段落及び第三段落を削る。

通知文第四段落中「また、ＡＴＬ（成人Ｔ細胞白血病）抗体検査についても、」を「さて、ＡＴＬ（成人Ｔ細胞白血病）抗体検査については、」に改め、「ＡＩＤＳ抗体検査と同様に」を削る。

③ 「献（供）血血液に対するＡＩＤＳ及びＡＴＬ抗体検査の実施について」（昭和６１年９月１８日薬発第７７７号）の一部を次のように改正する。

題名を「献（供）血血液に対するＡＴＬ抗体検査の実施について」に改める。

④ 「献（供）血血液に対するＡＩＤＳ及びＡＴＬ抗体検査の実施に伴う血液製剤の取扱いについて」（昭和６１年９月１８日薬生第１０５号）の一部を次のように改正する。

題名を「献（供）血血液に対するＡＴＬ抗体検査の実施に伴う血液製剤の取扱いについて」に改める。

通知文第一段落中「ＡＩＤＳ及び」を削る。

記の（例）中(2)を削り、(1)中「ＡＩＤＳ及び」を削る。

⑤　「献（供）血血液に対するＡＩＤＳ及びＡＴＬ抗体検査の実施に伴う血液製剤の取扱いについて」（昭和６１年9月１８日薬生第１０６号）の一部を次のように改正する。

題名を「献（供）血血液に対するＡＴＬ抗体検査の実施に伴う血液製剤の取扱いについて」に改める。

⑥　「薬事法施行規則の一部を改正する省令等の施行について」（平成１３年3月２８日医薬発第２６６号）の記の第３の３及び第４を削る。

(3) なお、国内で採血された血液に由来する原血漿を血漿分画製剤の製造に用いる場合におけるＨＴＬＶ－１抗体検査の在り方については薬事・食品衛生審議会血液事業部会で検討中であり、その結果を踏まえ、別途通知する。

医薬安発第 0520004 号
平成１５年５月２０日

各都道府県薬務主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局安全対策課長

生物由来製品の添付文書の記載要領について

薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律（平成１４年法律第９６号）のうち、生物由来製品の添付文書等の記載事項に係る改正後の薬事法（昭和３５年法律第１４５号）第６８条の４の規定が平成１５年７月３０日から施行されることに伴い、生物由来製品の添付文書に記載すべき事項について、平成１５年５月１５日付け医薬発第 0515005 号厚生労働省医薬局長通知により示したところである。今般、これらの記載事項に関する記載要領を医薬品については別添１、医療用具については別添２のとおり定めたので、貴管下関係業者、団体等に対し周知徹底を図るとともに、生物由来製品である医薬品及び医療用具の添付文書に関する指導につき格段のご配慮をお願いしたい。

別添１

生物由来製品である医薬品の添付文書記載要領

第一　基本的留意事項

医療用医薬品（ワクチン類等を除く。）に関しては、平成９年４月２５日付け薬発第６０６号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領」、同日付け薬発第６０７号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」及び同日付け薬安第５９号厚生省薬務局安全課長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、ワクチン類等に関しては、平成１１年１月１３日付け医薬発第２０号厚生省医薬安全局長通知「ワクチン類等の添付文書の記載要領について」、同日付け医薬発第２１号「ワクチン類等の接種（使用）上の注意記載要領について」及び同日付け医薬安第１号厚生省医薬安全局安全対策課長通知「ワクチン類等の添付文書記載要領について」（以下、これらの通知による記載要領を「医薬品添付文書記載要領」という。）に基づく添付文書の記載を求めているところであり、生物由来製品である医薬品のうち、医薬品添付文書記載要領が適用されるものについては、当該記載要領に併せて本記載要領にも基づく添付文書とすること。

第二　生物由来製品について追加記載すべき事項及び各事項の記載位置又は順序

１．特定生物由来製品

（１）規制区分の記載位置（名称の前）に、他の規制区分の記載に加え、「特定生物由来製品」と記載する。

（２）遺伝子組換え製剤にあっては、名称の下に「遺伝子組換え」である旨を記載する。

（３）添付文書本文の冒頭（「医薬品添付文書記載要領」における「５．名称」の後、「６．警告」の前）に感染症伝播のリスクに関する全般的な注意を記載する。

（４）「組成・性状」あるいは「製法の概要及び組成・性状」（ワクチン類等の場合）の項に、当該製品に含有され、又は製造工程において使用されている原料又は材料のうち、ヒトその他の生物（植物を除く。以下同じ。）

に由来する成分の名称並びに当該製品の原材料（製造に使用する原料又は材料の由来となるものをいう。以下同じ。）であるヒトその他の生物の名称及び使用部位等を記載する。また、ヒト血液を原材料としている場合は、採血国及び採血方法（献血又は非献血の別）を記載する。

なお、生物由来原料基準（平成１５年厚生労働省告示第２１０号）の適用を受けない原料又は材料については、こうした記載を要しないこと。

（５）「使用上の注意」のうち「重要な基本的注意」として、使用にあたっては、当該製品の有効性及び安全性その他適正な使用のために必要な事項について、当該製品を使用する患者に対して説明し、理解を得るよう努めなければならない旨を記載する。

（６）「使用上の注意」、「有効成分に関する理化学的知見」等の適切な項に、原材料の採取の際に行った感染症検査の詳細や不活性化処理の詳細、安全対策の限界等を記載する。

（７）「取扱い上の注意」として、当該製品を使用した場合は、医薬品名（販売名）、製造番号又は製造記号（ロット番号）、使用年月日、使用した患者の氏名・住所等を記録し、その記録を少なくとも２０年間保存する旨を記載する。

２．生物由来製品（特定生物由来製品を除く。）

（１）規制区分の記載位置（名称の前）に、他の規制区分の記載に加え、「生物由来製品」を記載する。

（２）遺伝子組換え製剤にあっては、名称の下に「遺伝子組換え」である旨を記載する。

（３）「組成・性状」あるいは「製法の概要及び組成・性状」（ワクチン類等の場合）の項に、当該製品に含有され、又は製造工程において使用されている原料又は材料のうち、ヒトその他の生物に由来する成分の名称並びに当該製品の原材料であるヒトその他の生物の名称及び使用部位等を記載する。また、ヒト血液又はヒト血液由来の成分を有効成分としている場合は、採血国及び採血方法（献血又は非献血の別）を記載する。

なお、生物由来原料基準の適用を受けない原料又は材料については、こうした記載を要しないこと。

第三　記載要領

１．特定生物由来製品

（１）名称の前に「特定生物由来製品」と記載する。

また、遺伝子組換え製剤にあっては、名称の下に遺伝子組換えである旨を記載する。

記載例：特定生物由来製品　○○○○○（販売名）
△△△（一般的名称）（遺伝子組換え）製剤

（２）感染症伝播のリスクに関する事項

本文冒頭（「警告」の項の前）に段抜き枠囲いで、感染症伝播のリスクに関する全般的な注意を以下の事項を含めて簡潔に記載する。なお、具体的な記載表現は、別記１に準じたものとし、８ポイント以上の文字サイズを使用すること。

① 有効成分若しくは添加物として、又は製造工程においてヒトその他の生物の血液・細胞・組織・臓器等に由来する成分が使用されていること。
② 感染症の伝播を防止するための安全対策を実施していること（具体的な安全対策は「使用上の注意」、「有効成分に関する理化学的知見」の項等に記載する。）。
③ 感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないこと。
④ 治療上の必要性を考慮し、最小限の使用とすること。

（３）「組成・性状」の項（ワクチン類等にあっては、「製法の概要及び組成・性状」の項）

① 有効成分又は添加物のうち、ヒトその他の生物に由来する成分の名称並びに当該成分の由来となるヒトその他の生物の名称（例えば、ヒトの場合はヒト、動物の場合は動物種）及び使用部位等（例えば、血液の場合は血液、細胞・組織・臓器等の場合はその名称等）を製造・輸入承認書の記載に基づき記載する。
② 製造工程において生物に由来する成分を使用している場合にも上記と同様にその名称並びに当該成分の由来となるヒトその他の生物の名称及び

使用部位等を記載する。

③ ヒト血液を原材料として製造される場合にあっては、採血国（原則として採血国として製造・輸入承認書に記載されているすべての国）及び採血方法（献血又は非献血の別）を記載する。

なお、具体的な記載表現等は別記１に準じたものとすること。

（４）「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項

重要な基本的注意として、使用にあたっては、当該製品の有効性及び安全性その他適正な使用のために必要な事項について、当該製品を使用する患者に対して説明し、その理解を得るよう努めなければならない旨を記載する。

なお、具体的な記載表現は別記１に準じたものとすること。

その他製剤特有の基本的注意事項は、本項に記載する。

（５）「取扱い上の注意」の項

取扱い上の注意として、当該製品を使用した場合は、医薬品名（販売名）、製造番号又は製造記号（ロット番号）、使用年月日、使用した患者の氏名・住所等を記録し、その記録を少なくとも２０年間保存する旨を記載する。

なお、具体的な記載表現は別記１に準じたものとすること。

（６）原材料の採取の際に行った感染症検査の詳細や不活性化処理の詳細、安全対策の限界等に関する事項

感染症検査の詳細や不活性化処理の詳細、それらの安全対策の限界等については、「使用上の注意」、「有効成分に関する理化学的知見」等の適切な項に記載する。

２．生物由来製品（特定生物由来製品を除く。）

（１）名称の前に「生物由来製品」と記載する。

また、遺伝子組換え製剤にあっては、名称の下に遺伝子組換えである旨を記載する。

記載例：生物由来製品　○○○○○（販売名）
△△△（一般的名称）（遺伝子組換え）製剤

（２）「組成・性状」の項（ワクチン類等にあっては、「製法の概要及び組成・性状」の項）

① 有効成分又は添加物のうち、ヒトその他の生物に由来する成分の名称並びに当該成分の由来となるヒトその他の生物の名称（例えば、ヒトの場合はヒト、動物の場合は動物種）及び使用部位等（例えば、血液の場合は血液、細胞・組織・臓器等の場合はその名称等）を製造・輸入承認書の記載に基づき記載する。

② 製造工程において生物に由来する成分を使用している場合にも上記と同様にその名称並びに当該成分の由来となるヒトその他の生物の名称及び使用部位等を記載する。

③ ヒト血液又はヒト血液由来の成分を有効成分としている場合には、採血国（原則として採血国として製造・輸入承認書に記載されているすべての国）及び採血方法（献血又は非献血の別）を記載する。

なお、具体的な記載表現等は別記２に準じたものとすること。

別記１

特定生物由来製品の感染症伝播のリスクに関する冒頭注意書き記載例

有効成分又は添加物として、ヒト血液又はヒト胎盤由来成分を含む場合
本剤は、有効成分（／添加物）としてヒト血液（／ヒト胎盤）[*1]由来成分を含有しており、原材料となった血液（／胎盤）を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化処理[*2]などを実施し、感染症の伝播を防止するための安全対策を講じているが、ヒト血液（／ヒト胎盤）を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。 ＊1）由来となる生物の名称及び細胞・組織・臓器等の名称を記載する。 ＊2）原材料となった血液等を採取する際の問診、感染症検査の他、感染症伝播のリスクを避ける目的で何らかの処理を行っている場合に記載する。 ＊下線部は当該製剤に合わせた記載とすること。
製造工程中にヒト血清アルブミンを使用している場合
本剤は、製造工程中にヒト血清アルブミンを使用しており、原材料となった血液を採取する際には問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化処理などを実施し、感染症の伝播を防止するための安全対策を講じているが、製品中に残留するヒト血清アルブミンに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

注）

１．血液製剤等に関して、現行の添付文書冒頭部分に記載されている内容を併せて盛り込むこと。（例：「血液製剤の使用指針」等を参考にする旨）

２．成分の詳細、原材料である血液の採血方法（献血又は非献血の別）については、「組成・性状」又は「製法の概要及び組成・性状」の項に記載する。また、感染症検査の詳細や不活性化処理の詳細、安全対策の限界等については、「使用上の注意」、「有効成分に関する理化学的知見」等の適切な項に記載する。

特定生物由来製品の組成・性状の項の記載例

有効成分として日本で採血されたヒト血液由来成分○○○○、添加物として動物種◇◇◇の臓器▼▼から抽出された△△△、製造工程において日本で採血されたヒト血液由来成分□□□が使用されている場合

	成分名	含量	備考
有効成分	○○○○	××mg	ヒト血液由来成分 採血国：日本 採血方法：献血
添加物	△△△	◎◎mg	◇◇◇（動物種）の▼▼（臓器名）抽出物
	▽▽▽	▲▲mg	

本剤は、製造工程において、ヒトの血液由来成分（□□□）を使用している（採血国：日本、採血方法：献血）。

特定生物由来製品の使用上の注意の重要な基本的注意の項における患者への説明の記載例

「患者への説明」

本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液（／細胞・組織・臓器名等）を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、その理解を得るよう努めること。

特定生物由来製品の取扱い上の注意の項における記録の保存の記載例

「記録の保存」

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号又は製造記号（ロット番号）、使用年月日、

使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも２０年間保存すること。

別記２

生物由来製品の組成・性状の項の記載例

添加物として動物種◇◇◇の臓器▼▼から抽出された△△△、製造工程において動物種□□□の臓器●●●由来成分（◆◆◆）が使用されている場合

	成分名	含量	備考
有効成分	○○○○（遺伝子組換え）	××mg	
添加物	△△△	◎◎mg	◇◇◇（動物種）の▼▼（臓器名）抽出物
	▽▽▽	▲▲mg	

本剤は、製造工程において、□□□（動物種）の●●●（臓器名）由来成分（◆◆◆）を使用している。

注）

ワクチン、抗毒素等のワクチン類等については、製造工程において使用される生物に由来する成分の名称並びに当該成分の由来となる生物の名称及び使用部位等について、「製法の概要及び組成・性状」の「製法の概要」の項に記載することで差し支えない。

別添２

生物由来製品である医家向け医療用具の添付文書記載要領

第一　基本的留意事項

医家向け医療用具の添付文書に関しては、平成１３年１２月１４日付け医薬発第１３４０号厚生労働省医薬局長通知「医家向け医療用具添付文書の記載要領について」、同日付け医薬安発第１５８号厚生労働省医薬局安全対策課長通知「医家向け医療用具添付文書の記載要領について」及び同日付け医薬安発第１６１号「医家向け医療用具の使用上の注意記載要領について」（以下、これらの通知による記載要領を「医療用具添付文書記載要領」という。）に基づく添付文書の記載を求めているところであり、生物由来製品である医療用具のうち、医療用具添付文書記載要領が適用されるものについては、当該記載要領に併せて本記載要領にも基づく添付文書とすること。

第二　生物由来製品において追加記載すべき事項及び各事項の記載位置又は順序

１．特定生物由来製品

（１）販売名の前に、「特定生物由来製品」と記載する。

（２）遺伝子組換え材料を使用している製品にあっては、販売名の下に遺伝子組換え材料を使用している旨を記載する。

（３）添付文書本文の冒頭（「医療用具添付文書記載要領」における「４．販売名」の後、「５．警告」の前）に感染症伝播のリスクに関する全般的な注意を記載する。

（４）「形状・構造等」の項に、当該製品に含有され、又は製造工程において使用されている原料又は材料のうち、ヒトその他の生物（植物を除く。以下同じ。）に由来する成分の名称並びに当該製品の原材料（製造に使用する原料又は材料の由来となるものをいう。以下同じ。）であるヒトその他の生物の名称及び使用部位等を記載する。また、ヒト血液を原材料としている場合は、採血国及び採血方法（献血又は非献血の別）を記載する。

なお、生物由来原料基準（平成１５年厚生労働省告示第２１０号）の適

用を受けない原料又は材料については、こうした記載を要しないこと。

（５）「使用上の注意」のうち「重要な基本的注意」として、使用にあたっては、当該製品の有効性及び安全性その他適正な使用のために必要な事項について、当該製品を使用する患者に対して説明し、理解を得るよう努めなければならない旨を記載する。

（６）「使用上の注意」の適切な項に、原材料の採取の際に行った感染症検査の詳細や不活性化処理の詳細、安全対策の限界等を記載する。

（７）「取扱い上の注意」として、当該製品を使用した場合は、販売名、製造番号又は製造記号（ロット番号）、使用年月日、使用した患者の氏名・住所等を記録し、その記録を少なくとも２０年間保存する旨を記載する。

２．生物由来製品（特定生物由来製品を除く。）

（１）販売名の前に、「生物由来製品」と記載する。

（２）遺伝子組換え材料を使用している製品にあっては、販売名の下に遺伝子組換え材料を使用している旨を記載する。

（３）「形状・構造等」の項に、当該製品に含有され、又は製造工程において使用されている原料又は材料のうち、ヒトその他の生物に由来する成分の名称並びに当該製品の原材料であるヒトその他の生物の名称及び使用部位等を記載する。また、ヒト血液又はヒト血液由来の成分を有効成分としている場合は、採血国及び採血方法（献血又は非献血の別）を記載する。

なお、生物由来原料基準の適用を受けない原料又は材料については、こうした記載を要しないこと。

第三　記載要領

１．特定生物由来製品

（１）販売名の前に「特定生物由来製品」と記載する。

また、遺伝子組換え材料を使用している製品にあっては、販売名の下に遺伝子組換え材料を使用している旨を記載する。

記載例：　　類別　及び　一般的名称

特定生物由来製品　○○○○○（販売名）

（遺伝子組換え材料使用）

（２）感染症伝播のリスクに関する事項

本文冒頭（「警告」の項の前）に段抜き枠囲いで、感染症伝播のリスクに関する全般的な注意を以下の事項を含めて簡潔に記載する。なお、具体的な記載表現は、別記３に準じたものとし、８ポイント以上の文字サイズを使用すること。

① 成分・材料として、又は製造工程においてヒトその他の生物の血液・細胞・組織・臓器等に由来する成分が使用されていること。
② 感染症の伝播を防止するための安全対策を実施していること（具体的な安全対策は「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項等に記載する。）。
③ 感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないこと。
④ 治療上の必要性を考慮し、最小限の使用とすること。

（３）「形状・構造等」の項

① 成分・材料のうち、ヒトその他の生物に由来するものの名称並びに当該成分・材料の由来となるヒトその他の生物の名称（例えば、ヒトの場合はヒト、動物の場合は動物種）及び使用部位等（例えば、血液の場合は血液、細胞・組織・臓器等の場合はその名称等）を製造・輸入承認書の記載に基づき記載する。
② 製造工程において生物に由来する成分を使用している場合にも上記と同様にその名称並びに当該成分の由来となるヒトその他の生物の名称及び使用部位等を記載する。
③ ヒト血液を原材料として製造される場合にあっては、採血国（原則として採血国として製造・輸入承認書に記載されているすべての国）及び採血方法（献血又は非献血の別）を記載する。
なお、具体的な記載表現等は別記３に準じたものとすること。

（４）「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項

重要な基本的注意として、使用にあたっては、当該製品の有効性及び安

全性その他適正な使用のために必要な事項について、当該製品を使用する患者に対して説明し、その理解を得るよう努めなければならない旨を記載する。

なお、具体的な記載表現は別記３に準じたものとすること。

その他製品特有の基本的注意事項は、本項に記載する。

（５）「取扱い上の注意」の項

取扱い上の注意として、当該製品を使用した場合は、販売名、製造番号又は製造記号（ロット番号）、使用年月日、使用した患者の氏名・住所等を記録し、その記録を少なくとも２０年間保存する旨を記載する。

なお、具体的な記載表現は別記３に準じたものとすること。

（６）原材料の採取の際に行った感染症検査の詳細や不活性化処理の詳細、安全対策の限界等に関する事項

感染症検査の詳細や不活性化処理の詳細、それらの安全対策の限界等については、「使用上の注意」の適切な項に記載する。

２．生物由来製品（特定生物由来製品を除く。）

（１）販売名の前に「生物由来製品」と記載する。

また、遺伝子組換え材料を使用している製品にあっては、販売名の下に遺伝子組換え材料を使用している旨を記載する。

記載例：　類別　及び　一般的名称

生物由来製品　○○○○○（販売名）

（遺伝子組換え材料使用）

（２）「形状・構造等」の項

① 成分・材料のうち、ヒトその他の生物に由来する成分の名称並びに当該成分の由来となるヒトその他の生物の名称（例えば、ヒトの場合はヒト、動物の場合は動物種）及び使用部位等（例えば、血液の場合は血液、細胞・組織・臓器等の場合はその名称等）を製造・輸入承認書の記載に基づき記載する。

② 製造工程において生物に由来する成分を使用している場合にも上記と同様にその名称並びに当該成分の由来となるヒトその他の生物の名称及び使用部位等を記載する。

③ ヒト血液又はヒト血液由来の成分を有効成分としている場合には、採血国（原則として採血国として製造・輸入承認書に記載されているすべての国）及び採血方法（献血又は非献血の別）を記載する。

なお、具体的な記載表現等は別記４に準じたものとすること。

別記３

特定生物由来製品の感染症伝播のリスクに関する冒頭注意書き記載例

本製品は、成分・材料としてヒト血液（／ヒト胎盤）＊1由来成分を含有しており、原材料となった血液（／胎盤）を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化処理＊2などを実施し、感染症の伝播を防止するための安全対策を講じているが、ヒト血液（／ヒト胎盤）を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

＊１）由来となる生物の名称及び細胞・組織・臓器等の名称を記載する。

＊２）原材料となった血液等を採取する際の問診、感染症検査の他、感染症伝播のリスクを避ける目的で何らかの処理を行っている場合に記載する。

＊下線部は当該製品に合わせた記載とすること。

注）

成分の詳細、原材料である血液の採血方法（献血又は非献血の別）については、「形状・構造等」の項に記載する。また、感染症検査の詳細や不活性化処理の詳細、安全対策の限界等については、「使用上の注意」の適切な項に記載する。

特定生物由来製品の形状・構造等の項の記載例

構造ブロック図、組成式等

本品の構成材料の○○○は、ヒトの血液由来成分である（採血国：日本、採血方法：献血）。

本品は、製造工程において、ヒトの血液由来成分（□□□）を使用している（採血国：米国、採血方法：非献血）。

特定生物由来製品の使用上の注意の重要な基本的注意の項における患者への説明の記載例

「患者への説明」

本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、本品の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液（／細胞・組織・臓器名等）を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、その理解を得るよう努めること。

特定生物由来製品の取扱い上の注意の項における記録の保存の記載例

「記録の保存」

本品は特定生物由来製品に該当することから、本品を使用した場合は、販売名、その製造番号又は製造記号（ロット番号）、使用年月日、使用した患者の氏名・住所等を記録し、少なくとも２０年間保存すること。

別記４

生物由来製品の組成・性状の項の記載例

構造ブロック図、組成式等

本品の構成材料の○○○は、□□□（動物種）の●●●（臓器名）抽出物である。

本品は、製造工程において、△△△（動物種）の◇◇◇（臓器名）抽出成分（◎◎◎）を使用している。

医薬発第 0515005 号
平成１５年5月１５日

各都道府県知事　殿

厚生労働省医薬局長

生物由来製品の添付文書に記載すべき事項について

医療用医薬品の添付文書に関しては、平成９年４月２５日付け薬発第６０６号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、同日付け薬発第６０７号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」、同日付け薬安第５９号厚生省薬務局安全課長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、平成１１年１月１３日付け医薬発第２０号厚生省医薬安全局長通知「ワクチン類等の添付文書の記載要領について」、同日付け医薬発第２１号「ワクチン類等の接種（使用）上の注意記載要領について」及び同日付け医薬安第１号厚生省医薬安全局安全対策課長通知「ワクチン類等の添付文書記載要領について」により、また医家向け医療用具の添付文書については、平成１３年１２月１４日付け医薬発第１３４０号厚生労働省医薬局長通知「医家向け医療用具添付文書の記載要領について」、同日付け医薬安発第１５８号厚生労働省医薬局安全対策課長通知「医家向け医療用具添付文書の記載要領について」、同日付け医薬安発第１６１号「医家向け医療用具の使用上の注意記載要領について」により適切な運用に努めているところである。

今般、薬事法施行規則等の一部を改正する省令（平成１５年厚生労働省令８９号。以下「本省令」という。）が公布され、薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律（平成１４年法律第９６号）の生物由来製品に係る改正規定が平成１５年７月３０日から施行されることとなり、本省令において、改正後の薬事法（昭和３５年法律第１４５号。以下「法」という。）第６８条の４の規定に基づく生物由来製品の添付文書等の記載事項が定められた。これを踏まえ、今般、生物由来製品について従来の記載要領に基づく記載に加え、本省令の施行に伴って新たに記載すべき事項等について下記のとおり定めたので、ご留意の上、貴管下関係業者、団体等に対し周知徹底を図るとと

もに、生物由来製品である医薬品及び医療用具の添付文書に関する指導につき格段のご配慮をお願いしたい。

記

１．生物由来製品の添付文書に記載すべき事項

特定生物由来製品及び生物由来製品（特定生物由来製品を除く。）の添付文書に記載すべき事項はそれぞれ次のとおりである。

（１）特定生物由来製品について

① 「特定生物由来製品」の文字

② 遺伝子組換え技術を応用して製造される場合にあっては、その旨

③ 当該特定生物由来製品の原料又は材料（製造工程において使用されるものを含む。以下同じ。）のうちヒトその他の生物（植物を除く。以下同じ。）に由来する成分の名称

④ 当該特定生物由来製品の原材料（製造に使用する原料又は材料の由来となるものをいう。以下同じ。）であるヒトその他の生物の部位等の名称（当該ヒトその他の生物の名称を含む。）

⑤ 原材料に由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできない旨

⑥ 感染症の伝播を防止するために実施している安全対策の概要

⑦ 疾病の治療上の必要性を十分に検討した上、その使用を最小限とすべき旨

⑧ ヒトの血液又はこれから得られた物を有効成分とする場合及びこれ以外のヒトの血液を原材料として製造される場合にあっては、原材料である血液が採取された国の国名及び採血方法（献血又は非献血の別）

⑨ 法第６８条の７の規定に基づき、特定生物由来製品を取り扱う医師等の医療関係者は、当該製品の有効性及び安全性その他適正な使用のために必要な事項に関して、当該製品の使用の対象者に説明する必要性がある旨

⑩ 法第６８条の９第３項及び第４項の規定に基づき、特定生物由来製品を取り扱う医師等の医療関係者は、当該製品の使用の対象者

の氏名、住所等を記録し、医療機関等においてその記録を保存する必要性がある旨

⑪　その他当該特定生物由来製品を適正に使用するために必要な事項

（２）生物由来製品（特定生物由来製品を除く。）について

①　「生物由来製品」の文字

②　遺伝子組換え技術を応用して製造される場合にあっては、その旨

③　当該生物由来製品の原料又は材料のうちヒトその他の生物に由来する成分の名称

④　当該生物由来製品の原材料であるヒトその他の生物の部位等の名称（当該ヒトその他の生物の名称を含む。）

⑤　ヒトの血液又はこれから得られた物を有効成分とする場合にあっては、原材料である血液が採取された国の国名及び採血方法（献血又は非献血の別）

⑥　その他当該生物由来製品を適正に使用するために必要な事項

２．適用の範囲

本記載要領は、特定生物由来製品又は生物由来製品（特定生物由来製品を除く。）である全ての医薬品及び医療用具に適用すること。

３．適用時期

平成１５年７月３０日以降に製造若しくは輸入又は販売若しくは賃貸される生物由来製品に添付される添付文書は本通知に基づくものとすること。

平成１５年７月２９日以前に医療機関等に販売された製品については、本通知の対象とはならないものとするが、医師等の医薬関係者に対しては、法第７７条の３の規定に基づき、添付文書の変更に関する情報提供を適正に行うこと。

また、法施行日前に本通知に基づく添付文書を添付して製品を出荷し、販売することは差し支えないが、その際は法第６８条の７の規定に基づく、特定生物由来製品を取り扱う医師等の医療関係者による当該製品の使用対象者への説明の必要性、並びに法第６８条の９第３項及び第４項の規定に基づく、特定生物由来製品についての医療関係者による記録及び医療機関等におけるその保存の必要性に関する記載については、平成１５年７月３０日以降に施行される旨を医療機関等に対し、併せて情報提供すること。

写

医薬発第 0515020 号
平成１５年５月１５日

各都道府県知事　殿

厚生労働省医薬局長

採血国の国名及び採血方法に係る表示等について

昨年７月に薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律（平成１４年法律第９６号）が公布されましたが、本法律の国会審議に際し、参議院厚生労働委員会において「血液製剤に関する直接の容器等の記載事項として、採血地及び献血又は非献血の区別を記載することを義務付けること。なお、血液製剤と代替性のある遺伝子組換え製剤についても、感染症の発生の危険性の程度等を考慮し、必要に応じて同様の措置を講ずること。」との附帯決議がなされました。

本法律の一部の施行に伴い、今般、薬事法施行規則等の一部を改正する省令（平成１５年厚生労働省令第８９号）が公布されましたが、本省令により改正された薬事法施行規則（昭和３６年厚生省令第１号）第６２条の６において、この附帯決議を踏まえ、「法（薬事法）第六十八条の三第四号の厚生労働省令で定める事項は、人の血液又はこれから得られた物を有効成分とする生物由来製品及びこれ以外の人の血液を原材料（製造に使用する原料又は材料（製造工程において使用されるものを含む。以下同じ。）の由来となるものをいう。以下同じ。）として製造される特定生物由来製品にあつては、原材料である血液が採取された国の国名及び献血又は非献血の別とする。」と規定されました。

血液が採取された国（以下「採血国」という。）の国名及び採血方法（献血又は非献血の区別）の具体的な表示及び確認方法につきましては、下記のとおりとしますので、御承知おき下さい。

記

第一　表示の対象となる血液製剤等

採血国の国名及び献血又は非献血の区別を表示する製剤は、血液製剤（原料血漿（血漿分画製剤の製造工程により得られる血漿分画製剤用原料（いわゆる中間原料）を含む。以下同じ。）を除く。以下同じ。）に加え、特定生物由来製品のうち人血液を原材料（原料又は材料の由来となるものをいう。以下同じ。）とする製剤とする。具体的には別表に掲げる製剤（以下「血液製剤等」という。）とする。

第二　採血国の国名の表示

1　血液製剤等の原材料となる人血液が採取された国の国名を表示することとする。

2　一製剤が、複数国で採取された人血液を原材料としている場合は、その国名をすべて直接の容器又は直接の被包に表示する。

3　原料血漿又は血液製剤等を購入し、それを原料又は材料として異なる血液製剤等を製造する製造業者にあっては、その原料又は材料の採血国の国名に関する情報を確認し、その情報を根拠として表示を行うこと。

第三　献血又は非献血の区別の表示

1　献血又は非献血の区別の基準

（1）献血とは、「自発的な無償供血」をいう。

（2）「自発的な無償供血」とは、1991年赤十字・赤新月社連盟第8回総会決議第34号により、「供血者が血液、血漿、その他の血液成分を自らの意思で提供し、かつそれに対して、金銭または金銭の代替と見なされる物の支払いを受けないことをいう。この支払いには休暇も含まれるが、供血及び移動のために合理的に必要とされる休暇は含まれない。少額の物品、軽い飲食物や交通に要した実費の支払いは、自発的な無償供血と矛盾しない。」とする。

（3）以下のいずれの条件にも合致する場合、その人血液を原材料とする血液製剤等には、「献血」と表示する。

①　採血国の政府が、「自発的な無償供血」を定義していること。

②　その定義が、1991年赤十字・赤新月社連盟第8回総会決議第34号の定義と同じ趣旨であること。

③　当該国の「自発的な無償供血」の定義に沿って採血されたことが、以下のいずれかの方法により確認できること。

イ　採血国又は採血国を含む地域の政府等公的機関による証明書

ロ　イがない場合は、第三者機関による証明書

ハ　イ、ロがない場合は、供血者の処遇に係る採血所の内部規程及び当該採血所の長による証明書（自己認証書）

（4）（3）のいずれかの条件に合致しない場合、その人血液を原材料とする血液製剤等には、「非献血」と表示する。

2　献血又は非献血の区別の表示方法

（1）血液製剤等については、「献血」又は「非献血」のいずれかを表示しなければならない。

（2）一製剤が、「献血」により得られた人血液と「非献血」により得られた人血液をともに原材料としている場合は、「非献血」と表示する。

（3）原料血漿又は血液製剤等を購入し、それを原料又は材料として異なる血液製剤等を

製造する製造業者にあっては、その原料又は材料の献血又は非献血の区別に関する情報を確認し、その情報を根拠として表示を行うこと。

第四　施行日前に採血された人血液を原材料とする血液製剤等の取扱い

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（昭和３１年法律第１６０号）の施行日（以下「施行日」という。）前に採血された人血液を原材料とする血液製剤等については、第三１（３）の①～③のいずれの条件にも合致することが、採血が行われた当該採血所の長によって確認され、かつその旨の証明書が提示できる場合には、「献血」と表示する。

なお、①の定義は、施行日において当該国で適用されている定義を用いることとする。

第五　文字の大きさ等

採血国の国名及び献血又は非献血の区別はともに、血液製剤等の直接の容器又は直接の被包に表示することとし、見易くかつ明瞭に表示するものとする。

第六　表示の確認方法

血液製剤等の製造業者及び輸入販売業者は、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則（平成７年厚生省令第４０号）及び医薬品及び医薬部外品の輸入販売管理及び品質管理規則（平成１１年厚生省令第６２号）に基づく記録等として、以下の資料を保管するものとする。

（１）採血国又は採血国を含む地域の政府等公的機関の発行する採血所の許可証の写し

（２）「献血」と表示する場合は、当該採血所において当該国の「自発的な無償供血」の定義に沿って採血されたことを確認するための以下のいずれかの証明書

イ　採血国又は採血国を含む地域の政府等公的機関による証明書

ロ　イがない場合は、第三者機関による証明書

ハ　イ、ロがない場合は、供血者の処遇に係る採血所の内部規程及び当該採血所の長による証明書（自己認証書）

（３）第二の３及び第三の２（３）の場合にあっては、原料又は材料となる原料血漿又は血液製剤等の採血国の国名及び献血又は非献血の区別に係る資料

第七　その他

１　今回の新表示は、患者又はその家族の選択の機会を確保するためのものであり、特に献血又は非献血の区別は当該血液製剤等の安全性の優劣を示すものではないことを関係者に十分周知されたい。

２　本通知は、平成１５年７月３０日より適用する。

別表　表示の対象となる血液製剤等

人全血液
人赤血球濃厚液
洗浄人赤血球浮遊液
白血球除去人赤血球浮遊液
解凍人赤血球濃厚液
新鮮凍結人血漿
人血小板濃厚液
合成血
加熱人血漿たん白
人血清アルブミン
ガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム(^{99m}Tc)注射液
テクネチウム大凝集人血清アルブミン(^{99m}Tc)注射液
テクネチウム人血清アルブミン(^{99m}Tc)注射液
人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム(^{99m}Tc)注射液
ヨウ化人血清アルブミン(^{131}I)注射液
乾燥人フィブリノゲン
人フィブリノゲン加第ＸⅢ因子
フィブリノゲン配合剤
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子
乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子
活性化プロトロンビン複合体
乾燥濃縮人血液凝固第ＸⅢ因子
乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体
トロンビン（人由来のものに限る。）
人免疫グロブリン
乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン
乾燥スルホ化人免疫グロブリン
ｐＨ４処理酸性人免疫グロブリン
乾燥ｐＨ４処理人免疫グロブリン
乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
抗ＨＢｓ人免疫グロブリン
乾燥抗ＨＢｓ人免疫グロブリン
ポリエチレングリコール処理抗ＨＢｓ人免疫グロブリン
乾燥ポリエチレングリコール処理抗ＨＢｓ人免疫グロブリン
乾燥抗Ｄ（Ｒｈｏ）人免疫グロブリン
抗破傷風人免疫グロブリン

乾燥抗破傷風人免疫グロブリン
ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン
乾燥ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン
ヒスタミン加人免疫グロブリン（乾燥）
乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ
乾燥濃縮人活性化プロテインＣ
人ハプトグロビン
乾燥濃縮人Ｃ１－インアクチベーター
遺伝子組換え型人血液凝固第Ⅷ因子
遺伝子組換え型インターフェロン－β－１ｂ

医薬発第 0515017 号
平成１５年5月１５日

各 都道府県知事 / 政令市長 / 特別区長 殿

厚生労働省医薬局長

薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の
一部の施行について

「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律（平成１４年法律第９６号）」（以下「改正法」という。）については、平成１４年7月３１日付け厚生労働省発医薬 0731011 号各都道府県知事宛て厚生労働事務次官通知「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律について（依命通知）」（以下「事務次官通知」という。）により示されたところである。

その後、平成１５年４月２３日に「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の一部の施行期日を定める政令（平成１５年政令第２１２号）」及び「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の一部の施行に伴う関係政令の整備に関する政令（平成１５年政令第２１３号）」が公布されたところである。

また本日「薬事法施行規則等の一部を改正する省令（平成１５年厚生労働省令第８９号）」が公布されるとともに、「薬事法施行令第１５条の４第２項第２号ロ及びホの規定に基づき厚生労働大臣の指定する医薬品の一部を改正する件（平成１５年厚生労働省告示第２０５号）」及び「薬事法施行令第１５条の４第２項第２号の規定に基づき厚生労働大臣の指定する医療用具の全部を改正する件（平成１５年厚生労働省告示第２０６号）」が公布され、上記の政令とあわせ、同年７月３０日より施行されることとなった。

これらの実施に当たっては、事務次官通知によるほか、下記の関係法令の内容等を十分ご了知のうえ、貴管下市町村、関係団体、関係機関等にその周知徹底を図るとともに、その適切な指導を行い、その実施に遺漏なきを期されたい。

記

Ⅰ　薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の一部の施行期日を定める政令（平成１５年政令第２１２号）関係

改正法附則第１条第１号に掲げる規定の施行期日は、平成１５年７月３０日としたこと。

Ⅱ　薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の一部の施行に伴う関係政令の整備に関する政令（平成１５年政令第２１３号）関係

１　薬事法施行令（昭和３６年政令第１１号）関係

(1) 輸出用医薬品等の特例（第１５条関係）

改正法の施行に伴い、輸出用の生物由来製品については、国内での流通を前提とした薬事法（昭和３５年法律第１４５号。以下「法」という。）の規制（表示、添付文書等の記載等の規定）を適用しない特例制度の対象としたこと。

(2) 承認前の特例許可に係る医薬品に関する特例（第１５条の２関係）

ア　第１５条の２第３項関係

改正法の施行に伴い、法第１３条の２に規定する承認前の特例許可に係る生物由来製品については、生物由来製品に係る直接の容器又は直接の被包に記載するよう定める事項に関して、記載を行ういとまがない場合であれば、添付文書等に記載すれば足りることとしたこと。

イ　第１５条の２第７項関係

特例許可に係る生物由来製品のうち、毒薬若しくは劇薬である旨又は直接の容器若しくは直接の被包に記載しなければならない事項を記載するいとまがないものとして厚生労働大臣が指定する生物由来製品については、法第６８条の５において準用する法第５５条第１項に定める販売、授与等の禁止の規定から、法第５１条の規定に適合しない生物由来製品を除外することとしたこと。

ウ　第１５条の２第９項関係

緊急に使用されることが必要な医薬品を迅速に提供する承認前の特例許可の趣旨を踏まえ、承認前の特例許可に係る生物由来製品については、一般の医薬品と同様に、第６８条の６に定める販売、授与等の禁止の規定は、承認前の特例許可に係る生物由来製品については、適用しないこととしたこと。

２　その他関係

その他「血液製剤を指定する政令（昭和３７年政令第４２２号）」を廃止するほか、所要の改正を行うこととしたこと。

Ⅲ　薬事法施行規則等の一部を改正する省令（平成１５年厚生労働省令第８９号）関係

(1) 生物由来製品の特例

ア　第６２条の２等関係（管理者）

法第６８条の２第１項（法第２３条において準用する場合を含む。）において、生物由来製品及びその原薬（法第４２条第１項に基づく基準の対象とならない原薬のみを取扱う場合を除く。）の製造施設にあっては、生物由来製品製造管理者を、生物由来製品の輸入を行う施設にあっては、生物由来製品輸入販売管理者を置かなくてはならないこととしているが、その承認の申請は、所定の様式による申請書（地方厚生局長に提出する場合にあっては、正副２通、都道府県知事に提出する場合にあっては、正本１通）に、当該申請に係る製造所の管理者になろうとする者の履歴書を添えて提出するものとしたこと。

イ　第６２条の３等関係（表示）

①　生物由来製品（ただし、特定生物由来製品を除く。）

直接の容器又は直接の被包に、白地、黒枠、黒字をもって「生物」の文字を製造番号又は製造記号と併せて表示しなければならないこととしたこと。また、人の血液又はこれから得られた物（例えばアルブミン等の人血液成分）を有効成分とする場合にあっては、原材料である血液が採取された国の国名及び採血方法（献血又は非献血の別）を記載しなければならないこととしたこと。なお、血液が採取された国の国名及び採血方法の記載については、平成１５年５月１５日付け医薬発第 0515020 号医薬局長通知「採血国の国名及び採血方法に係る表示について」（以下「表示通知」という。）を参照されたい。

②　特定生物由来製品

直接の容器又は直接の被包に、白地、黒枠、黒字をもって「特生物」の文字を製造番号又は製造記号と併せて表示しなければならないこととしたこと。また、人の血液又はこれから得られた物を有効成分とする場合及びこれ以外の人の血液を原材料とする場合にあっては、原材料である血液が採取された国の国名及び採血方法（献血又は非献血の別）を記載しなければならないこととしたこと。なお、血液が採取された国の国名及び採血方法の記載については、表示通知を参照されたい。

③　生物由来製品の表示の特例

その直接の容器又は直接の被包の面積が狭いため、法第５０条各号又は法第６８条の３各号に掲げる事項が明瞭に記載できない場合の医薬品等の表示の特例については、薬事法施行規則（昭和３６年厚生省令第１号。以下「規則」という。）第５４条に規定されているが、規則第６２条の５（第６２条において準用する場合を含む。）で規定されているとおり、生物由来製品にあっては、そのような場合でも、製造番号又は製造記号を省略することはできず、また、「生物」又は「特生物」の文字、

原材料である血液が採取された国の国名及び採血方法（献血又は非献血の別）についても省略することはできないこととしていること。

④　新表示への移行時の対応について

施行日前から改正法に基づく新表示がなされた生物由来製品を出荷し、販売、授与等することは差し支えないこととしたこと。

また、新表示に対応するため、平成１７年７月３０日までは、現行表示に加え、新表示に対応する部分をはり付けること等により付加的に表示できることとしたこと。ただし、封緘等されており、直接の容器若しくは直接の被包への付加的な表示が困難である場合には、外部の容器のみに新表示に対応する部分をはり付けること、又は当該製品の使用者が生物由来製品であることを認識できるよう、個々の製品に対応した新表示に係る情報を記載した文書を添付等することにより付加的に表示する対応も可能とすることとし、施行日現にこうした付加的な表示も含め、新表示がなされていない場合にあっては、製品を販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で貯蔵し、若しくは陳列してはならないこと。なお、新表示がなされていない場合にあっては、当該製品を自主的に回収するか、又はこれに準ずる措置を採ること。ただし、施行日前において既に一般消費者若しくは病院、診療所等に販売され、若しくは授与された生物由来製品、又は薬局に販売され、若しくは授与された生物由来製品に該当する医療用医薬品であって一般消費者以外の者への販売若しくは授与が想定されないものについては、新表示の対象とすべきものとは解されない。

ウ　第６２条の７等関係（添付文書等）

①　添付文書等の記載事項

法第６８条の４において、従来、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療用具の使用及び取扱い上の必要な注意等については添付文書等に記載することとされてきたところであるが、今般、生物由来製品の特性に関して注意を促すため、従来の記載に併せて、添付文書等に記載する事項を定めたこと。

なお、生物由来製品の添付文書の記載要領の詳細については、平成１５年５月１５日付け医薬発第 0515005 号医薬局長通知「生物由来製品の添付文書に記載すべき事項について」を参照されたい。

②　新記載事項への移行時への対応について

施行日前から改正法に基づく新記載事項が記載された添付文書が添付等された生物由来製品を出荷し、販売若しくは授与等することは差し支えないこととしていること。

また、新記載事項に対応した添付文書を付加的に添付できることとし、

施行日現にこうした付加的な記載事項の添付も含め、新記載事項が添付等されていない場合にあっては、製品を販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で貯蔵し、若しくは陳列してはならないこと。なお、新記載事項が添付等されていない場合にあっては、当該製品を自主的に回収するか、又はこれに準ずる措置を採ること。ただし、施行日前において既に一般消費者若しくは病院、診療所等に販売され、若しくは授与された生物由来製品、又は薬局に販売され若しくは授与された生物由来製品に該当する医療用医薬品であって一般消費者以外の者への販売若しくは授与が想定されないものについては、新記載事項の添付等の対象とすべきものとは解されない。

エ　第６２条の９関係（感染症定期報告制度）

法第６８条の８において、生物由来製品の製造業者等は、その製造等を行う生物由来製品又は当該生物由来製品の原料若しくは材料による感染症に関する最新の論文その他により得られた知見に基づき当該生物由来製品を評価し、その成果を厚生労働大臣に定期的に報告しなければならないこととしていること。

なお、感染症定期報告書の提出等の詳細については、平成１５年５月１５日付け医薬発第 0515008 号医薬局長通知「生物由来製品に関する感染症定期報告制度について」を参照されたい。

オ　第６２条の１０等関係（記録及び保存）

①　記録について

ａ）生物由来製品の製造承認取得者等が行う記録及び保存

法第６８条の９第１項の規定に基づき、生物由来製品につき承認を受けた製造業者、国内管理人又は輸入販売業者（以下「生物由来製品の製造承認取得者等」という。）は、生物由来製品を譲り受け、又は賃借した薬局開設者、生物由来製品の製造業者、販売業者若しくは賃貸業者又は病院、診療所等の開設者の氏名及び住所その他規則第６２条の１０で定める事項を記録しなければならないこととしたこと。当該記録については、特定生物由来製品又は人の血液を原材料（製造工程において使用される場合を含む。）として製造される生物由来製品については、その出荷日から起算して少なくとも３０年間、それ以外の生物由来製品については、その出荷日から起算して少なくとも１０年間保存しなければならないこととしたこと。なお、記録の保存を電子的に行う場合には、記録を改ざんできない状態で、かつ、常に書面での記録の確認ができる状態であることが確保されている必要があること。

ｂ）特定生物由来製品を取り扱う医療関係者が行う記録及び保存

法第６８条の９第３項の規定に基づき、特定生物由来製品を取り扱う

医師その他の医療関係者（以下「特定医療関係者」という。）は、その担当した特定生物由来製品の使用の対象者の氏名及び住所その他規則第６２条の１１で定める事項を記録しなければならないこととしたこと。また、薬局の管理者又は病院若しくは診療所等の管理者は、特定医療関係者が作成した当該記録を、その使用した日から起算して少なくとも２０年間保存しなければならないこととしたこと。なお、記録の保存を電子的に行う場合には、記録を改ざんできない状態で、かつ、常に書面での記録の確認ができる状態であることが確保されている必要があること。なお、特定生物由来製品に関する記録の作成及び保存等については、社団法人日本医師会等に対し、平成１５年５月１５日付け医薬発第0515011 号医薬局長通知「特定生物由来製品に係る使用の対象者への説明並びに特定生物由来製品に関する記録及び保存について」を発出している。

また、薬局で特定生物由来製品を使用する場合にあっては、医療機関から求めがあった場合において、特定生物由来製品の使用に関して薬局が保存する情報をすみやかに提供する体制が確保されるよう、都道府県知事においては貴管下関係者を指導されたい。

② 記録又は保存の事務の委託について

法第６８条の９第６項の規定により、生物由来製品の製造承認取得者等は、上記①ａ）の記録又は保存の事務の全部又は一部を委託することができることとしているが、受託者は、承認を受けた生物由来製品の一の品目のすべてを取扱う販売業者、あるいは生物由来製品の製造承認取得者等からその製造し、若しくは輸入した生物由来製品を譲り受け、若しくは賃借する販売業者若しくは賃貸業者又は輸入販売業者であって、記録受託責任者を選任している者に限ることとしたこと。また、当該事務の委託に際しては、あらかじめ、規則第６２条の１２第２項において規定する事項について、規則様式第２７の２に記載の上、厚生労働省医薬局安全対策課に届け出なければならないこととしたこと。

③ 情報提供について

法第６８条の９第２項の規定に基づき、生物由来製品の販売業者又は賃貸業者は、薬局開設者、生物由来製品の製造業者、販売業者若しくは賃貸業者又は病院、診療所等の開設者に対し、生物由来製品を販売し、賃貸し、又は授与したときは、その譲り受け、又は賃借した者に係る規則第６２条の１０に規定する事項に関する情報を、当該生物由来製品の製造承認取得者等に提供しなければならないこととしたこと。また、卸売一般販売業者等が生物由来製品を取り扱う場合にあっては、２次卸として販売等を行う者についても同様に取り扱うこととすること。

販売等を行う者が、都道府県、市町村等の地方公共団体に販売等を行う場合には、譲渡先等に係る規則第６２条の１０に規定する事項に関する情報を、製造承認取得者等に提供しなければならないこととしたこと。当該地方公共団体が一般の医療機関に生物由来製品を販売等する場合にあっては、当該地方公共団体が、譲渡先等に係る規則第６２条の１０に規定する事項に関する情報を、製造承認取得者等が保存する期間と同等の期間保存するか、あるいは当該情報を製造承認取得者等に提供するよう、各都道府県知事において対応をお願いいたしたい。

特定生物由来製品の販売業者等は、法６８条の９第３項及び第４項に規定する記録及び保存の事務が円滑に行われるよう、当該特定医療関係者又は病院若しくは診療所の管理者に対する説明その他の必要な協力を行わなければならないこと。

④　通知等の整理について

本通知の施行に伴い、次に掲げる通知等は、それぞれ次に掲げるとおり取り扱うものとする。

ａ）「血液製剤に関する記録の保管・管理について」（平成９年６月３日付け薬企第５５号、薬安第７２号）及び同通知に関連する事務連絡を廃止する。

ｂ）「血液製剤の使用指針及び輸血療法の実施に関する指針について」（平成１１年６月１０日付け医薬発第７１５号）の別添２「輸血療法の実施指針」の一部を次のように改正する。

ｉ）「Ｘ．血液製剤に関する記録の保管・管理」を次のように改める。

血液製剤（輸血用血液製剤及び分画製剤）であって薬事法（昭和３５年法律第１４５号。以下「法」という。）第２条第６項に規定する特定生物由来製品に指定されたものについては、将来、当該血液製剤の使用により患者へのウイルス感染などのおそれが生じた場合に対処するため、法第６８条の９及び薬事法施行規則（昭和３６年厚生省令第１号）第６２条の１１の規定に基づき、診療録とは別に、当該血液製剤に関する記録を作成し、少なくとも使用日から２０年を下回らない期間、保存すること。記録すべき事項は、当該血液製剤の使用の対象者の氏名及び住所、当該血液製剤の名称及び製造番号又は製造記号、使用年月日等であること。

[注：平成１５年５月１５日付け医薬発第 0515011 号「特定生物由来製品に係る使用の対象者への説明並びに特定生物由来製品に関する記録及び保存について」（各都道府県知事宛て厚生労働省医薬局長通知）]

ii）「ＸＩ．院内で輸血用血液を採取する場合の留意事項」の「８．

記録の保管・管理」中「Ｘと同様の投与管理簿を」を「Ｘと同様の記録を」に改める。

カ　その他関係

なお、改正法附則第４条において、法第６８条の３各号又は第６８条の４各号に掲げる表示事項等が記載されていない特定生物由来製品に関しては、施行日から起算して１年間は、特定生物由来製品に係る説明並びに記録及び保存に関する法第６８条の７並びに法第６８条の９第３項及び第４項の規定は適用しないこととしているが、特定生物由来製品は、患者等に対する説明及び記録の保存の適切な実施が確保される必要があり、医療用医薬品以外の医薬品は特定生物由来製品として想定されていないため、改正法施行後は特定生物由来製品に該当する医薬品が、販売業者等の店頭にある場合には、自主的に回収するか、又はこれに準ずる措置を採ること。

(2) 治験について

ア　第６６条の２の２等関係

①　治験の計画の届出

自ら治験を実施しようとする者が、法第８０条の２第２項の規定によりその計画を届け出なければならない治験は、次に示す薬物に係る治験であること(ただし、ｂ）からｆ）までに示す薬物について生物学的な同等性を確認するための試験を行うものを除く。)(規則第６６条の２の２)

ａ）日本薬局方に収められている医薬品及び既承認医薬品と有効成分が異なる薬物

ｂ）日本薬局方に収められている医薬品及び既承認医薬品と有効成分が同一の薬物であって投与経路が異なるもの

ｃ）日本薬局方に収められている医薬品及び既承認医薬品と有効成分の配合割合、効能、効果、用法又は用量が異なる薬物(ａ）及びｂ）に示すもの並びに医療用以外の医薬品として製造又は輸入の承認の申請を行うことを予定しているものを除く。)

ｄ）日本薬局方に収められている医薬品及び既承認医薬品と有効成分が異なる医薬品として製造又は輸入の承認を与えられた医薬品であってその製造又は輸入の承認のあった日後再審査期間を経過していないものと有効成分が同一の薬物

ｅ）生物由来製品であることが見込まれる薬物(ａ）からｄ）までに示すものを除く。)

ｆ）遺伝子組換え技術を応用して製造される薬物(ａ）からｅ）までに示すものを除く。)

なお、この場合の「生物学的な同等性を確認するための試験」とは、「人を対象として基準となる製剤と試験製剤のバイオアベイラビリティ(薬物の製剤からの利用性を評価する概念。投与された製剤がどれだけ

完全に体に利用されるかという指標。）を比較し、その同等性を証明することを目的として行う試験」をいい、これには、バイオアベイラビリティの比較が困難である等の理由で人に対する薬理作用又は臨床効果を指標に両製剤の生物学的な同等性を確認しようとする試験は含まれないこととしたこと。

② 第６６条の２の３関係

自ら治験を実施しようとする者が厚生労働大臣に提出する治験の計画の届出は、規則第６６条の３の規定により、当該被験薬の毒性、薬理作用等に関する試験成績の概要その他当該被験薬等に関する情報及び当該治験の依頼を科学的に適当と判断した理由を添付の上、届け出ること。

③ 第６６条の６関係

法第８０条の２第２項において、治験の依頼をしようとする者及び自ら治験を実施しようとする者が、治験の開始後に治験の計画の届出をすることを認める場合は次のいずれにも該当する治験であることとしたこと。ただし、同条において、治験の計画の届出を治験の開始後３０日以内に提出しなければならないものであることとされている。

ａ）被験者の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれのある疾患その他の健康被害の防止のために緊急に使用されることが必要な薬物であり、かつ、当該薬物の使用以外に適当な方法がないこと。

ｂ）その用途に関し、本邦と同等の水準にあると認められる医薬品の承認制度等を有する国において承認されているものであること。

ｃ）当該薬物について、既に他の治験の計画の届出がなされ、本邦で実施されていること。

なお、この場合においても、治験を実施する前に、治験の依頼をしようとする者及び自ら治験を実施しようとする者は、厚生労働省医薬局審査管理課に連絡をとられたいこと。

④ ③ａ）に規定する「被験者の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれのある疾患その他の健康被害の防止のために緊急に使用されることが必要な薬物」とは、救急の医療において用いられる薬物その他医療上緊急に必要と認められるものとすること。

イ 治験の計画に係る調査

法第８０条の２第３項前段は、次に掲げる薬物を対象とする自ら治験を実施しようとする者にも適用されること。

① 日本薬局方に収められている医薬品及び既承認医薬品と有効成分が異なる薬物

② 日本薬局方に収められている医薬品及び既承認医薬品と有効成分が同一の薬物であって投与経路が異なるもの

③ 日本薬局方に収められている医薬品及び既承認医薬品と有効成分の配合割合が異なる薬物(①及び②に示すもの、類似処方医療用配合剤として製造又は輸入の承認の申請を行うことを予定しているもの並びに医療用

以外の医薬品として製造又は輸入の承認の申請を行うことを予定しているものを除く。)

ウ　被験薬に係る副作用等報告

①　自ら治験を実施する者は、その実施する治験に係る被験薬の有効性、安全性に関し、保健衛生上重要な知見を入手した場合には、規則第６６条の７の規定により、その内容を厚生労働大臣宛て速やかに届け出ること。なお、当該被験薬に係る治験をすべて終了し、当該被験薬に係る医薬品の製造若しくは輸入の承認を申請中のもの又は製造若しくは輸入の承認の申請準備中のものについても、製造又は輸入の承認を受けるまでは報告の対象となるものであることとしたこと。

②　規則第６６条の７中の用語の定義については、平成９年３月２７日付け医薬発第４２１号医薬局長通知の記の第８の５の（２）を準用するものであること。

③　報告方法、報告に必要な最低限の情報及び一度報告した事項に関する追加情報の報告等については、別に通知するものであること。

エ　その他

自ら治験を実施する者は、その実施した治験が終了する前に当該治験に係る医薬品の製造等の承認申請が行われる場合には、承認の申請時点における当該治験の進行状況を承認申請者に伝達すること。この場合において、承認申請者は、当該状況等を承認申請書に添付する資料に含めて提出すること。

オ　通知の整理について

本通知の施行に伴い、次に掲げる通知は、次に掲げるとおり取り扱うものとする。

平成９年３月２７日付け薬発第４２１号厚生「薬事法等の一部を改正する法律の施行について」（平成９年３月２７日付け薬発第４２１号）の一部を次のように改正する。

別紙様式７を本通知中別紙様式１に、別紙様式９を本通知中別紙様式２に、別紙様式１１を本通知中別紙様式３に、別紙様式１３を本通知中別紙様式４に改める。

(3) 記帳義務医薬品の取扱いについて

ア　第１１条の３等関係

医薬品製造業者及び輸入販売業者、薬局開設者、一般販売業者、薬種商販売業者及び特例販売業者は、医薬品を譲り受けたとき及び薬局開設者、医薬品の製造業者若しくは販売業者又は病院若しくは診療所等の開設者に販売し、又は授与したときは、規則第１１条の３の規定に基づき、その譲り受け、又は販売若しくは授与したすべての医薬品の品名、数量、譲り受け又は販売若しくは授与の年月日及び譲渡人又は譲受人の氏名について記帳し、３年間保存しなければならないこととしたこと。

なお、電子媒体等による記帳でも差し支えないこととしており、記録の保存を電子的に行う場合は、記録を改ざんできない状態で、かつ、常に書面での記録の確認ができる状態であることが確保されている必要があること。

また、製造番号又は製造記号の記帳については、当面、義務付けるものではないが、流通記録の保存に関する電子化の進展の状況を踏まえ、今後検討していくものであること。

(4) 承認申請資料に係る取扱いについて

ア　第１８条の３等関係

規則第１８条の３において、再審査期間中の医薬品、再審査期間中の効能、効果等と同一の医薬品等の承認申請については、当該医薬品の安全性の確保及び添付資料に係る審査の公平性の観点から、別に規定する場合を除き、申請書に添付すべき資料を新医薬品又は新しい効能、効果を有する医薬品等の申請の場合と同様とする趣旨を明確にするものであること。

(5) その他関連事項

ア　生物由来製品製造管理者に係る取扱い

法第６８条の２に規定する生物由来製品製造管理者の承認申請については、規則第６２条の２に規定するとおりであるが、生物由来製品製造管理者の承認の対象は、

①　医師、医学の学位を持つ者

②　歯科医師であって細菌学を専攻した者

③　細菌学を専攻し修士課程を修めた者

④　大学等で微生物学の講義及び実習を受講し、修得した後、３年以上の生物由来製品若しくはそれと同等の保健衛生上の注意を要する医薬品、医療用具等の製造等（治療薬として製造する場合を含む。）に関する経験を有する者

等を承認することを予定しており、同一施設において生物由来製品以外の製品を取り扱う者であって、製造管理者又は責任技術者が上記の要件を満たし、承認される場合にあっては、当該製造管理者又は責任技術者との兼務を認めることとすること。

なお、改正法附則第５条第２項において法第６８条の２第１項（法第２３条において準用する場合を含む。）の生物由来製品製造管理者及び生物由来製品輸入販売管理者の承認の手続は、改正法第１条の規定の施行（平成１５年７月３０日）前においても行うことができるとされているが、生物由来製品製造管理者及び生物由来製品輸入販売管理者に係る承認申請は、当該省令の公布日以降地方厚生局長宛てに提出することができること。

イ　表示に係る取扱い

法第６８条の３に規定する生物由来製品に係る直接の容器又は直接の被包の記載事項については、規則第６２条の３から第６２条の６までに規定するとおりであるが、キット製剤等が、当該製品の構成単位において、生物由来製品の指定に係る成分を含むものと、それ以外のものを組み合わせている場合にあっては、キットとしての直接の容器又は直接の被包に生物由来製品に係る法第６８条の３に規定する表示を行うこととすること。また、製造専用の原薬（原料血漿（しょう）を含む。）は、法第６８条の３及び法第６８条の４に規定する表示の対象とはならないこと。

ウ　治験に係る取扱い

①　自ら治験を実施しようとする者は、治験の計画の届出に先立ち、治験計画書等の文書を、実施医療機関の長あてにあらかじめ提出し、治験の実施の承認を得なければならないこととしたこと。この場合において、実施医療機関の長は、当該治験を行うことの適否について治験審査委員会の意見を聴かなければならないこと。

②　自ら治験を実施する者であって、治験の計画の届出は別紙様式第１により届出を行うこと。また、治験の計画の届出をした者は、届出に係る事項を変更したとき又は届出に係る治験を中止し、若しくは終了したときは、それぞれ別紙様式第２、別紙様式第３又は別紙様式第４により届出を行うこととすること。

③　自ら治験を実施しようとする者は、(2)．ア．①ａ)からｆ)までに規定する薬物を治験の計画の届出に記載された以外の目的で使用することがないよう適切に管理を行うこととすること。この場合、目的以外に使用された薬物については、被験薬を提供した治験薬提供者が、未承認医薬品の授与等とみなされ、法に違反する恐れがあること。

④　治験の依頼をしようとする者及び自ら治験を実施しようとする者は、生物由来製品であることが見込まれる薬物については、生物由来製品に係る薬事法の規定を踏まえ、使用者に対する説明と理解、製造・使用に係る記録の保存等の措置に関して治験の計画の届出に明示し、臨床試験の実施の基準に従い、被験者が適切な補償を受けられるよう措置を講じておくこと。

Ⅳ　薬事法施行令第１５条の４第２項第２号ロ及びホの規定に基づき厚生労働大臣の指定する医薬品の一部を改正する件（平成１５年厚生労働省告示第２０５号）関係

(1) 概要

特定生物由来製品に指定された医薬品のうち、生物学的製剤、遺伝子組換え技術応用医薬品、細胞組織医薬品及び細胞培養技術応用医薬品に該当しない製品を製造する製造業者については、当該製品の製造に係る構造設備又は原材料の特性から高度な管理を必要とするものであることから、今回新たに

大臣許可とすること。

(2) 経過措置

特定生物由来製品であり、平成１５年７月３０日現在、都道府県知事による許可を受けている医薬品については、同日以降地方厚生局長による許可を受けているものとみなすものとすること。

また、品目追加許可等平成１５年７月３０日現在、都道府県知事あてに申請がなされているものについては、同日以降は、地方厚生局長あてに申請がなされているものとみなすものとすること。

Ⅴ　薬事法施行令第１５条の４第２項第２号の規定に基づき厚生労働大臣の指定する医療用具の全部を改正する件（平成１５年厚生労働省告示第２０６号）関係

(1) 概要

特定生物由来製品とされた医療用具（細胞組織医療用具を除く。）についてはその構造設備又は原材料の特性から高度な管理を必要とするものと考えられることから、大臣許可とすること。

(2) 経過措置

特定生物由来製品であり、平成１５年７月３０日現在、都道府県知事による許可を受けている医療用具については、同日以降地方厚生局長による許可を受けているものとみなすものとすること。

また、品目追加許可等平成１５年７月３０日現在、都道府県知事あてに申請がなされているものについては、同日以降は、地方厚生局長あてに申請がなされているものとみなすものとすること。

別紙様式１

治　験　計　画　届　書

治験成分記号	治験の種類	初回届出年月日	届出回数
	１：企業が依頼する治験 ２：自ら実施する治験		

<table>
<tr><td colspan="2">製造所又は営業所（治験薬提供者）の名称及び所在地</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td colspan="2">成分及び分量</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td colspan="2">製造方法</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td colspan="2">予定される効能又は効果</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td colspan="2">予定される用法及び用量</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td rowspan="12">治験計画の概要</td><td>目的</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td>予定被験者数</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td>対象疾患</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td>有償の理由</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td>治験の費用負担者</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td colspan="2">実施医療機関の名称及び所在地</td><td colspan="3">治験責任医師の氏名及び職名</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="2">治験分担医師の氏名及び職名</td><td>治験薬の予定交付（入手）数量</td><td>予定被験者数</td><td>その他
（共同で行う他の同一計画がある場合はその届出提出者の氏名等）</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験調整医師又は治験調整委員会構成医師の氏名及び職名</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td>治験の実施（依頼・準備を含む。）・管理業務を受託する者の氏名、住所及び受託する業務の範囲</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td colspan="2">備考</td><td colspan="4"></td></tr>
</table>

上記により治験の計画を届け出ます。

年　月　日

住所：（法人にあっては、主たる事務所の所在地）
氏名：（法人にあっては、名称及び代表者の氏名）　印

厚生労働大臣　殿

(注意)

１．用紙の大きさは日本工業規格Ａ４とすること。

２．製造方法欄で、輸入品の場合は、輸入先の国名、製造業者の名称又は名称及び輸入先における販売名を併記すること。

３．記載欄に記載事項のすべてを記載できないときは、その欄に「別紙（）のとおり」と記載し別紙を添付すること。

４．備考欄に当該届の担当者氏名及び連絡先の電話番号・ＦＡＸ番号を記載すること。

別紙様式２

治　験　計　画　変　更　届　書

治験成分記号	治験の種類	初回届出年月日	届出回数
	１：企業が依頼する治験 ２：自ら実施する治験		

治験成分記号					
治験計画届出年月日・届出回数					
変更内容	事　　項	変　更　前	変　更　後	変更年月日	変　更　理　由
備　　考					

上記により治験の計画を届け出ます。

年　月　日

住所：（法人にあっては、主たる事務所の所在地）
氏名：（法人にあっては、名称及び代表者の氏名）　　印

厚生労働大臣　殿

（注意）

１．用紙の大きさは日本工業規格Ａ４とすること。

２．記載欄に記載事項のすべてを記載できないときは、その欄に「別紙（）のとおり」と記載し別紙を添付すること。

３．備考欄に当該届の担当者氏名及び連絡先の電話番号・ＦＡＸ番号を記載すること。

別紙様式３

治　験　中　止　届　書

治験成分記号	治験の種類	初回届出年月日	届出回数
	１：企業が依頼する治験 ２：自ら実施する治験		

治験成分記号					
治験計画届出年月日・届出回数					
中　止　時　期					
中　止　理　由					
その後の対応状況					
実施医療機関毎の状況	医療機関の名称	交付（入手）数量	使用数量	回収・廃棄等数量	被験者数
備　　考					

上記により治験の中止を届け出ます。

年　月　日

住所：（法人にあっては、主たる事務所の所在地）
氏名：（法人にあっては、名称及び代表者の氏名）　印

厚生労働大臣　殿

(注意)

１．用紙の大きさは日本工業規格Ａ４とすること。

２．記載欄に記載事項のすべてを記載できないときは、その欄に「別紙（）のとおり」と記載し別紙を添付すること。

３．備考欄に当該届の担当者氏名及び連絡先の電話番号・ＦＡＸ番号を記載すること。

別紙様式４

治　験　終　了　届　書

治験成分記号	治験の種類	初回届出年月日	届出回数
	１：企業が依頼する治験 ２：自ら実施する治験		

治験成分記号					
治験計画届出年月日・届出回数					
実施医療機関毎の状況	医療機関の名称	交付（入手）数量	使用数量	回収・廃棄等数量	被験者数
備　　考					

上記により治験の終了を届け出ます。

年　月　日

住所：（法人にあっては、主たる事務所の所在地）
氏名：（法人にあっては、名称及び代表者の氏名）　印

厚生労働大臣　殿

(注意)

１．用紙の大きさは日本工業規格Ａ４とすること。

２．記載欄に記載事項のすべてを記載できないときは、その欄に「別紙（）のとおり」と記載し別紙を添付すること。

３．備考欄に当該届の担当者氏名及び連絡先の電話番号・ＦＡＸ番号を記載すること。

医薬発第 0515011 号
平成１５年5月１５日

社団法人　日本医師会　　会長
社団法人　日本歯科医師会　会長
社団法人　日本薬剤師会　　会長
社団法人　日本看護協会　　会長
殿

厚生労働省医薬局長

特定生物由来製品に係る使用の対象者への説明
並びに特定生物由来製品に関する記録及び保存について

薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律（平成１４年法律第９６号）による改正後の薬事法（昭和３５年法律第１４５号。以下「法」という。）の一部が、平成１５年７月３０日から施行されることとなりました。また、薬事法施行規則等の一部を改正する省令（平成１５年厚生労働省令第８９号）が本日公布され、本年７月３０日から施行されることとなりました。

これに伴い、法第６８条の７の規定により特定医療関係者による特定生物由来製品に係る説明が、法第６８条の９第３項及び第４項並びに薬事法施行規則（昭和３６年厚生省令第１号。以下「規則」という。）第６２条の１１及び第６２条の１４第２項の規定により特定医療関係者及び薬局の管理者又は病院若しくは診療所の管理者による特定生物由来製品に関する記録及び保存が必要となります。今般、これらについての留意事項を、下記のとおり定めましたので、平成１５年７月３０日から滞りなく実行できるよう、貴会会員各位に対する周知徹底について御配慮いただきますようお願い申しあげます。

記

1　特定生物由来製品について

法第２条第６項において規定されている「特定生物由来製品」とは、人その他の生物（植物を除く。）に由来するものを原料又は材料として製造をされる医薬品、医療用具等であり、法第２条第５項の規定に基づき厚生労働大臣が指定する生物由来製品のうち、販売し、賃貸し、又は授与した後において当該製品による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置を講ずることが必要なものであって、厚生労働大臣が指定するものをいうこと。「特定生物由来製品」である医薬品又は医療用具等には、法第６３条の３等の規定により白地に黒枠、黒字をもって「特生物」の文字が記載されていること。

なお、平成１７年７月３０日までの経過措置が設けられている期間においては、最小包装単位ごとに当該記載事項をはり付ける等により付加的に表示している場合があるのでご留意されたいこと。

2　特定生物由来製品に係る使用の対象者への説明について（法第６８条の７関係）

特定生物由来製品を取り扱う医師その他の医療関係者（以下「特定医療関係者」という。）は、特定生物由来製品の適正な使用のために必要な事項について、当該特定生物由来製品の使用の対象者に対し、適切な説明を行い、その理解を得るよう努めなければならないこと。ただし、使用の対象者が理解の能力に欠くこと等により理解を得ることが困難であるときは、使用の対象者の親権を行う者、配偶者、後見人等に対し、適切な説明を行い、その理解を得るよう努めることで差し支えないこと。説明にあたっては、当該特定生物由来製品の添付文書等を参考として、当該特定生物由来製品の有効性及び安全性その他当該特定生物由来製品の適正な使用のために必要な事項として、

・疾病の治療又は予防のため、当該特定生物由来製品の使用が必要であること
・当該特定生物由来製品が人その他の生物に由来するものを原料又は材料としており、そのことに由来する感染症に対する安全対策が講じられてはいるものの、そのリスクを完全に排除することはできないこと
・当該特定生物由来製品の使用に際し、薬局又は病院若しくは診療所において、使用の対象者の氏名及び住所を記録し、保存すること。当該記録は、当該特定生物由来製品の使用による保健衛生上の危害の発生又は拡

大を防止するための措置を講ずるために必要と認められる場合であって、当該特定生物由来製品の使用の対象者の利益になるときに限り、当該特定生物由来製品の製造承認取得者等へ提供することがあること

等について、適切な説明を行うこと。また、当該説明にあたっては、書面その他の適切な手段により行うこと。

3　特定生物由来製品に関する記録及び保存について（法第６８条の９第３項及び第４項並びに規則第６２条の１１及び第６２条の１４第２項関係）

（１）記録すべき事項について

特定医療関係者は、その担当した特定生物由来製品の使用の対象者について、次の事項を記録しなければならないこと。

イ　特定生物由来製品の使用の対象者の氏名及び住所

ロ　特定生物由来製品の名称及び製造番号又は製造記号

ハ　特定生物由来製品の使用の対象者に使用した年月日（以下「使用日」という。）

ニ　その他特定生物由来製品に係る保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために必要な事項

（２）記録の保存について

薬局の管理者又は病院若しくは診療所の管理者は、当該薬局又は病院若しくは診療所に所属する特定医療関係者が作成した記録を適切に保存しなければならないこと。当該記録は、使用日から起算して少なくとも２０年間は保存しなければならないこと。なお、記録の保存を電子的に行う場合には、記録を改ざんできない状態で、かつ、常に書面での記録の確認ができる状態であることが確保されている必要があること。

（３）製造業者等への情報の提供

薬局の管理者又は病院若しくは診療所の管理者は、特定生物由来製品の製造業者、国内管理人、輸入販売業者又は当該記録若しくは保存の事務の委託を受けた者（以下「製造業者等」という。）からの要請に基づいて、当該特定生物由来製品の使用による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置を講ずるために必要と認められる場合であって、当該特定生物由来製品の使用の対象者の利益になるときに限り、上記（１）イ～ニの記録を製造業者等へ提供すること。

（４）その他

薬局で特定生物由来製品を使用する場合にあっては、医療機関から求めがあった場合において、特定生物由来製品の使用に関して薬局が保存する

情報をすみやかに提供する体制を確保されたいこと。

医薬発第0515008号
平成１５年5月１５日

各都道府県知事　殿

厚生労働省医薬局長

生物由来製品に関する感染症定期報告制度について

医薬品、医療用具等の感染症対策については、薬事法第７７条の４の２の規定に基づき、医薬品、医薬部外品、化粧品若しくは医療用具の製造業者若しくは輸入販売業者又は外国製造承認取得者若しくは国内管理人（以下「製造業者等」という。）に対し、その製造し、若しくは輸入し、又は承認を受けた医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具について、当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生等について厚生労働大臣への報告を義務付けているところであるが、今般、薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律（平成１４年法律第９６号）が平成１４年7月３１日に公布され、これにより新たに生物由来製品に関する制度が創設され、この生物由来製品の製造業者等に対し、当該生物由来製品の原料若しくは材料による感染症に関する最新の論文その他により得られた知見に基づき当該生物由来製品を評価し、その成果を厚生労働大臣に感染症定期報告として、定期的に報告しなければならないこととされたところである。

ついては、感染症定期報告制度に関する報告方法等を下記のとおり定めたので、貴管下関係業者等に対し、周知徹底を図るとともに、指導方御配慮願いたい。

記

一　対象となる医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具の範囲について
　薬事法第２条第５項に規定する「生物由来製品」

二　報告を求める事項について
　１　当該生物由来製品の名称
　２　承認番号及び承認年月日
　３　調査期間

4　当該生物由来製品の出荷数量
5　当該生物由来製品の原材料若しくは原料若しくは材料に係る人その他の生物と同じ人その他の生物又は当該生物由来製品について報告された、人その他の生物から人に感染すると認められる疾病についての研究報告
6　当該生物由来製品又は外国で使用されている物であつて、当該生物由来製品の成分（当該生物由来製品に含有され、又は製造工程において使用されている人その他の生物に由来するものに限る。）と同一性を有すると認められる人その他の生物に由来する成分を含有し、若しくは製造工程において使用している製品（以下「当該生物由来製品等」という。）によるものと疑われる感染症の種類別発生状況及び発生症例一覧
7　当該生物由来製品等による保健衛生上の危害の発生若しくは拡大の防止又は当該生物由来製品の適正な使用のために行われた措置
8　当該生物由来製品の安全性に関する当該報告を行う者の見解
9　当該生物由来製品の添付文書
10　当該生物由来製品等の品質、有効性及び安全性に関する事項その他当該生物由来製品の適正な使用のために必要な情報

三　報告起算日について
1　平成１５年７月３０日以降に承認される生物由来製品
　平成１５年７月３０日以降に承認される生物由来製品の報告起算日については、国際誕生日（我が国又は外国で初めて当該生物由来製品の製造又は販売が認められた日をいう。以下同じ。）若しくは国際誕生日の属する月の末日から起算して６月（厚生労働大臣が指定する生物由来製品にあつては、厚生労働大臣が指定する期間）（以下「調査単位期間」という。）の整数倍を経過した日のうち当該生物由来製品が承認された日の直前の日又は当該承認日とすること。
　ただし、国際誕生日若しくは国際誕生日の属する月の末日から起算して調査単位期間の整数倍を経過した日が当該承認日と同じ場合にあっては当該承認日とする。
2　平成１５年７月２９日以前に承認されている生物由来製品
　平成１５年７月２９日以前に承認されている生物由来製品の報告起算日については、国際誕生日、国際誕生日の属する月の末日又は当該承認日から起算して調査単位期間の整数倍を経過した日のうち、平成１５年７月３０日の直前の日とすること。
　ただし、国際誕生日、国際誕生日の属する月の末日又は当該承認日から起算して調査単位期間の整数倍を経過した日が平成１５年７月３０日の場合は平成１５年７月３０日とする。
3　原則として適用する起算日
　国際誕生日があるものについては、原則として、国際誕生日若しくは国際誕生日の属する月の末日から算定した起算日を採用すること。

四　報告時期について
当該報告制度における報告は、三に掲げる起算日から調査単位期間ごとに、その期

間の満了した日（以下「調査単位満了日」という。）から１月以内に報告すること。
　ただし、当該報告に係る研究報告等の全部又は一部が、邦文以外で記載されている場合においては、その期間の満了後２月以内に報告することで差し支えない。

五　報告様式について
　本通知別紙様式により報告すること。

六　報告上の留意点について
１　一括報告
　同一承認取得者が承認を受けた生物由来製品については、当該生物由来製品に含有し、又は製造工程において使用している原料又は材料（人その他の生物（植物を除く。）に由来するものに限る。）（以下「生物由来成分」という。）ごとにとりまとめて、一括して報告することができる。
　この場合、一括して報告するもののうち次回調査単位満了日の最も早い日までの一括した調査を行い、その後、当該調査単位満了日から、一括して報告するもののうち最も短い調査単位期間ごとに調査し、四に従い期間内に報告すること。
２　一の生物由来製品に複数の生物由来成分を含有する場合等の報告
　一の生物由来製品について、複数の生物由来成分を含有し、又は製造工程において使用している場合、それぞれの生物由来成分ごとに、別紙様式を作成し、報告すること。
　なお、この場合においても、当該生物由来成分ごとに、六の１に従い、一括して報告して差し支えない。

七　適用時期について
　感染症定期報告制度は平成１５年７月３０日より適用する。
　なお、平成１５年７月３０日以降に承認される生物由来製品にあっては三の１の起算日から当該承認日の前日までの期間について、平成１５年７月２９日以前に承認されている生物由来製品にあっては三の２の起算日から平成１５年７月２９日までの期間について、調査の対象期間となるものではない。

八　報告書の提出について
１　提出方法
　厚生労働省医薬局安全対策課まで、直接、持参又は送付によること。
２　提出部数
　安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（昭和３１年法律第１６０号）第２条に規定する「血液製剤」に該当するものにあっては正本一部及び副本二部とし、それ以外のものにあっては正本一部及び副本一部とすること。

別紙様式

感染症定期報告書

区分			特定生物由来製品・生物由来製品	
生物由来製品の名称等	販売名		承認番号	
	一般的名称		承認年月日	
	薬効分類/JMDNコード		国際誕生日	
効能・効果、性能又は使用目的				
用法・用量又は使用方法				
剤型又は形状				
生物由来成分の名称等	名称		原材料名	
	含量		原産国	
	含有区分		その他	
調査期間			起算日	
出荷数量			報告回数	
安全性に関する見解等				
同一生物種等から人に感染すると認められる疾病についての研究報告				
当該生物由来製品等によるものと疑われる感染症	種類別発生状況			
	発生症例一覧			
適正使用等確保措置				
適正使用情報				
備考				

上記により感染症定期報告を行います。

平成　　年　　月　　日

住所
企業名
代表者名

厚生労働大臣　　殿

薬機発第０３３１００４号
平成２１年３月３１日

別　記　　殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長　　近　藤　　達　也

独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、
証明確認調査等の実施要領等について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）が行う対面助言、証明確認調査等の実施要領等については、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施要領等について」（平成１９年３月３０日薬機発第０３３０００４号（平成２０年４月１日付改正）独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知。以下「旧通知」という。）により定めているところですが、今般、機構が行う対面助言について、承認審査の迅速化の推進のため、新たな相談区分を設定することといたしました。

これに伴い、機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施要領等について下記のとおり新たに定めましたので、貴会会員への周知方よろしくお願いします。

なお、本通知の施行に伴い、旧通知は廃止します。

記

１．対面助言（独立行政法人医薬品医療機器総合機構法（平成１４年法律第１９２号。以下「機構法」という。）第１５条第１項第５号ロの規定により、医薬品、医療機器及び医薬部外品の治験実施計画書その他承認申請に必要な資料等（以下、「資料等」という。）について、機構が行う指導及び助言（資料等に関する評価を含む。）をいう。以下同じ。）に関する実施要領

（１）対面助言のうち、新医薬品の治験相談（新医薬品の事前評価相談、新医薬品のファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談及び信頼性基準適合性相談を除く）及び新一般用医薬品の申請前相談に関する実施要領（別添１）

（２）対面助言のうち、新医薬品の事前評価相談に関する実施要領（別添２）

（３）対面助言のうち、新医薬品のファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談に関する実施要領（別添３）

（４）対面助言のうち、医療機器、体外診断用医薬品及び細胞・組織利用製品の治験相談（信頼性基準適合性相談を除く）に関する実施要領（別添４）

（５）対面助言のうち、簡易相談に関する実施要領（別添５）

２．新医薬品、新一般用医薬品、医療機器及び体外診断用医薬品に関する事前面談実施要領（別添６）

３．優先対面助言（薬事法（昭和３５年法律第１４５号）第７７条の２第１項の規定により厚生労働大臣が指定した希少疾病用医薬品又は希少疾病用医療機器及びその他医療上特にその必要性が高いと認められる医薬品又は医療機器に対して行う、他の医薬品又は医療機器に優先した対面助言及びその指定に係る審査をいう。以下同じ。（「優先審査等の取扱いについて」（平成１６年２月２７日薬食審査発第０２２７０１６号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）参照））に関する実施要領

優先対面助言品目指定審査に関する実施要領（別添７）

４．資料等の評価を行う対面助言及び優先対面助言を対象に、承認申請時に添付する予定の資料について、ＧＣＰ及びＧＬＰへの適合性に対する指導及び助言を行うものに関する実施要領

信頼性基準適合性相談に関する実施要領（別添８）

５．証明確認調査（機構法第１５条第１項第５号への規定による医薬品、医薬部外品及び化粧品の輸出証明の確認調査をいう。以下同じ。）の申請書の作成に関する要領

承認・添付文書等証明確認調査申請書作成要領（別添９）

６．適合性調査資料保管室の使用（薬事法第１４条の２第１項の規定により機構が行う適合性書面調査を受けるに際する資料保管室の使用をいう。以下同じ。）に関する要領

適合性調査資料保管室使用要領（別添１０）

附 則

この通知は、平成２１年４月１日から施行する。

ただし、平成２１年４月１日に改正された独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査等業務関係業務方法書実施細則（平成１６年細則第４号。以下「改正後の業務方法書実施細則」という。）及びこの通知に定める医薬品対面助言申込書等については、平成２１年４月３０日までの間、従前の様式を使用することができる。

（別添１）

対面助言のうち、新医薬品の治験相談（新医薬品の事前評価相談、新医薬品のファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談及び信頼性基準適合性相談を除く）及び新一般用医薬品の申請前相談に関する実施要領

１．対面助言の区分及び内容

本実施要領の対象とする対面助言の区分及び内容については、別紙１のとおりです。

２．対面助言の日程調整

対面助言を希望する場合、対面助言の実施日を調整するため、相談の区分に応じ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査等業務関係業務方法書実施細則（平成１６年細則第４号。以下「業務方法書実施細則」という。）の様式第１号から３号（以下、「医薬品対面助言申込書」という。）の対面助言申込書の表題部分を「対面助言日程調整依頼書」と修正し、対面助言希望日時を備考欄に記入するとともに、必要事項を記入し、持参、郵送、宅配又はファクシミリのいずれかの方法で審査マネジメント部審査マネジメント課に提出してください。郵送又は宅配の場合には、封筒の表に「対面助言日程調整依頼書在中」と朱書きしてください。

申込先及び疑義がある場合の照会先： 〒100-0013　東京都千代田区霞が関３－３－２　新霞が関ビル９階 独立行政法人医薬品医療機器総合機構　審査マネジメント部審査マネジメント課 電話（ﾀﾞｲﾔﾙｲﾝ）　０３―３５０６―９５５６ ファクシミリ　０３―３５０６―９４４３ 受付時間：月曜日から金曜日（国民の祝日等の休日を除く。）の午前９時３０分から午後５時までです。時間厳守でお願いします。

なお、治験相談を円滑に行うため、新一般用医薬品の申請前相談については、治験相談の日程調整に先立ち、無料で行う事前面談（別添６参照）を申込みいただき、事前の打ち合わせを行っていただくようお願いします。

３．対面助言の日程等のお知らせ

対面助言日程調整依頼書の提出を受けてから、機構の担当者より実施日時についての調整のための連絡をします。実施日時、場所等が確定した場合、「対面助言実施のご案内」（別紙様式１）により、相談者の連絡先あてにファクシミリにてお知らせします。

４．対面助言手数料の払込みと対面助言の申込み

（１）上記３．の「対面助言実施のご案内」（別紙様式１）を受信した日の翌日から起算して１５勤務日以内に、当該対面助言の区分の手数料を市中銀行等から振り込んだ上で、「医薬品対面助言申込書」に必要事項を記入し、振込金受取書等の写しを添付の上、持参、

郵送又は宅配のいずれかの方法で審査マネジメント部審査マネジメント課に提出してください。郵送又は宅配の場合には、封筒の表に「対面助言申込書在中」と朱書きしてください。

なお、手数料額及び振込方法の詳細については、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う審査等の手数料について」（平成１９年３月３０日薬機発第０３３０００１号独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知）を参照ください。また、「対面助言実施のご案内」の受信後、相談区分を確認の上、振り込むようにしてください。

（２）「医薬品対面助言申込書」の提出の際には、同申込書中の「相談内容の概略」欄の記入内容について、電子媒体（テキスト形式）をあわせて提出してください。

なお、当該内容が複数枚にわたる場合は、別にＡ４版１枚に要約（図表等を除く。）をまとめ、提出してください。

５．対面助言の資料

対面助言の資料については、以下のとおり、持参、郵送又は宅配のいずれかの方法によって、審査マネジメント部審査マネジメント課へお届けください。

（１）資料の提出部数

①医薬品手続相談、新一般用医薬品申請前相談　１０部

②その他の相談　２０部

（２）資料の提出期限

①医薬品手続相談　対面助言予定日の２～３週間前の月曜日午後３時まで

②その他の相談　対面助言予定日の原則として５週間前（優先対面助言品目にあっては別途指示する期日）の月曜日午後３時まで

なお、資料部数の変更が必要な場合は、「対面助言実施のご案内」（別紙様式１）により、相談者の連絡先あてにファクシミリにて提出部数を連絡します。また、資料については、電子媒体の提出をお願いすることがあります。

なお、提出された資料は、原則として機構において廃棄処理します。返却の希望については、資料提出の際に確認します。

６．対面助言の資料に盛り込む内容

（１）資料に盛り込む内容は、相談事項により異なりますが、例えば新医薬品の治験計画を相談する場合には、以下の情報が全体として含まれていれば有用と考えられます。

①当該疾病に対する治療法

類似薬があれば、効能・効果、用法・用量、使用上の注意等について、比較表を作成してください。

②既存治療法の問題点と治験薬の予想されるメリット

既存治療法の問題点があれば示し、治験薬にメリットの可能性があればご説明ください。

③欧米の添付文書及びその邦訳

ＥＵ各国で同一の場合は一カ国の英文のもので十分です。

④開発の経緯図

製剤開発、非臨床試験、国内外の第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験等のうち主要

なものを、それぞれ開始から終了まで年表形式により一覧表としたものを作成してください。

また、開発業者の合併等による会社名の変更を除き、開発者が変更された場合はこれがわかるように記載してください。

⑤完全な臨床データパッケージ

ア　薬物動態試験、薬力学試験、第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅲ相比較試験などの試験カテゴリーに、試験番号及び試験実施期間（計画の場合はその旨）を付記して、承認申請に用いる臨床パッケージを記載してください。

イ　海外データの利用を検討している場合には、国内、国外に分けて、それぞれを記載するとともに、ブリッジングによる開発を計画している場合には、ブリッジング試験及びブリッジング対象試験が明らかとなるようにしてください。

⑥最新の治験薬概要

ア　初回治験届の対象となる品目で、初めての対面助言の場合には、非臨床試験成績について、より詳しい資料を作成してください。

イ　生物由来製品（特定生物由来製品を含む。）に該当する薬物及び該当することが見込まれる薬物並びに遺伝子組換え技術を応用して製造される薬物については、製法等品質についてより詳しい資料を作成してください。

⑦プロトコル案及び患者用説明文書案

⑧臨床試験一覧表

ア　国内における臨床試験及び承認申請に利用することを考えている海外における臨床試験成績については、「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」（平成１３年６月２１日医薬審発第８９９号厚生労働省医薬局審査管理課長通知。以下「資料作成要領通知」という。）別紙５の表５．１に沿ってこれらをとりまとめ、一覧表を作成してください。

なお、各臨床試験に使用した製剤の製法・規格等が異なる場合には、その旨を備考にお示しください。

イ　本表については、機構の担当者の作業の円滑化のため、表データ形式にして、フレキシブルディスク等の磁気媒体で提供してください。

⑨毒性試験一覧表

既に実施されている毒性試験について、資料作成要領通知別紙４の表２．６．７．１に沿ってこれらをとりまとめ、一覧表を作成してください。

⑩関係論文

重要なもののみで差し支えありません。

⑪過去の対面助言（治験相談含む）記録（該当する場合に限る。）

⑫最新の安全性定期報告（該当する場合に限る。）

（２）自ら治験を実施しようとする者による治験に係る相談においては、その者が開発計画全体を把握していない場合であっても、少なくとも以下のような申込添付資料を用意してください。

①当該疾病に対する治療法

類似薬があれば、効能・効果、用法・用量、使用上の注意等について、比較表を作成してください。

②既存治療法の問題点と治験薬の予想されるメリット

既存治療法の問題点があれば示し、治験薬にメリットの可能性があればご説明くださ

い。

③欧米の添付文書及びその邦訳

ＥＵ各国で同一の場合は一カ国の英文のもので十分です。

④最新の治験薬概要

⑤プロトコル案及び患者用説明文書案

⑥関係論文

重要なもののみで差し支えありません。

7．対面助言の取下げ、日程変更

（1）対面助言の申込み後、その実施日までに、申込者の都合で、取下げ又は実施日の変更を行う場合には、業務方法書実施細則の様式第１３号の「対面助言申込書取下願」に必要事項を記入し提出してください。その場合は、手数料の半額を還付します。

（2）申込者の都合で実施日の変更を行う場合は、一旦、「対面助言申込書取下願」を提出し、再度申込みを行っていただきます。「対面助言申込書取下願」の提出の際には、併せて、業務方法書実施細則の様式第１４号の「医薬品等審査等手数料還付請求書」を、必要事項記入の上、審査マネジメント部審査マネジメント課に提出してください。

（3）機構側の都合で実施日の変更を行う場合や、実施日の変更がやむを得ないものと機構が認めた場合は、「対面助言申込書取下願」を提出する必要はありません。

（4）取下げる場合であっても、機構がやむを得ないものとして認めた場合は、手数料の全額を還付します。

8．対面助言の実施

（1）対面助言実施日の前日までに、出席者人数、相談者側専門家又は外国人の出席の有無（通訳出席の有無を含む。）、プレゼンテーションの際に使用する機材について、機構の担当者までご連絡ください。

なお、出席人数については、会議室の広さとの関係上、１相談につき１５名以内としてください。

（2）対面助言当日は、機構受付で対面助言の予約がある旨を伝えていただき、その案内に従ってください。

（3）医薬品手続相談を除く治験相談においては、相談者側からの相談事項の概略についての２０分程度のプレゼンテーションをお願いします。その後相談を実施します。なお、プレゼンテーション用資料の写しにつきましては、できれば１週間前に、遅くとも前々日までに相談担当者までファクシミリ等によりお届けください。

（4）医薬品手続相談においては、相談者側からの相談事項の説明と機構側からの指導及び助言をあわせて、全体として３０分以内を目途として実施します。また原則として、専門委員は同席しません。

9．対面助言記録の伝達

対面助言が終了した後には、相談者に内容を確認の上、機構において記録を作成し、相談者に伝達します。なお、医薬品手続相談及び新一般用医薬品申請前相談にあってはポイントを簡潔に整理した要旨とします。

（別添２）

対面助言のうち、新医薬品の事前評価相談に関する実施要領

１．事前評価相談の区分及び内容

本実施要領の対象とする事前評価相談の区分及び内容については、別紙２のとおりです。

２．事前評価相談の申込みにあたって

事前評価相談を希望する場合、当該相談の申込みに先立ち、無料で行う事前面談（別添６参照）を申し込みいただき、対象品目、事前評価相談の区分、搬入資料の内容、搬入可能時期等について、機構の担当と事前の打ち合わせを行ってください。

３．事前評価相談手数料の払込みと事前評価相談の申込み

（１）事前評価相談の申込みにあたっては、当該事前評価相談の区分の手数料を市中銀行等から振り込んだ上で、業務方法書実施細則の様式第１号の「医薬品対面助言申込書」に必要事項を記入し、振込金受取書等の写しを添付の上、持参、郵送又は宅配のいずれかの方法で審査マネジメント部審査マネジメント課に提出してください。郵送又は宅配の場合には、封筒の表に「対面助言申込書在中」と朱書きしてください。

申込先及び疑義がある場合の照会先： 〒100-0013　東京都千代田区霞が関３－３－２　新霞が関ビル９階 独立行政法人医薬品医療機器総合機構　審査マネジメント部審査マネジメント課 電話（ﾀﾞｲﾔﾙｲﾝ）　０３―３５０６―９５５６ ファクシミリ　０３―３５０６―９４４３ 受付時間：月曜日から金曜日（国民の祝日等の休日を除く。）の午前９時 ３０分から午後５時までです。時間厳守でお願いします。

なお、手数料額及び振込方法の詳細については、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う審査等の手数料について」（平成１９年３月３０日薬機発第０３３０００１号独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知）を参照ください。

（２）「医薬品対面助言申込書」の提出の際には、同申込書の「相談内容の概略」欄の記入内容について、電子媒体（テキスト形式）をあわせて提出してください。

なお、当該内容が複数枚にわたる場合は、別にＡ４版１枚に要約（図表等を除く。）をまとめ、提出してください。

４．事前評価相談の資料

対面助言の資料については、以下のとおり、持参、郵送又は宅配のいずれかの方法によって、審査マネジメント部審査マネジメント課へお届けください。

（１）資料の提出部数　　２０部

（2）資料の提出期限

あらかじめ事前面談において取り決めた期限までに提出してください。

なお、資料部数の変更が必要な場合は、事前面談の際に、提出部数を伝達いたします。また、資料については、電子媒体の提出をお願いすることがあります。

なお、提出された資料は、原則として機構において廃棄処理します。返却の希望については、資料提出の際に確認します。

5．事前評価相談の資料に盛り込む内容

評価の対象とする資料については、品目ごとに事前評価に先立って行われる事前面談にて確認をいたしますが、事前評価相談の区分ごとに、概ね以下のとおり準備いただきますようお願いいたします。

（1） 共通資料

① CTD2.5及び1.5「起原又は発見の経緯及び開発の経緯」&「緒言」

② 申請までの課題

（2） 事前評価相談（品質）

CTD2.3 品質に関する概括資料（案）及びCTDモジュール3 品質に関する文書（案）

（留意事項）

・実生産の製造所は予定の記載でよい。

・実測値及び正式な安定性試験（長期保存試験及び加速試験）に必要なパイロットスケール以上の実生産を反映したロットに関するデータは必須としない。パイロットスケール以上の実生産を反映していないロットに関するデータは参考資料として提出する。

・「2.3.S.2.5プロセス・バリデーション/プロセス評価」、「2.3.S.3.2不純物、類縁物質一覧表」、「2.3.S.4.4ロット分析」、「2.3.S.4.5規格及び試験方法の妥当性」、「2.3.S.7 安定性」、「2.3.P.3.3.製造工程及びプロセスコントロール」、「2.3.P.3.4重要工程及び重要中間体の管理」、「2.3.P.3.5プロセス・バリデーション/プロセス評価」、「2.3.P.5.4 ロット分析」、「2.3.P.5.5 不純物の特性」、「2.3.P.5.6規格及び試験方法の妥当性」及び「2.3.P.8安定性」等については、相談時のデータを記載して差し支えない。

・容器施栓系は予定の記載で差し支えない。

なお、これらについて、申請時に事前評価時と異なる内容を申請する場合には、事前評価時との相違を明らかにすること。

（3） 事前評価相談（非臨床・毒性）、（非臨床・薬理）及び（非臨床・薬物動態）

CTD2.4非臨床に関する概括評価（案）、2.6非臨床概要（案） 及びCTDモジュール4非臨床試験報告書

（留意事項）

・（非臨床・毒性）、（非臨床・薬理）、（非臨床・薬物動態）については原則としてまとめて提出することとするが、それぞれのパートを分けて提出することも可能とする。この場合は、CTD2,4に加え、それぞれ該当するパートの資料を提出すること。

・実施中、実施予定の試験については、2.6.2薬理試験の概要文（案）、2.6.3薬理試験概要表（案）、2.6.4薬物動態試験の概要文（案）、2.6.5薬物動態試験概要表（案）、2.6.6毒性試験の概要文（案）、2.6.7毒性試験概要表（案）にその旨を記載すること

（4）　事前評価相談（第Ⅰ相試験）

CTD2.5　臨床に関する概括評価（案）、2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要（案）、2.7.3 臨床的有効性の概要（案）、2.7.4 臨床的安全性の概要（案）2.7.5 参考文献、及びCTDモジュール5臨床試験報告書

（留意事項）

・2.7.3 臨床的有効性の概要（案）、2.7.4 臨床的安全性の概要（案）2.7.5 参考文献、及びCTDモジュール5臨床試験報告書については、該当する試験について提出すること。

（5）　事前評価相談（第Ⅱ相試験）

CTD2.5　臨床に関する概括評価（案）、2.7.3 臨床的有効性の概要（案）、2.7.4 臨床的安全性の概要（案）、2.7.5 参考文献、及びCTDモジュール5臨床試験報告書（該当部分のみ）

（留意事項）

・2.7.3 臨床的有効性の概要（案）、2.7.4 臨床的安全性の概要（案）2.7.5 参考文献、及びCTDモジュール5臨床試験報告書については、該当する試験について提出すること。

6．事前評価相談の取下げ、日程変更

（1）対面助言の申込み後、機構からの照会事項送付までに、申込者の都合で、取下げ又は日程の変更を行う場合には、業務方法書実施細則の様式第１３号の「対面助言申込書取下願」に必要事項を記入し提出してください。その場合は、手数料の半額を還付します。

（2）申込者の都合で日程の変更を行う場合は、一旦、「対面助言申込書取下願」を提出し、再度申込みを行っていただきます。「対面助言申込書取下願」の提出の際には、併せて、業務方法書実施細則の様式第１４号の「医薬品等審査等手数料還付請求書」を、必要事項記入の上、審査マネジメント部審査マネジメント課に提出してください。

（3）機構側の都合で日程の変更を行う場合や、日程の変更がやむを得ないものと機構が認めた場合は、「対面助言申込書取下願」を提出する必要はありません。

（4）取下げる場合であっても、機構がやむを得ないものとして認めた場合は、手数料の全額を還付します。

7．事前評価の実施

日程については、あらかじめ行われる事前面談において品目ごとに確定しますが、凡その流れについては、以下のとおりです。

（1）資料の搬入

申し込みから２週間以内をめどに、相談資料を搬入してください。

（2）機構からの照会事項の送付

相談資料提出から８週間以内をめどに、機構から相談者に照会事項を送付します。

（3）回答の提出

照会事項送付から６週間以内をめどに、照会事項に対する回答を提出してください。

（4）評価報告書の伝達

回答提出から６週間以内をめどに評価報告書を作成し、相談者に伝達します。その際、必要に応じて、当該品目の申請に向けた課題等の理解を共有することを目的とした面談を実施します。

（別添３）

対面助言のうち、ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談に関する実施要領

１．ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談の区分及び内容

（１）区分

ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談

（２）内容

医薬品（医療機器との同時開発を含む）におけるゲノム薬理学、バイオマーカーの利用に関する一般的な考え方、個別品目の評価とは関係しないデータの評価や解釈について、指導及び助言を行うもの

２．ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談の申込みにあたって

ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談を希望する場合、当該相談の申込みに先立ち、事前面談（別添６参照）を申し込みいただき、対象品目、搬入資料の内容、搬入可能時期、会議日程等について、機構の担当と事前の打ち合わせを行ってください。

３．相談手数料の払込みと相談の申込み

（１）ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談の申込みにあたっては、当該相談の区分の手数料を市中銀行等から振り込んだ上で、業務方法書実施細則の様式第１号の「医薬品対面助言申込書」に必要事項を記入し、振込金受取書等の写しを添付の上、持参、郵送又は宅配のいずれかの方法で審査マネジメント部審査マネジメント課に提出してください。郵送又は宅配の場合には、封筒の表に「対面助言申込書在中」と朱書きしてください。

申込先及び疑義がある場合の照会先： 〒100-0013　東京都千代田区霞が関３－３－２　新霞が関ビル９階 独立行政法人医薬品医療機器総合機構　審査マネジメント部審査マネジメント課 電話（ﾀﾞｲﾔﾙｲﾝ）　０３―３５０６―９５５６ ファクシミリ　０３―３５０６―９４４３ 受付時間：月曜日から金曜日（国民の祝日等の休日を除く。）の午前９時 ３０分から午後５時までです。時間厳守でお願いします。

なお、手数料額及び振込方法の詳細については、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う審査等の手数料について」（平成１９年３月３０日薬機発第０３３０００１　号独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知）を参照ください。

（２）「医薬品対面助言申込書」の提出の際には、同申込書の「相談内容の概略」欄の記入内容について、電子媒体（テキスト形式）をあわせて提出してください。

なお、当該内容が複数枚にわたる場合は、別にＡ４版１枚に要約（図表等を除く。）をまとめ、提出してください。

4．ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談の資料

資料については、以下のとおり、持参、郵送又は宅配のいずれかの方法によって、審査マネジメント部審査マネジメント課へお届けください。

（1）資料の提出部数　　２０部

（2）資料の提出期限

あらかじめ事前面談において取り決めた期限までに提出してください。

なお、資料部数の変更が必要な場合は、事前面談の際に、提出部数を伝達いたします。また、資料については、電子媒体の提出をお願いすることがあります。

なお、提出された資料は、原則として機構において廃棄処理します。返却の希望については、資料提出の際に確認します。

5．ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談の資料に盛り込む内容

評価の対象とする資料については、品目ごとに相談に先立って行われる事前面談にて確認をいたしますが、概ね以下のとおり準備いただきますようお願いいたします。

（1）ゲノム薬理学検査あるいはバイオマーカーの必要性と科学的妥当性

① 現状における問題点及び相談に至るまでの経緯

② 対象とするゲノム薬理学検査あるいはバイオマーカーを選択した背景（関連する疾患領域、解析環境等）、これらの手法を用いることの重要性、医薬品開発に及ぼす影響等についての説明

（2）利用目的

対象とするゲノム薬理学検査あるいはバイオマーカーに関して、以下の内容及びその根拠についての説明

① どのような状況で利用するのか（例えば、非臨床の毒性、臨床の有効性）

② 何を目的として利用するのか（例えば、患者選択、応答性予測、用法・用量最適化）

③ これらの手法を用いて評価する場合に影響を与える因子としてどのようなものがあるか（例えば、種差、人種差、組織学的過程、生活様式、解析方法）

（3）方法

対象とするゲノム薬理学検査あるいはバイオマーカーの検討又は測定方法について、具体的な手順、信頼性等に関する説明

説明の際には、以下の点を含むよう考慮する

① GCP、GLP 遵守状況を含めた試験デザイン、測定方法に関する事項

② 解析方法の性能に関する事項

③ 現在の標準的な方法との比較

（4）結果

これまでに得られている結果についての概要を示し、複数の試験を実施した場合は、すべての結果を総合した分析結果の説明

説明の際には、以下の点を含むよう考慮する

① これらの結果がどのように（2）で述べた利用目的を支持しているのかについての考察

② 今回のゲノム薬理学検査あるいはバイオマーカーを評価する上での限界、残された課題および課題解決のための計画に関する説明

③ 未解決の課題がバイオマーカーを利用する上で問題とならないと判断した理由

④　学術論文に掲載されている場合は、その要旨や重要な結果

（５）各試験の報告書

完全な報告書を添付する（当局の求めに応じて生データ提供の可能性もある）

（６）その他の関連情報

公表文献、学会等での検討状況、他の規制当局あるいは過去の相談結果等

６．ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談の取下げ、日程変更

（１）対面助言の申込み後、機構からの照会事項送付までに、申込者の都合で、取下げ又は日程の変更を行う場合には、業務方法書実施細則の様式第１３号の「対面助言申込書取下願」に必要事項を記入し提出してください。その場合は、手数料の半額を還付します。

（２）申込者の都合で日程の変更を行う場合は、一旦、「対面助言申込書取下願」を提出し、再度申込みを行っていただきます。「対面助言申込書取下願」の提出の際には、併せて、業務方法書実施細則の様式第１４号の「医薬品等審査等手数料還付請求書」を、必要事項記入の上、審査マネジメント部審査マネジメント課に提出してください。

（３）機構側の都合で日程の変更を行う場合や、日程の変更がやむを得ないものと機構が認めた場合は、「対面助言申込書取下願」を提出する必要はありません。

（４）取下げる場合であっても、機構がやむを得ないものとして認めた場合は、手数料の全額を還付します。

７．ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談の実施

日程については、あらかじめ行われる事前面談において品目ごとに確定しますが、凡その流れについては、以下のとおりです。

（１）資料の搬入

申し込みから２週間以内をめどに、相談資料を搬入してください。

（２）機構からの第１回照会事項の送付

相談資料提出から４週間以内をめどに、機構から相談者に照会事項を送付します。

（３）回答の提出

照会事項送付から３週間以内をめどに、照会事項に対する回答を提出してください。

（４）機構からの第２回照会事項の送付

（３）の回答提出から３週間以内をめどに、機構から相談者に照会事項を送付します。

（５）回答の提出

照会事項送付から２週間以内をめどに、照会事項に対する回答を提出してください。

（６）会議の開催

回答提出から２週間をめどに会議を開催いたします。

（７）記録の作成

会議の開催から８週間をめどに報告書を作成します。

（別添４）

対面助言のうち、医療機器、体外診断用医薬品及び細胞・組織利用製品の治験相談（信頼性基準適合性相談を除く）に関する実施要領

１．対面助言の区分及び内容

本実施要領の対象とする対面助言の区分及び内容については、別紙３のとおりです。

２．対面助言の日程調整

対面助言を希望する場合、対面助言の実施日を調整するため、独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査等業務関係業務方法書実施細則（平成１６年細則第４号。以下「業務方法書実施細則」という。）の様式第４号の「医療機器・体外診断用医薬品及び細胞・組織製品対面助言申込書」の対面助言申込書の表題部分を「対面助言日程調整依頼書」と修正し、対面助言希望日時を備考欄に記入するとともに、必要事項を記入し、持参、郵送、宅配又はファクシミリのいずれかの方法で審査マネジメント部審査マネジメント課に提出してください。郵送又は宅配の場合には、封筒の表に「対面助言日程調整依頼書在中」と朱書きしてください。

申込先及び疑義がある場合の照会先： 〒100-0013　東京都千代田区霞が関３－３－２　新霞が関ビル９階 独立行政法人医薬品医療機器総合機構　審査マネジメント部審査マネジメント課 電話（ﾀﾞｲﾔﾙｲﾝ）　０３―３５０６―９５５６ ファクシミリ　０３―３５０６―９４４３ 受付時間：月曜日から金曜日（国民の祝日等の休日を除く。）の午前９時３０分から午後５時までです。時間厳守でお願いします。

なお、治験相談を円滑に行うため、治験相談の日程調整に先立ち、無料で行う事前面談（別添６参照）を申込みいただき、事前の打ち合わせを行っていただくようお願いします。

３．対面助言の日程等のお知らせ

対面助言日程調整依頼書の提出を受けてから、機構の担当者より実施日時についての調整のための連絡をします。実施日時、場所等が確定した場合、「対面助言実施のご案内」（別紙様式１）により、相談者の連絡先あてにファクシミリにてお知らせします。

４．対面助言手数料の払込みと対面助言の申込み

（１）上記３．の「対面助言実施のご案内」（別紙様式１）を受信した日の翌日から起算して１５勤務日以内に、当該対面助言の区分の手数料を市中銀行等から振り込んだ上で、業務方法書実施細則の様式第４号の「医療機器・体外診断用医薬品及び細胞・組織製品対面助言申込書」に必要事項を記入し、振込金受取書等の写しを添付の上、持参、郵送又は宅配のいずれかの方法で審査マネジメント部審査マネジメント課に提出してくださ

い。郵送又は宅配の場合には、封筒の表に「対面助言申込書在中」と朱書きしてください。

なお、手数料額及び振込方法の詳細については「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う審査等の手数料について」（平成１９年３月３０日薬機発第０３３０００１号独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知）を参照ください。また、「対面助言実施のご案内」の受信後、相談区分を確認の上、振り込むようにしてください。

（２）「医療機器・体外診断用医薬品及び細胞・組織製品対面助言申込書」の提出の際には、同申込書の「相談内容の概略」欄の記入内容について、電子媒体（テキスト形式）をあわせて提出してください。

なお、当該内容が複数枚にわたる場合は、別にＡ４版１枚に要約（図表等を除く。）をまとめ、提出してください。

５．対面助言の資料

１５部の資料を対面助言予定日の３週間前の月曜日午後３時までに、審査マネジメント部審査マネジメント課へ持参、郵送又は宅配のいずれかの方法によりお届けください。なお、資料部数の変更が必要な場合は、「対面助言実施のご案内」（別紙様式１）により、相談者の連絡先あてにファクシミリにて提出部数を連絡します。また、提出された資料は、原則として機構において廃棄処理します。返却の希望については、資料提出の際に確認します。

６．対面助言の資料に盛り込む内容

（１）資料に盛り込む内容は、相談事項により異なりますが、例えば新医療機器の治験計画を相談する場合には、以下の情報が全体として含まれていれば有用と考えられます。

①当該疾病に対する治療法

類似医療機器があれば、効能・効果、用法・用量、使用上の注意等について、比較表を作成してください。

②既存治療法の問題点と治験医療機器の予想されるメリット

既存治療法の問題点があれば示し、治験機器にメリットの可能性があればご説明ください。

③欧米の添付文書及びその邦訳

ＥＵ各国で同一の場合は一カ国の英文のもので十分です。

④開発の経緯図

設計開発、安全性に関する試験、性能に関する試験、国内外の臨床試験等のうち主要なものを、それぞれ開始から終了まで年表形式により一覧表としたものを作成してください。

また、開発業者の合併等による会社名の変更を除き、開発者が変更された場合はこれがわかるように記載してください。

⑤完全なデータパッケージ

ア　安全性に関する試験、性能に関する試験、臨床試験などの試験カテゴリーに、試験番号及び試験実施期間（計画の場合はその旨）を付記して、承認申請に用いるデータパッケージを記載してください。

イ　海外臨床データの利用を検討している場合には、国内、国外に分けて、それぞれを

記載するとともに、海外臨床データの申請における位置づけを明確に説明してください。

⑥最新の治験医療機器概要書

ア　治験届の対象となる品目で、初めての対面助言の場合には、非臨床試験成績について、より詳しい資料を作成してください。

イ　生物由来製品（特定生物由来製品を含む。）に該当するもの及び該当することが見込まれるもの並びに遺伝子組換え技術を応用して製造されるものについては、製法等品質についてより詳しい資料を作成してください。

⑦プロトコル案及び患者用説明文書案

⑧臨床試験一覧表

ア　国内における臨床試験及び承認申請に利用することを考えている海外における臨床試験成績については、これらをとりまとめ、一覧表を作成してください。

なお、各臨床試験に使用した医療機器の製法・規格等が異なる場合には、その旨を備考にお示しください。

イ　本表については、機構の担当者の作業の円滑化のため、表データ形式にして、フレキシブルディスク等磁気媒体で提供してください。

⑨安全性試験一覧表

既に実施されている安全性試験について、これらをとりまとめ、一覧表を作成してください。

⑩関係論文

重要なもののみで差し支えありません。

⑪過去の対面助言記録（該当する場合に限る。）

⑫その他必要な資料

（２）自ら治験を実施しようとする者による治験に係る相談においては、その者が開発計画全体を把握していない場合であっても、少なくとも以下のような申込添付資料を用意してください。

①当該疾病に対する治療法

類似医療機器があれば、効能・効果、用法・用量、使用上の注意等について、比較表を作成してください。

②既存治療法の問題点と治験医療機器の予想されるメリット

既存治療法の問題点があれば示し、治験医療機器にメリットの可能性があればご説明ください。

③欧米の添付文書及びその邦訳

ＥＵ各国で同一の場合は一カ国の英文のもので十分です。

④最新の治験医療機器概要

⑤プロトコル案及び患者用説明文書案

⑥関係論文

重要なもののみで差し支えありません。

（３）細胞・組織利用製品資料整備相談、生物系医療機器安全性確認相談及び生物系医療機器品質相談の資料には、品目の概要を把握するため、以下の内容を含む資料が含まれていると有用です。その他に必要な資料は、製品の特性や相談事項によって異なりますので、事前面談等で相談いただくことも可能です。

①想定する適応対象、使用目的、使用方法等の概略

②使用する細胞・組織の由来（種や部位）
③製造工程及び品質管理の概略

7．対面助言の取下げ、日程変更

（1）対面助言の申込み後、その実施日までに、申込者の方の都合で、取下げ又は実施日の変更を行う場合には、業務方法書実施細則様式第１３号の「対面助言申込書取下願」に必要事項を記入し、取下げ願いを提出してください。その場合は、手数料の半額を還付します。

（2）申込者の都合で実施日の変更を行う場合は、一旦、「対面助言申込書取下願」を提出し、再度申込みを行っていただきます。「対面助言申込書取下願」の提出の際には、併せて、業務方法書実施細則の様式第１４号の「医薬品等審査等手数料還付請求書」を、必要事項記入の上、審査マネジメント部審査マネジメント課に提出してください。

（3）機構側の都合で実施日の変更を行う場合や、実施日の変更がやむを得ないものと機構が認めた場合は、「対面助言申込書取下願」を提出する必要はありません。

（4）取下げる場合であっても、機構がやむを得ないものとして認めた場合は、手数料の全額を還付します。

8．対面助言の実施

（1）対面助言実施日の前日までに、出席者人数、相談者側専門家又は外国人の出席の有無（通訳出席の有無を含む。）、プレゼンテーションの際に使用する機材について、機構の担当者までご連絡ください。

なお、出席人数については、会議室の広さとの関係上、１相談につき１５名以内としてください。

（2）対面助言当日は、機構受付で対面助言の予約がある旨を伝えていただき、その案内に従ってください。

（3）治験相談においては、相談者側からの相談事項の概略についての２０分程度のプレゼンテーションをお願いします。その後相談を実施します。なお、プレゼンテーション用資料の写しにつきましては、できれば１週間前に、遅くとも前々日までに相談担当者までファクシミリ等によりお届けください。

9．対面助言記録の伝達

対面助言が終了した後には、相談者に内容を確認の上、機構において記録を作成し、相談者に伝達します。

（別添５）

対面助言のうち、簡易相談に関する実施要領

後発医療用医薬品、一般用医薬品、体外診断用医薬品、殺虫・殺そ剤、医薬部外品、化粧品又は医療機器について、承認申請を行おうとする者又は原薬等登録原簿登録申請等を行おうとする者で、機構の担当者等への簡易な相談を希望する場合に、以下により簡易相談を行います。

ただし、化粧品の簡易相談については、厚生労働省医薬食品局審査管理課から機構に相談対応の依頼があったもののみを対象とし、簡易相談日等については、機構の担当者から相談希望者に連絡をします。

なお、本実施要領の対象とする簡易相談は、電話又は電子メールでは受け付けていませんので、ご留意ください。

１．簡易相談の区分及び内容

（１）後発医療用医薬品、一般用医薬品、殺虫・殺そ剤及び医薬部外品

①予定している成分・分量、効能・効果、用法・用量から判断できる承認申請の申請区分及び添付資料、有効成分又は添加物の使用前例などが簡易相談の対象になります。

②記載整備及びＭＦについて、「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」（平成１７年２月１０日薬食審査発第0210001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）及び「原薬等登録原簿の利用に関する指針について」（平成１７年２月１０日薬食審査発第0210004号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）において、機構に相談を行うことができる又は相談することとされている内容が対象となります。具体的な相談内容の例示は、以下のとおりです。

ア　承認申請又はＭＦ登録申請の製造方法等の変更における一部変更承認申請の対象事項への該当性

（ア）変更に際して実施する評価プロトコールの妥当性

（イ）プロトコールに従って実施した試験結果から、品質に明らかに影響がないとする判断の適否

（ウ）その他製造方法欄の変更時において相談を要する事項

イ　ＭＦ登録事項の大幅な変更にあたっての一変申請か新規申請かについて

③応じることができない相談内容

ア　許可に関するもの

イ　規格及び試験方法の妥当性に関するもの

ウ　個別の試験方法や試験結果の妥当性の確認など事前審査に該当するもの

エ　表示又は広告に関するもの

オ　医薬品又は医薬部外品への該当性に関するもの

カ　有効成分又は添加物の使用前例の上限値及び下限値又はその範囲（使用予定量が明らかでない場合）に関するもの

（２）医療機器・体外診断用医薬品

①個別の承認申請品目に係る相談で承認申請データの評価を伴わない簡易なものが対象になります。具体的な相談内容は、以下のとおりです。

ア　新規申請又は一部変更変申請の該当性（外観、形状、使用目的、仕様等から判断できるものに限る。）に関するもの

イ　１品目として承認がとれる範囲に関するもの

ウ　ＧＣＰやＧＬＰの規定の解釈及び適合の必要性に関するもの

②記載整備、ＭＦに関する内容が簡易相談の対象になります。相談の範囲は上記（１）②と同様とします。

③応じることができない相談内容

ア　機構に承認申請が行われない一般医療機器及び指定管理医療機器に関するもの

イ　許可に関するもの

ウ　臨床試験の実施の必要性の判断に関するもの

エ　申請区分の確認に関するもの

オ　個別の試験結果や試験結果の妥当性の確認など事前審査にあたるもの

カ　表示又は広告に関するもの

キ　医療機器又は体外診断用医薬品への該当性に関するもの

ク　医療機器の承認の可能性の判断に関するもの

（３）新医薬品記載整備等

①新医薬品の記載整備、ＭＦに関する内容のみが対象になります。相談の範囲は上記（１）②と同様とします。

②添加物の使用前例などが簡易相談の対象になります。

（４）ＧＭＰ／ＱＭＳ調査

①機構が調査権者となるＧＭＰ／ＱＭＳ調査に係る手続きに関する事項が簡易相談の対象になります。具体的な相談内容は、以下のとおりです。

ア　具体的な申請形態や申請方法の確認に関するもの

イ　具体的な構造設備（大臣許可施設）の変更予定内容に関するもの

ウ　バリデーションの考え方に関するもの

エ　調査申請及び調査実施の時期の確認に関するもの

オ　調査申請の必要性の確認に関するもの

カ　調査権者の確認に関するもの

②応じることができない相談内容

ア　都道府県又は登録認証機関が調査権者となるもの

イ　承認事項一部変更承認申請が必要か、軽微変更で対応が可能かなど承認申請に関するもの

ウ　記載整備に関するもの

③調査申請後の調査日程調整又は事前提出資料等に関する相談は、簡易相談の対象外とし、調査の一貫として実施します。

２．簡易相談場所について

簡易相談は、機構内の所定の場所又は機構と電話回線で接続したテレビ会議システムを設置している以下の場所で行います。

①大阪医薬品協会

②社団法人富山県薬業連合会

3．簡易相談の実施日の決定

簡易相談の実施日は、原則として以下のとおりであり、その日が祝日にあたる場合は休みとし、順延は行いません。

なお、簡易相談の実施日の変更又は休止の場合には、事前に機構ホームページ及び機構の待合室（６階西側）に掲示してお知らせします。

区　　分	曜　日	時　間　帯
後発医療用医薬品	火曜日 木曜日	１０：００～１２：００ １３：３０～１６：００
一般用医薬品	水曜日 金曜日	１０：３０～１２：００ １３：３０～１７：００
殺虫・殺そ剤	火曜日	１３：３０～１７：００ （医薬部外品と併せて）
医薬部外品	火曜日 金曜日	１３：３０～１７：００ １０：３０～１２：００
医療機器・体外診断用医薬品	木曜日 金曜日	１０：３０～１７：００ １０：３０～１７：００
新医薬品記載整備等 ＧＭＰ／ＱＭＳ調査	当該週内で日程調整のうえ決定	

4．簡易相談に際しての留意事項について

（１）相談する内容は以下の相談時間に収まる範囲とし、対面助言申込書の相談内容はできる限り具体的かつ簡潔に記載してください。

①後発医療用医薬品、一般用医薬品、殺虫・殺そ剤、医薬部外品及び新医薬品記載整備等の相談時間は、１相談当たり１５分以内。

②医療機器、体外診断用医薬品及びＧＭＰ／ＱＭＳ調査の相談時間は、１相談当たり３０分以内。

（２）対面助言申込書に記載した以外の相談事項には、原則として、指導及び助言はできませんのでご了承ください。

（３）簡易相談の際に相談者側で出席する人数は、会議室の広さとの関係上、１相談につき３名以内としてください

5．簡易相談の予約依頼方法について

（１）簡易相談を希望する場合、簡易相談の実施日を調整するため、相談の区分に応じ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査等業務関係業務方法書実施細則（平成１６年細則第４号。以下「業務方法書実施細則」という。）の様式第５号から第７号までの対面助言申込書（簡易相談）の表題部分を「対面助言予約依頼書（簡易相談）」と修正し、簡易相談希望日時を備考欄に記入するとともに、必要事項を記入し、ファクシミリで審査業務部業務第一課に提出してください（電話、来訪、郵送等はご遠慮ください。）。

なお、上記３．の簡易相談の実施日のうち、特に都合が悪い時間帯があれば、「相談

希望日」欄に記入してください。

（２）提出先

独立行政法人医薬品医療機器総合機構　審査業務部業務第一課

ファクシミリ　０３－３５０６－９４４２

（３）予約受付は、原則として簡易相談の実施日の２週間前の以下の日時に行います。他の日時には受け付けしません。なお、予約受付日が祝日に当たる場合は、以下の各曜日の直前の勤務日の１３：３０～１５：００に受け付けることとします。

なお、予約受付日を変更する場合には、事前に機構ホームページ及び機構の待合室（６階西側）に掲示してお知らせします。

	月曜日	火曜日	水曜日
１０：００～１１：３０	後発医療用医薬品	一般用医薬品 殺虫・殺そ剤	医薬部外品
１３：３０～１５：００	新医薬品記載整備等	ＧＭＰ／ＱＭＳ調査	医療機器・体外診断用医薬品

（４）同一の簡易相談区分において、同日に複数の予約はできません。

６．簡易相談予約時間の決定方法について

（１）簡易相談の予約決定は、ファクシミリの受信順とします。

（２）簡易相談の枠を超えた場合は、次週に繰越すことはしませんので、再度申し込みください。

７．簡易相談予約の決定の連絡、簡易相談申込書の提出について

（１）審査業務部業務第一課から、簡易相談実施の可否について、ファクシミリで連絡します。

（２）簡易相談実施の可否の連絡を受けた日の翌日から起算して３勤務日以内に、当該簡易相談の区分の手数料を市中銀行等から振り込んだ上で、業務方法書実施細則様式第５号から第７号までの「対面助言申込書（簡易相談）」に必要事項を記入し、振込金受取書等の写しを添付の上、ファクシミリで審査業務部業務第一課に提出してください。

なお、手数料額及び振込方法の詳細については、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う審査等の手数料について」（平成１９年３月３０日薬機発第０３３０００１号機構理事長通知）を参照ください。

８．簡易相談の取下げ及び日程変更について

（１）簡易相談予約決定者の都合により簡易相談を取り下げ、日程変更を行う場合には、業務方法書実施細則の様式第１３号の「対面助言申込書取下願」に必要事項を記入し、審査業務部業務第一課までファクシミリでご連絡ください。

なお、簡易相談の取下げについては、手数料の還付は行いませんので、ご注意くださ

い。

（２）機構側の都合により、簡易相談の中止又は簡易相談の実施日の変更が生じた場合には、速やかに電話でご連絡します。

（３）機構側の都合で実施日の変更を行う場合又は実施日の変更がやむを得ないものと機構が認めた場合は、「対面助言申込書取下願」を提出する必要はありません。

９．簡易相談結果要旨の確認について

（１）簡易相談結果要旨について確認を希望される方は、「簡易相談結果要旨確認依頼書」（別紙様式２）に必要事項を記入し、簡易相談の実施日の翌日から起算して５勤務日以内にファクシミリで審査業務部業務第一課に提出してください。

なお、「簡易相談結果要旨確認依頼書」の「相談結果の要旨」欄の記入については、「対面助言申込書（簡易相談）」の「相談内容の概略」欄に簡易相談における機構からの回答を記入したものを提出することをもって代えることができます。

（２）「簡易相談結果要旨確認依頼書」の「相談結果の要旨」欄を確認した結果については、当該確認依頼書を受領した日の翌日から起算して１０勤務日後を目途に、機構から別紙様式３によりファクシミリにて連絡します。

なお、内容確認に時間を要する場合がありますので、上記期日までにファクシミリが届かない場合は、審査業務部業務第一課までお問い合わせください。

１０．簡易相談予約の問い合わせ、疑義がある場合の照会先について

簡易相談予約の問い合わせ先、疑義がある場合の照会先は次のとおりです。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構　審査業務部業務第一課
〒100-0013　東京都千代田区霞が関３－３－２　新霞が関ビル６階
電話（ﾀﾞｲﾔﾙｲﾝ）　０３－３５０６－９４３７
ファクシミリ　０３－３５０６－９４４２
受付時間：月曜日から金曜日（国民の祝日等の休日を除く。）の午前９時３０分から午後５時までです。時間厳守でお願いします。

（別添６）

新医薬品、新一般用医薬品、医療機器及び体外診断用医薬品に関する事前面談実施要領

１．新医薬品及び新一般用医薬品に関する対面助言の事前面談について

機構では、新医薬品及び新一般用医薬品の対面助言を円滑に行うため、以下により、無料で事前面談を実施しています。

（１）事前面談の内容

事前面談は、対面助言を円滑に進めるため、事前に相談項目の整理等を行うものです。したがって、データの評価等は対面助言の場において行い、事前面談では行いません。また、事前面談の記録は作成しません。

治験計画届書及び治験中の副作用症例等報告等の手続きに関するご質問については、事前面談ではなく、審査マネジメント部審査企画課審査情報室まで電話又はファクシミリでお問い合わせください。

（２）申込方法

「医薬品事前面談質問申込書」（別紙様式４）に必要事項を記入し、ファクシミリで審査マネジメント部審査マネジメント課に提出してください（確認等の電話はご遠慮ください。）。

なお、既に対面助言の区分及び対面助言の予定日が定まっている場合又は機構に日程調整依頼を提出した場合は、「医薬品事前面談質問申込書」の「相談区分」欄及び「対面助言予定日」欄のみを記入し、それ以外の欄は記入する必要はありません。

申込先：独立行政法人医薬品医療機器総合機構　審査マネジメント部審査マネジメント課 ファクシミリ　０３―３５０６―９４４３ 受付時間：月曜日から金曜日（国民の祝日等の休日を除く。）の午前９時３０分から正午までです。時間厳守でお願いします。

（３）面談日等の連絡

①機構の担当より、電話で日程等を連絡します。なお、照会事項の内容が電話での回答で済むと思われるものは、電話のみの対応とします。

②連絡までに時間を要する場合があります。

（４）事前面談の実施

①面談時間は、１件あたり２０分以内とします。

②面談人数は、１件あたり原則として５名以内とします。

（５）その他

新医薬品及び新一般用医薬品の対面助言の事前面談については、以下の場所で、機構と電話回線で接続したテレビ会議システムを利用することができます。

①大阪医薬品協会

②社団法人富山県薬業連合会

２．医療機器及び体外診断用医薬品に関する対面助言の事前面談について

機構では、個別の申請品目に関わらない薬事法の説明などのほか、医療機器及び体外診断用医薬品の対面助言を円滑に行うため、以下により、無料で事前面談を実施しております。

（１）事前面談の内容

事前面談は、対面助言を円滑に進めるため、事前に相談項目の整理等を行うものです。したがって、データの評価等は対面助言の場において行い、事前面談では行いません。また、事前面談の記録は作成いたしません。

（２）申込方法

上記１．（２）と同様とします。ただし、「医療機器・体外診断用医薬品事前面談質問申込書」（別紙様式５）をご使用ください。

（３）面談日等の連絡

①機構の担当より、電話で日程等を連絡します。なお、照会事項の内容が電話での回答で済むと思われるものは、電話のみの対応とします。

②連絡は、木曜日から翌週の水曜日に受け付けたものについて、翌々週の月曜日に行います。

（４）事前面談の実施

①事前面談は、原則として毎週水曜日に行います。

②面談時間は、以下のとおりとします。

ア　個別の申請品目に関わらない薬事法の説明　１件あたり１０分以内

イ　治験相談、簡易相談の相談事項の設定方法、提出資料の打ち合わせ　１件３０分以内

③面談人数は、１件あたり原則として５名以内とします。

（別添７）

優先対面助言品目指定審査に関する実施要領

１．申請方法

独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査等業務関係業務方法書実施細則（平成１６年細則第４号。以下「業務方法書実施細則」という。）の様式第８号又は第９号の申請書に必要事項を記入し、審査手数料を市中銀行等から振り込み、振込金受取書等の写し及び必要な資料を添付した上で、持参、郵送又は宅配のいずれかの方法で審査マネジメント部審査マネジメント課に提出してください。

申請書及び添付資料の提出部数は、２０部とします。また、郵送の場合には、表に「優先対面助言品目指定申請書在中」と朱書きしてください。

なお、審査手数料額及び振込方法の詳細については、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う審査等の手数料について」（平成１９年３月３０日薬機発第０３３０００１号独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知）を参照ください。

申込先及び疑義がある場合の照会先：
〒100-0013　東京都千代田区霞が関３－３－２　新霞が関ビル９階
独立行政法人医薬品医療機器総合機構　審査マネジメント部審査マネジメント課
電話（ﾀﾞｲﾔﾙｲﾝ）　０３―３５０６―９５５６
ファクシミリ　０３―３５０６―９４４３
受付時間：月曜日から金曜日（国民の祝日等の休日を除く。）の午前９時３０分から午後５時までです。時間厳守でお願いします。

２．申請に必要な資料と優先対面助言品目指定の可否の判断基準

「優先審査等の取扱いについて」（平成１６年２月２７日薬食審査発第0227016号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）に従い、医療上の有用性を推定できるデータ（医薬品の場合は原則として後期第Ⅱ相試験までの試験結果）を提出してください。

機構においては、提出された資料を基に、適応疾病の重篤性と医療上の有用性を総合的に評価して、その適用の可否を判断しますので、その評価ポイントについてわかりやすい資料の作成をお願いします。

なお、提出された資料は、原則として機構において廃棄処理します。返却の希望については、資料提出の際に確認します。

３．適用の可否までの手順

（１）審査に当たっては、当該専門分野の専門委員の意見を伺い、適用の可否を判断します。
なお、提出された申請書については、必要に応じて、申請者の方に対するヒアリング及び照会などを行うことがあります。

（２）申請品目の適用の可否に関する結果については、その理由も含め、文書にて通知します。

4．優先対面助言品目の取扱い

優先対面助言品目として指定された場合、当該品目の指定を受けた効能等の部分について対面助言（治験相談）を優先的に行います。

業務方法書実施細則の様式第１号から第３号までの対面助言申込書の表題部分を「対面助言日程調整依頼書」と修正し、対面助言希望日時を希望欄に記入して申し込んでください。機構の担当者より連絡し、対面助言の実施日を調整します。

なお、優先対面助言品目については、信頼性基準適合性相談も申し込むことが可能です。

5．希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の取扱い

薬事法（昭和３５年法律第１４５号）に基づき、希少疾病用医薬品又は希少疾病用医療機器として、厚生労働大臣の指定を受けた品目については、優先対面助言品目指定申請をすることなく、優先対面助言品目として取扱います。

6．優先対面助言品目の指定を取消す場合等

（1）優先対面助言品目に指定された後に、以下の事項のいずれかに該当することとなった場合は、優先対面助言品目の指定を取り消すことがあります。

①得られたデータなどから当該品目が優先対面助言品目の指定要件に該当しないと認められる場合

②指定に関し不正な行為があることがわかった場合

③正当な理由なく当該品目の試験研究が行われない場合

④指定を受けた方に薬事に関する法令違反又はその処分に違反する行為があった場合

（2）優先対面助言を申し込み、当該優先対面助言の実施日の前に優先対面助言品目の指定が取り消された場合であって、その理由が６．（1）②から④までに該当する場合は、当該優先対面助言の申込みを取下げていただき、すでに支払っていただいた手数料の半額を還付します。

（別添８）

信頼性基準適合性相談に関する実施要領

１．対面助言の区分及び内容

本実施要領の対象とする対面助言の区分及び内容については、以下のとおりです。

（１）対面助言の区分

①医薬品信頼性基準適合性相談

②医療機器信頼性基準適合性相談

（２）内容

優先対面助言品目に指定された医薬品又は医療機器及び新医薬品の事前評価相談（別添２参照）に該当する対面助言の区分に申込みを行った医薬品の承認申請時に添付する予定の資料について、ＧＣＰ及びＧＬＰへの適合性に対する指導及び助言を行うもの

２．対面助言の日程調整

対面助言を希望する場合、当該対面助言の実施日を調整するため、相談の区分に応じ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査等業務関係業務方法書実施細則（平成１６年細則第４号。以下「業務方法書実施細則」という。）の様式第１号又は第４号（以下、「対面助言申込書」という。）の対面助言申込書の表題部分を「対面助言日程調整依頼書」と修正し、対面助言希望日時を備考欄に記入するとともに、必要事項を記入し、資料目録（承認申請資料として添付を予定する資料及びその根拠資料の目録）をあわせて、持参、郵送、宅配又はファクシミリのいずれかの方法で審査マネジメント部審査マネジメント課に提出してください。郵送又は宅配の場合には、封筒の表に「対面助言日程調整依頼書・資料目録在中」と朱書きしてください。

申込先及び疑義がある場合の照会先：

〒100-0013　東京都千代田区霞が関３－３－２　新霞が関ビル９階

独立行政法人医薬品医療機器総合機構　審査マネジメント部審査マネジメント課

電話（ﾀﾞｲﾔﾙｲﾝ）　０３―３５０６―９５５６

ファクシミリ　０３―３５０６―９４４３

受付時間：月曜日から金曜日（国民の祝日等の休日を除く。）の午前９時３０分から午後５時までです。時間厳守でお願いします。

３．対面助言の日程等のお知らせ

対面助言日程調整依頼書の提出を受けてから、機構の担当者より実施日時について調整のための連絡をします。実施日時、場所等が確定した場合、「対面助言実施のご案内」（別紙様式１）により、相談者の連絡先あてにファクシミリ にてお知らせします。

４．対面助言手数料の払い込みと対面助言の申込み

上記３．の「対面助言実施のご案内」を受信した日の翌日から起算して１５勤務日以内に、当該対面助言の区分の手数料を市中銀行等から振込んだ上で、「対面助言申込書」に必要事項を記入し、振込金受取書等の写しを添付の上、持参、郵送又は宅配のいずれかの方法で審査マネジメント部審査マネジメント課に提出してください。郵送又は宅配の場合には、封筒の表に「対面助言申込書在中」と朱書きしてください。

なお、手数料額及び振込方法の詳細については、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う審査等の手数料について」（平成１９年３月３０日薬機発第０３３０００１号機構独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知）を参照ください。また、「対面助言実施のご案内」の受信後、相談区分を確認の上、振り込むようにしてください。

５．対面助言の資料

（１）承認申請に添付予定の資料及び参考資料各1部は、相談予定日の３週間前までに、審査マネジメント部審査マネジメント課へ持参、郵送又は宅配のいずれかの方法によりお届けください。なお、参考資料は、添付予定資料の内容により異なりますが、例えば臨床試験に関する資料の場合には、実際に用いた試験実施計画書などが考えられます。

（２）根拠資料は当該対面助言当日にご提示ください。

６．対面助言の実施

（１）対面助言に際して、根拠資料の保管のため適合性調査資料保管室（以下「資料保管室」という。）の使用を希望される場合は、当該資料搬入の前日までに、資料保管室使用申込書を、持参、郵送、宅配又はファクシミリのいずれかの方法で審査業務部業務第一課に提出してください。なお、詳細については、別添８「適合性調査資料保管室使用要領」を参照してください。

（２）対面助言に係る根拠資料の搬入・搬出責任者指名書、出席者名簿及び搬出確認書については、対面助言当日に提出してください。

（３）対面助言当日は、機構受付で対面助言の予約がある旨を伝えていただき、相談担当者の指示に従ってください。

７．対面助言記録の伝達

対面助言が終了した後には、相談者に内容を確認の上、機構において記録を作成し、相談者に伝達します。

８．その他

対面助言の対象となった資料について、実際に承認申請資料として使用する場合には、提出した資料の内容を変更しない旨の誓約書を提出していただきます。

（別添９）

承認・添付文書等証明確認調査申請書作成要領

承認・添付文書等証明確認調査申請書の作成等については、以下によるものとします。

１．申請方法

証明確認調査種別及び証明事項ごとに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査等業務関係業務方法書実施細則（平成１６年細則第４号。以下「業務方法書実施細則」という。）の様式第１１号の申請書に必要事項を記入し、証明確認等に必要な書類を添付した上で、調査手数料を市中銀行等から振り込み、振込金受取書等の写しを申請書の裏面に貼付し、審査業務部業務第一課に申請してください。

なお、郵送による証明書の交付を希望する場合は、宛名を記載した返信用の封筒に切手を貼付したものを添付してください。

２．記入上の注意

（１）証明確認調査種別欄

該当する種別を○印で囲んでください。

（２）証明確認調査申請内容欄

①証明事項欄には、希望する証明事項１カ所を○印で囲んでください。

②品目等欄には、証明を希望するものに関する品目名、製造（営業）所の名称、所在地及び施設の名称等を記入してください。

（３）証明書発行部数欄

証明書の発行を希望する部数を記入してください。

（４）証明書提出先国等

証明書の提出先の国名又はEU等の地域名を記入し、証明書を２部以上必要とする場合には、提出先国（地域）ごとの部数を記入してください。

３．調査手数料の払い込み

調査手数料は、業務方法書実施細則別表の医薬品等証明確認調査の項に定める額が該当します。なお、調査手数料額及び振込方法の詳細については、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う審査等の手数料について」（平成１９年３月３０日薬機発第０３３０００１号独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知）を参照ください。

４．その他

承認・添付文書等証明確認調査に関し疑義がある場合には、下記に照会してください。

〒100-0013

東京都千代田区霞が関３丁目３番２号　新霞が関ビル６階

独立行政法人医薬品医療機器総合機構　審査業務部業務第一課

電話（ﾀﾞｲﾔﾙｲﾝ）　０３－３５０６－９４３７

ファクシミリ　０３－３５０６－９４４２

（別添１０）

適合性調査資料保管室使用要領

１．適合性調査資料保管室の使用申込み

適合性調査資料保管室（以下「資料保管室」という。）は、薬事法に基づく適合性書面調査における調査実施期間中の資料保管場所として、機構内に設置されるものです。

資料保管室の利用を希望される申請者の方は、本使用要領を了解の上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査等業務関係業務方法書実施細則（平成１６年細則第４号。以下「業務方法書実施細則」という。）の様式第１２号の「資料保管室使用申込書」に必要事項を記入し、審査業務部業務第一課に提出してください。資料保管室に空きがある場合に、その使用を承認し承認書を発行します。

２．資料保管室の使用に当たっての留意事項

（１）資料保管室への資料搬出入時間は、原則として、平日の午前９時３０分から午後５時までとします。

（２）資料保管室の使用料については、業務方法書実施細則の別表に定めるとおりとし、機構からの請求に基づき納付していただきます。

（３）資料搬出入は、荷物専用エレベーターを使用してください。搬入するときは、東京倶楽部ビル４階信頼性保証部受付より信頼性保証部の担当に連絡してください。

（４）資料保管室のドアの開閉は、暗証番号を任意に設定して行ってください。なお、調査を終了し、全ての資料を搬出した後は施錠しないでください。

（５）暗証番号を忘失したり、他人に知られたりしないよう十分注意してください。暗証番号忘失による錠前等の取替えに要する費用は、使用者の負担となります。また、暗証番号を他人に知られたことによって生じた損害については、機構は責任を負いません。

（６）火災、天災その他機構の責めに帰さない事由により生じた損害については、機構は責任を負いません。

（７）資料保管室には、発火物や危険物等を持ち込まないでください。

（８）資料保管室の使用の際は、使用承認書を所持してください。使用終了時に、使用日数を使用者及び審査業務部業務第一課担当の双方において確認します。

３．その他

資料保管室の使用に関し疑義がある場合には、下記に照会してください。

〒100-0013

東京都千代田区霞が関３丁目３番２号　新霞が関ビル６階

独立行政法人医薬品医療機器総合機構　審査業務部業務第一課

電話（ﾀﾞｲﾔﾙｲﾝ）　０３－３５０６－９４３７

ファクシミリ　０３－３５０６－９４４２

別紙様式１

対面助言実施のご案内

対面助言依頼者名		
日程調整依頼日 受付番号		平成　　年　　月　　日 番
治験成分記号		
相談区分		
対面助言実施 日時・場所		
機構	担当部	
	担当者名	担当審査役： 主担当： 副担当：
	予定専門委員	
備考		

上記の通り実施しますので、お知らせします。

平成　　年　　月　　日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査マネジメント部
（連絡先）

様

（注意）

本件ご案内を送付する際に、担当者及び予定専門委員が未定の場合は、その旨を記載します。なお、信頼性基準適合性相談の場合は、信頼性保証部が担当しますので、審査役名及び予定専門委員名は記載しません。

別紙様式２

「ファクシミリ送信表」　　ファクシミリ番号　03-3506-9442

簡易相談結果要旨確認依頼書

送信日：平成　　年　　月　　日

［受信者］

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査業務部業務第一課　簡易相談予約受付担当者

簡易相談区分：後発医療用医薬品、一般用医薬品、殺虫・殺そ剤、医薬部外品、 医療機器、体外診断用医薬品、新医薬品記載整備等、GMP／QMS調査
簡易相談日時：平成　　年　　月　　日（　　曜日）　　時　　分～　　時　　分 機構担当者：
会社・部署名： 相 談 者 名： 連　絡　先：TEL ファクシミリ
相談結果の要旨

（注意）

1　「簡易相談区分」欄は、該当するものに○印を付してください。

2　「相談結果の要旨」欄には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの回答内容を記入してください。なお、別紙として添付する場合は、１枚以内に簡潔にまとめてください。

別紙様式３

平成　年　月　日

宛先：

簡易相談結果要旨の確認について

平成　年　月　日に行いました（後発医療用医薬品、一般用医薬品、医薬部外品、殺虫・殺そ剤、医療機器、体外診断用医薬品、新医薬品記載整備等、ＧＭＰ／ＱＭＳ調査）の簡易相談に対する貴社作成の内容確認書面について、特に問題点は見受けられませんでしたので、連絡いたします。

なお、今後新たに得られる知見や通知の発出等により解釈が変わる場合があることを申し添えます。

以上

送付枚数　　枚（送信票を含む）

発信者：独立行政法人医薬品医療機器総合機構
（相談を担当する部長名を記載）
担当：（相談担当者名を記載）

別紙様式４

医薬品事前面談質問申込書

平成　　年　　月　　日

<table>
<tr><td colspan="2">申　込　者　名</td><td></td><td rowspan="5">他の面談出席者と
所属部署名</td><td rowspan="5"></td></tr>
<tr><td rowspan="4">連絡先</td><td>申込責任者名</td><td></td></tr>
<tr><td>所属部署名</td><td></td></tr>
<tr><td>電話番号</td><td>（　　）　　―</td></tr>
<tr><td>ﾌｧｸｼﾐﾘ番号</td><td>（　　）　　―</td></tr>
</table>

相談区分	対面助言予定日	担当分野
治験成分記号	**治験薬の一般名（販売名）**	**薬効分類番号**

［質問事項］

表　題	

1．

2．

事前面談希望日	

（注意）

1　用紙の大きさは日本工業規格Ａ４とすること。

2　記入欄に記入事項のすべてを記入できないときは、その欄に「別紙（　）のとおり」と記入し別紙を添付すること。

3　医薬品事前面談質問申込書記入要領は以下のとおり。

（１）申込者名欄

法人にあっては名称を記入してください。

（２）相談区分欄

申込み予定（申込みを行った）の対面助言の相談区分を記入してください。

（３）対面助言予定日欄

質問事項に関連する治験相談の予定日のほか、受付番号（独立行政法人医薬品医療

機器総合機構審査等業務関係業務方法書実施細則（平成１６年細則第４号）の様式第１号から第３号までの対面助言申込書に押印された独立行政法人医薬品医療機器総合機構の受付印に記載された番号をいう。）又は日程調整依頼申込日を記入してください。

（４）担当分野欄

別紙４より該当する分野を選んで記入してください。また、新医薬品以外の場合は、「その他」と記入して下さい。

（５）質問事項欄

表題を付すとともに、質問の内容を簡潔（箇条書き）に記入してください。

なお、本欄に記載された事項以外の質問事項にはお答えできませんので、ご了承ください。質問事項を予め整理しておかれるようお願いします。

（６）事前面談希望日欄

面談を希望する日を複数日記入してください。

（７）その他

「テレビ会議システム」を利用する場合は、例えば「大阪医薬品協会での事前面談を希望」のように実施場所を右上に記載してください。

別紙様式５

医療機器・体外診断用医薬品事前面談質問申込書

平成　　年　　月　　日

<table>
<tr><td colspan="2">申　込　者　名</td><td></td><td rowspan="5">他の面談出席者と所属部署名</td><td rowspan="5"></td></tr>
<tr><td rowspan="4">連絡先</td><td>申込責任者名</td><td></td></tr>
<tr><td>所属部署名</td><td></td></tr>
<tr><td>電話番号</td><td>（　　）　　―</td></tr>
<tr><td>ﾌｧｸｼﾐﾘ番号</td><td>（　　）　　―</td></tr>
<tr><td colspan="2">相　談　対　象</td><td colspan="3">医療機器　・　体外診断用医薬品</td></tr>
<tr><td colspan="2">相談区分</td><td colspan="2">対面助言予定日</td><td>担当分野</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="2"></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">被験物の名称及び識別記号</td><td colspan="2">予定される一般的名称</td><td>クラス分類</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="2"></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="5">［質問事項］
表　題

1．

2．</td></tr>
<tr><td colspan="2">事前面談希望日</td><td colspan="3"></td></tr>
</table>

（注意）

1　用紙の大きさは日本工業規格Ａ４とすること。

2　記入欄に記入事項のすべてを記入できないときは、その欄に「別紙（　）のとおり」と記入し別紙を添付すること。

3　医療機器・体外診断用医薬品事前面談質問申込書記入要領は以下のとおり。

（１）申込者名欄

法人にあっては名称を記入してください。

（２）相談対象欄

医療機器又は体外診断用医薬品のどちらかに○を付してください。

（３）相談区分欄

申込み予定（申込みを行った）の対面助言の相談区分を記入してください。

（４）対面助言予定日欄

質問事項に関連する治験相談の予定日のほか、受付番号（独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査等業務関係業務方法書実施細則（平成１６年細則第４号）の様式第４号の対面助言申込書に押印された独立行政法人医薬品医療機器総合機構の受付印に記載された番号をいう。）又は日程調整依頼申込日を記入してください。

（５）担当分野欄

別紙４より該当する分野を選んで記入してください。

（６）被験物の名称及び識別記号欄

被験物の化学名又は識別記号（当該機械器具等を識別するための記号、名称等）を記入してください。なお、海外において当該機械器具等が既に販売されている場合はその販売名も記入してください。

（７）予定される一般的名称欄及びクラス分類欄

「薬事法第二条第五項から第七項までの規定により厚生労働大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器（告示）及び薬事法第二条第八項の規定により厚生労働大臣が指定する特定保守管理医療機器（告示）の施行について」（平成17年3月11日薬食発第0311005号厚生労働省医薬食品局長通知）の別添に基づき記入してください。なお、体外診断用医薬品にあっては記入を要しません。

（８）質問事項欄

表題を付すとともに、質問事項を簡潔（箇条書き）に記入してください。

なお、本欄に記載された事項以外の質問事項にはお答えできませんので、ご了承ください。質問事項を予め整理しておかれるようお願いします。

（９）事前面談希望日欄

面談を希望する日を複数日記入してください。

（別紙１）

新医薬品の治験相談（新医薬品の事前評価相談、新医薬品のファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談及び信頼性基準適合性相談を除く）及び新一般用医薬品の申請前相談の区分及び内容

１．医薬品手続相談

医薬品の承認申請のための臨床試験に関する手続き等について相談をうけ、関連諸法令、通知等に基づき、指導及び助言を行うもの。データの評価を行うものは該当しない。

例）・治験を開始するために必要な手続き
・治験計画届に添付が必要な資料の種類について

２．医薬品生物学的同等性試験等相談

申請区分の判断や生物学的同等性試験の評価等のように、臨床第Ⅰ～Ⅲ相試験や品質相談・安全性相談に区分されないが、データの評価を行う必要がある案件に関して、指導及び助言を行うもの。

例）・国内製剤と海外製剤の処方が異なる場合の海外データ利用に際しての留意点
・剤型追加に係る医薬品に該当するのか後発医薬品に該当するのか判断
・生物学的同等性試験の評価項目の妥当性
・生物学的同等性試験成績を踏まえ生物学的に同等と判断する妥当性

３．医薬品安全性相談

薬物動態、薬理、毒性等の非臨床試験に関する事項に特化した相談として、初めて相談を受け指導及び助言を行うもの。なお、品質と安全性に特化した初めての相談も含む。

例）・発がん性を疑わせる動物実験の評価について
・新添加物の安全性評価について

４．医薬品品質相談

治験薬の規格・試験方法、安定性等の品質に関する事項に特化した相談として初めて相談を受け指導及び助言を行うもの。

例）・バイオテクノロジー応用医薬品の規格・試験方法
・コンパラビリティー
・徐放製剤、キット製剤など特殊製剤の規格・試験方法

５．医薬品第Ⅰ相試験開始前相談

初めて薬物を人に適用することの妥当性、第Ⅰ相試験デザイン等について、それまでに得られている品質、安全性試験、薬理試験、薬物動態試験、外国におけるヒトに対する使用経験、海外における承認状況及び類似薬等の情報に基づき、初めて相談を受け指導及び助言を行うもの。

例）・治験薬を人に適用する前に実施しておくべき非臨床試験の種類・内容
・第Ⅰ相試験における開始用量及び用量の増加の方法（抗悪性腫瘍剤を含む）
・外国で行われた第Ⅰ相試験データの利用可能性
・インフォームドコンセント用説明文書の妥当性

6．医薬品前期第Ⅱ相試験開始前相談

前期第Ⅱ相試験(少数患者を用いた用量探索の試験)実施計画に特化した相談として、それまでに得られている第Ⅰ相試験成績等の情報に基づき、指導及び助言を行うもの。

例)　・患者における薬物動態試験で用いるパラメータ設定の妥当性

7．医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談

第Ⅰ相試験終了後、臨床推奨用量が決定されるまでの段階で、第Ⅱ相試験デザイン等について相談を受け、それまでに得られている第Ⅰ相試験等の成績、外国における人に対する使用経験、海外における承認状況、類似薬等の情報に基づき、初めて相談を受け指導及び助言を行うもの。前期第Ⅱ相試験開始前であっても、後期第Ⅱ相試験の試験デザイン等についても相談を行う場合は本区分になる。

例)　・第Ⅱ相試験における治験薬の用量
　　・患者に対するインフォームドコンセント用説明文書の妥当性

8．医薬品第Ⅱ相試験終了後相談

臨床推奨用量の決定後の段階において、当該治験薬の相談としては初めての相談であり、当該治験薬の第Ⅲ試験の試験デザイン等について、それまでに実施された臨床試験結果、類似薬の情報に基づき、初めて相談を受け指導及び助言を行うもの。

例)　・用量反応データの評価、臨床推奨用量の妥当性
　　・第Ⅲ相試験における対照薬・エンドポイントの選定、結果の統計処理方法
　　・比較試験以外に行う必要のある試験
　　・インフォームドコンセント用説明文書の妥当性

9．医薬品申請前相談

臨床開発が終了又は終了間近であり、承認申請のための資料作成を行う際に、申請資料のまとめ方、資料の十分性等についてそれまでの臨床試験結果に基づき、初めて相談を受け指導及び助言を行うもの。

例)　・総括報告書、資料概要の作成方法
　　・承認申請の根拠となり得る臨床試験データが得られているかどうか

10．医薬品再評価・再審査臨床試験計画相談

再評価・再審査のために行われる臨床試験の計画に関する相談として、初めて相談を受け指導及び助言を行うもの。

11．医薬品再評価・再審査臨床試験終了時相談

再評価・再審査のために行われる臨床試験が終了又は終了間近の段階において申請のための資料作成を行う際に、申請資料のまとめ方、資料の十分性について初めて相談を受け指導及び助言を行うもの。

例)　・総括報告書の作成方法
　　・申請の根拠となり得る臨床試験データが得られているかどうか

12. 医薬品追加相談

（1）第Ⅰ相試験開始前相談を行った上で第Ⅱ相試験開始前相談以前に行う2回目以降の相談

（2）後期第Ⅱ相試験開始前相談を行った上で第Ⅱ相試験終了後相談以前に行う2回目以降の相談

（3）第Ⅱ相試験終了後相談を行った上で申請前相談以前に行う2回目以降の相談

（4）申請前相談を行った上で、申請までに行う２回目以降の相談

（5）再評価・再審査臨床試験計画相談を行った上で再評価・再審査臨床試験終了時相談以前に行う２回目以降の相談

（6）再評価・再審査臨床試験終了時相談を行った上で再評価・再審査が終了するまでに行う２回目以降の相談

（7）品質相談を行った上でさらに品質のみの項目の相談を行う場合の相談

（8）安全性相談を行った上でさらに安全性のみの項目の相談を行う場合の相談

13. 新一般用医薬品申請前相談

一般用医薬品の申請区分(4),(5)-①から④,(6)及び(7)-①（「一般用医薬品の承認申請について」（平成２０年１０月２０日薬食発第 1020001 号厚生労働省医薬食品局長通知）の別表 2-(2)）に相当する一般用医薬品のうち新規性の高いものについて、治験の要否、治験実施計画書の妥当性、非臨床試験成績の評価などの相談を受け指導及び助言を行うもの。

（別紙２）

新医薬品の事前評価相談の区分及び内容

１．医薬品事前評価相談（品質）

開発中の品目の品質にかかる申請予定資料（各種試験結果）について、事前に評価を行い、問題点の抽出、課題の整理をするとともに、得られた結果について評価報告書を作成する。

２．医薬品事前評価相談（非臨床・毒性）

開発中の品目の毒性にかかる申請予定資料（各種試験結果）について、事前に評価を行い、問題点の抽出、課題の整理をするとともに、得られた結果について評価報告書を作成する。

３．医薬品事前評価相談（非臨床・薬理）

開発中の品目の薬理にかかる申請予定資料（各種試験結果）について、事前に評価を行い、問題点の抽出、課題の整理をするとともに、得られた結果について評価報告書を作成する。

４．医薬品事前評価相談（非臨床・薬物動態）

開発中の品目の薬物動態にかかる申請予定資料（各種試験結果）について、事前に評価を行い、問題点の抽出、課題の整理をするとともに、得られた結果について評価報告書を作成する。

５．医薬品事前評価相談（第Ⅰ相試験）

開発中の品目の第Ⅰ相試験にかかる申請予定資料（各種試験結果）について、事前に評価を行い、問題点の抽出、課題の整理をするとともに、得られた結果について評価報告書を作成する。

６．医薬品事前評価相談（第Ⅱ相試験）

開発中の品目の第Ⅱ相試験にかかる申請予定資料（各種試験結果）について、事前に評価を行い、問題点の抽出、課題の整理をするとともに、得られた結果について評価報告書を作成する。

（別紙３）

医療機器、体外診断用医薬品及び細胞・組織利用製品の治験相談（信頼性基準適合性相談を除く）の区分及び内容

１．医療機器開発前相談

既承認品目及び関連製品の市場調査、文献検索等による情報を基に申請に際し求められる資料の概念的な要求事項について、指導及び助言を行うもの。

当該製品について、科学的評価が完了していなくても相談を受けるものである。

ただし、要求事項の具体的な試験方法等の提示は行わない。

例）・新規製品開発時に、既承認品目及び関連製品の市場調査、文献検索等による情報を基に申請に際し求められる資料の概念的な内容

２．医療機器安全性確認相談（生物系を除く）

３．医療機器品質相談（生物系を除く）

医療機器に使用した原材料の生物学的安全性、医療機器及び併用する医療機器の電気安全性等、非臨床試験での安全性並びに医療機器の仕様、安定性等の品質に関し相談を受け指導及び助言を行うもの。

例）・申請資料に添付する生物安全性試験の妥当性
・発ガン性を疑わせる原材料の動物実験の評価について
・基準に規定されていない電気安全性に関する試験の妥当性
・原材料の安定性から最終製品の安定性を推定する妥当性

４．生物系医療機器安全性確認相談

５．生物系医療機器品質相談

医療機器及び使用した原材料の生物由来原料基準への適合性や、ウイルス・プリオン等、感染性物質に対する安全性及び品質に関し相談を受け指導及び助言を行うもの。

例）・申請資料に添付するウイルス確認試験の妥当性

６．医療機器性能試験相談

非臨床での性能試験に関する事項に特化した相談を受け指導及び助言を行うもの。

例）・性能を示すために実施した動物実験の妥当性
・追加機能の性能を説明するためのベンチテストの妥当性

７．医療機器臨床評価相談

既に実施された臨床試験、文献検索等による使用状況（安全面に関するものに限る。）調査、非臨床試験の試験成績等を基に、医療機器の申請に際し新たな臨床試験の実施が必要か否かについて、初めて相談を受け指導及び助言を行うもの。

例）・海外で実施された臨床試験の申請資料としての妥当性
・非臨床データから臨床成績を推測することの妥当性
・追加臨床試験の要不要について

8．医療機器探索的治験相談

既に実施された非臨床試験、類似の医療機器の臨床試験の試験成績等を基に、探索的臨床試験前に、少数例の臨床試験実施について、初めて相談を受け指導及び助言を行うもの。

例）・探索的治験開始の妥当性
・プロトコルの妥当性
・検証試験を見据えた評価項目の妥当性について

9．医療機器治験・申請前相談

10．体外診断用医薬品治験・申請前相談

（1）医療機器治験相談

相談申込みまでに得られている品質、安全性試験、外国における使用状況及び類似医療機器の情報に基づき、ピボタル試験の試験デザイン、症例数の妥当性等について、初めて相談を受け指導及び助言を行うもの。

例）・適応、対象疾患の選択
・ピボタル試験における比較対象、エンドポイントの設定、結果の統計処理方法

（2）体外診断用医薬品治験相談

体外診断用医薬品について、その治験デザインの妥当性、治験の要否、非臨床試験の計画、試験方法の妥当性などデータの評価を伴う案件について相談を受け指導及び助言を行うもの。

（3）医療機器・体外診断用医薬品申請前相談

臨床開発が終了又は終了間近であり、承認申請のための資料作成を行う際に、申請資料のまとめ方、資料の充足性等についてそれまでの試験結果に基づき、初めて相談を受け指導及び助言を行うもの。

例）・STED作成の方法
・承認申請の根拠となりうる試験成績が得られているかどうか

11．医療機器申請手続相談

12．体外診断用医薬品申請手続相談

医療機器及び体外診断用医薬品の承認申請に際し、添付すべき資料の形式的な充足性について指導及び助言を行うもの。データの評価を伴うものは該当しない。

例）・申請資料の充足性に係る形式的なチェック

13．医療機器追加相談

14．体外診断用医薬品追加相談

医療機器治験相談、体外診断用医薬品治験相談又は医療機器・体外診断用医薬品申請前相談の区分において相談を行った上で、同じ相談区分の相談を再度受け指導及び助言を行うもの。

15．細胞・組織利用製品資料整備相談

細胞・組織利用製品（人又は動物由来の細胞・組織を加工（薬剤処理、生物学的特性改変又は遺伝子工学的改変等をいう。）した確認申請の対象となる製品に限る。）及び遺伝子治療用医薬品の確認申請、治験計画の届出又は承認申請等に際し、添付すべき資料の作成を円滑に行うことができるよう指導及び助言を行うもの。ただし、データの評価を伴うものや、試験項目の妥当性、充足性又はデータパッケージの妥当性に関する相談等は該当

しない。

例）・申請資料の充足性に係る形式的なチェック

・各試験項目における試験条件、試験結果等の記載の充足性

（別紙４）

新医薬品及び医療機器の分野

１．新医薬品については、以下のとおり分野を設定します。

分　　野	対　　象
第１分野	消化器官用薬、外皮用薬
第２分野	循環器官用剤、抗パーキンソン病薬、脳循環・代謝改善薬、アルツハイマー病薬
第３分野の１	中枢神経系用薬、末梢神経系用薬。ただし、麻酔用薬を除く
第３分野の２	麻酔用薬、感覚器官用薬（炎症性疾患に係るものを除く）、麻薬
第４分野	抗菌剤、寄生虫・抗ウイルス剤（エイズ医薬品分野を除く）
第５分野	泌尿生殖器官・肛門用薬、医療用配合剤
第６分野の１	呼吸器官用薬、アレルギー用薬、感覚器官用薬（炎症性疾患）
第６分野の２	ホルモン剤、代謝性疾患用薬（配合剤を除く）
抗悪性腫瘍剤分野	抗悪性腫瘍用薬
エイズ医薬品分野	ＨＩＶ感染症治療薬
放射性医薬品分野	放射性医薬品
体内診断薬分野	造影剤
生物製剤分野	ワクチン、抗毒素
血液製剤分野	グロブリン、血液凝固因子製剤
細胞治療分野	細胞治療用医薬品
バイオ品質分野	バイオ医薬品（遺伝子治療用医薬品を含む）の品質

（注意）

①移植免疫抑制用薬、解毒剤、腎臓系疾患用薬等は、第１分野になります。

②第１分野の「消化器官用薬」は、肝臓系疾患用薬、膵臓系疾患用薬を含みます。「外皮用薬」には、外用以外の皮膚科用薬及び一般に体内吸収を目的とする外用剤は含みません。

③抗生物質を有効成分とする眼科用剤等は、第３分野の１、第３分野の２、第６分野の１ではなく、第４分野になります。

④第５分野の「医療用配合剤」とは、主として類似処方医療用配合剤を指します。それ以外の医療用配合剤については、予定される効能・効果の該当分野になります。

⑤第６分野の１の「アレルギー用薬」は、内服薬を対象としています。「アレルギー用薬」のうち、外用薬は第１分野になります。

⑥第６分野の２の「ホルモン剤、代謝性疾患用薬」は、糖尿病薬、骨粗鬆症薬、

消化ホルモン以外のホルモン剤、痛風薬、先天性代謝異常治療薬を含みます。ただし、ホルモン剤のうち泌尿生殖器官用薬については、第６分野の２ではなく、第５分野になります。

⑦医薬品品質相談のうち、バイオ医薬品（遺伝子治療用医薬品を含む）のみに該当するものは、バイオ品質分野で受け付けます。

２．医療機器については、以下のとおり分野を設定します。

分　　野	対　　象
第一分野	主として眼科、耳鼻咽喉科領域
第二分野	主として歯科領域
第三分野の一	主として脳・循環器、呼吸器、精神・神経領域(材料系)のうち、インターベンション機器関係
第三分野の二	主として脳・循環器、呼吸器、精神・神経領域(材料系)のうち、インターベンション機器以外の機器関係
第四分野	主として脳・循環器、呼吸器、精神・神経領域(機械系)
第五分野	主として消化器系、泌尿器系、産婦人科領域
第六分野	主として整形外科、形成外科、皮膚科関係領域
第七分野	主として臨床検査領域(体外診断用医薬品関係)
第八分野	主として多科に関わる医療機器、高度医用電子機器及び他分野に属さない医療機器

別　記

日本製薬団体連合会会長

日本製薬工業協会会長

日本臨床検査薬協会会長

米国研究製薬工業協会技術委員会委員長

欧州製薬団体連合会技術委員会委員長

日本医療機器産業連合会会長

在日米国商工会議所医療機器・体外診断委員会委員長

欧州ビジネス協議会医療機器・体外診断薬委員会委員長

日本化粧品工業連合会会長

日本輸入化粧品協会会長

日本石鹸洗剤工業会会長

日本浴用剤工業会会長

日本エアゾール協会会長

日本エアゾールヘアラッカー工業組合理事長

在日米国商工会議所化粧品委員会委員長

欧州ビジネス協議会化粧品委員会委員長

日本衛生材料工業連合会会長

日本清浄紙綿類工業会会長

日本パーマネントウェーブ液工業組合理事長

日本殺虫剤工業会会長

日本防疫殺虫剤協会会長

日本ＱＡ研究会会長

化学物質等安全性試験受託機関協議会会長

社団法人日本血液製剤協会理事長

社団法人細菌製剤協会理事長

社団法人日本医師会治験促進センター長

薬事法登録認証機関協議会代表幹事

薬機発第０１２６０３１号
平成２１年１月２６日

別　記　　殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長　　近　藤　　達　也

独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行うベンチャー企業支援相談の実施要領等について

平素より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）の審査等業務をご利用いただきありがとうございます。

さて、革新的な新医薬品、新医療機器の研究開発を行うベンチャー企業においては、開発技術を持ちながら、その企業規模から治験や承認申請に係る専門知識を有する人材の確保が困難なことから、承認申請までに時間を要することが多く、また、非効率な投資を行うことにより、開発を断念してしまうことが多いといわれています。

以上より、今般、革新的な新薬等を迅速に国民に提供する観点から、厚生労働省の委託を受け、ベンチャー企業に対して、薬事相談の事業を行うこととし、実施要領等について別添のとおり定めました。

なお、本通知は、平成２１年２月１日から施行するものとし、平成２１年３月より相談を開始いたします。

別添

ベンチャー企業支援相談に関する実施要領

革新的な新医薬品、新医療機器の研究開発を行うベンチャー企業においては、開発技術を持ちながら、その企業規模から治験や承認申請に係る専門知識を有する人材の確保が困難なことから、承認申請までに時間を要することが多く、また、非効率な投資を行うことにより、開発を断念してしまうことが多いといわれています。以上から、革新的な新医薬品又は新医療機器の承認申請等を行おうとする者であって、以下の「１．ベンチャー企業支援相談の申込み対象者について」の「①申込み条件」に記載した内容を満たしている者については、機構の担当者等への相談を希望する場合に、以下によりベンチャー企業支援相談を行います。

なお、本実施要領の対象とするベンチャー企業支援相談は、電話又は電子メールでは受け付けていませんので、ご留意ください。

１．ベンチャー企業支援相談の申込み対象者について

（１）申込み対象者については、新たな技術に関する研究開発及びその事業化を現に行っている企業であって、次の条件を満たしている場合に限ります。

①申込み条件

ア　日本国内で医薬品・医療機器の研究開発を行う者であって、自ら臨床試験を実施するビジネスモデルを有すること。

イ　法人の場合にあっては、設立１０年未満であること。

ウ　法人の場合にあっては、証券市場において株式公開を行っている法人から、資本金（出資金）の２分の１以上の出資を受けていないこと。

２．ベンチャー企業支援相談の内容

（１）相談内容

①応じることができる相談内容

ア　薬事規制の仕組について

確認申請、治験、承認申請等の薬事法制度の概略説明、開発にあたり参考とすべき基本的な法令・通知や機構が公表している資料の提示等

イ　一般的に承認申請に必要となる資料及び対応するガイドライン等に関すること

②応じることができない相談内容

ア　データの評価が必要なもの

イ　未承認医薬品、医療機器の提供等に係る薬事法上の取扱い

ウ　「臨床研究に関する倫理指針」等の運用に関すること等

３．ベンチャー企業支援相談の相談実施可能日時について

（１）原則として、相談実施月の前月の第１勤務日に機構ホームページに、相談実施可能日時を提示いたします。

（２）相談実施可能日時の提示にあたっては、相談内容ごとに複数の相談区分を設定し、相談区分ごとに、一定数の相談実施可能日時を提示することにいたします。詳しくは、機構ホームページをご覧ください。

（３）状況に応じて、相談実施可能日時の提示を行わず、相談区分のみを提示する場合がございます。

４．ベンチャー企業支援相談の日程調整について

（１）ベンチャー企業支援相談を希望する場合、ベンチャー企業支援相談の相談実施日時を調整するため、独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査等業務関係業務方法書実施細則（平成１６年細則第４号。以下「業務方法書実施細則」という。）の様式第１５号の「ベンチャー企業支援相談申込書」の表題部分を「ベンチャー企業支援相談日程調整書」と修正し、また、「ベンチャー企業支援相談申込書」中の「相談日」欄の表題部分を、「相談希望日」と修正し、「相談希望日」欄には、機構ホームページに提示された相談実施可能日時の中から、希望する相談実施可能日時を１つ記入して下さい。３．（３）に該当する相談区分にお申込みの場合は、相談実施月の中で、相談を希望する日時を記入して下さい。（複数記入可）以上に加え、様式中のその他の必要事項も記入し、ファクシミリで審査マネジメント部審査企画課に提出してください。（電話、来訪、郵送等はご遠慮ください。）

（２）相談実施日時を決定するにあたり、申込み希望者が、上記１．（１）①の申込み条件を満たしているか、確認をいたします。「ベンチャー企業支援相談日程調整依頼書」の提出時に、ベンチャー企業支援相談の申込み対象者たる条件を満たしていることを宣誓する旨の宣誓書の提出を、併せてお願いいたします。

宣誓書の様式例を次に示します。

（様式例）

宣　誓　書

私は、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行うベンチャー企業支援相談の実施等について」（平成２１年１月　日機構理事長通知）中の（別添）「ベンチャー企業支援相談に関する実施要領」の１．（１）①「申込み条件」を満たしている者であることを宣誓いたします。

平成　年　月　日

住所（主たる事務所の所在地）
氏名（名称及び代表者の氏名）　印

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査センター長　　殿

なお、宣誓書につきましては、相談実施日時決定後に、「ベンチャー企業支援相談申込書」を提出していただく際に、原本のご提出をお願いいたします。

（３）提出先

独立行政法人医薬品医療機器総合機構　審査マネジメント部審査企画課

ファクシミリ　０３－３５０６－９４４３

（４）受付は、原則として、相談実施月の前月の１５日（この日が、土曜日、日曜日又は国民の祝日に該当する場合は、その後初めて到来する勤務日）の９：３０～１７：００に行います。時間厳守でお願いいたします。また、他の日時には受け付けいたしません。

５．ベンチャー企業支援相談の相談実施日時の決定方法について

（１）相談実施日時の決定については、ファクシミリの受信順といたします。（「ベンチャー企業支援相談日程調整依頼書」と宣誓書の両方が受信された時点で受信完了と考えます。）

（２）１つの相談実施可能日時に、複数の申込みがあり、漏れた申込みについて、申込みがなかった同一の相談区分の別の相談実施可能日時をご案内させていただく場合がございます。

（３）相談実施可能日時を提示していない相談区分については、申込み者の希望する日時を考慮し、相談実施日時を決定いたします。

６．ベンチャー企業支援相談の日程等のお知らせ、申込書の提出について

（１）審査マネジメント部審査企画課から、ベンチャー企業支援相談実施の可否について、ご連絡いたします。実施する場合は、「ベンチャー企業支援相談実施のご案内」（別紙様式１）をファクシミリにて、お送りいたします。

なお、「ベンチャー企業支援相談実施のご案内」の備考欄に、相談料の振込み先を記載いたします。

（２）「ベンチャー企業支援相談実施のご案内」を受信した日の翌日から起算して５勤務日以内に、相談料を振り込んだ上で、業務方法書実施細則様式第１５号の「ベンチャー企業支援相談申込書」に必要事項を記入し、相談料を振り込んだことが証明できる書面の写しを添付の上、持参、郵送、宅配又はファクシミリのいずれかの方法で審査マネジメント部審査企画課に提出してください。ファクシミリでご提出した場合は、実施日当日に、原本をご提出していただくことになります。

７．ベンチャー企業支援相談に際しての留意事項について

（１）相談する内容は以下の相談時間に収まる範囲とし、「ベンチャー企業支援相談申込書」の「相談内容」欄には、できる限り具体的かつ簡潔に記載してください。

１相談当たりの相談時間は３０分以内です。

（２）相談料は、２０，０００円です。

（３）「ベンチャー企業支援相談申込書」に記載した以外の相談事項には、原則として、指導及び助言はできませんのでご了承ください。

８．ベンチャー企業支援相談場所について

ベンチャー企業支援相談は、機構内の所定の場所で行います。

９．ベンチャー企業支援相談の取下げ及び日程変更について

（１）ベンチャー企業支援相談申込み者の都合により取り下げ、日程変更を行う場合には、業務方法書実施細則の様式第１６号の「ベンチャー企業支援相談申込書取下願」に必要事項を記入し、審査マネジメント部審査企画課までご提出ください。

その場合、相談料の還付を行いますので、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ベンチャー企業支援相談料収納事務実施細則（平成２１年細則第２号）の様式第２の「相談料誤納還付請求書」に必要事項を記入の上、「ベンチャー企業支援相談申込書取下願」と併せて、提出してください。

（２）機構側の都合により、ベンチャー企業支援相談の中止又はベンチャー企業支援相談の相談実施日時の変更が生じた場合には、速やかに電話でご連絡します。

（３）機構側の都合で相談実施日時の変更を行う場合又は相談実施日時の変更がやむを得ないものと機構が認めた場合は、「ベンチャー企業支援相談申込書取下願」を提出する必要はありません。

１０．ベンチャー企業支援相談結果要旨の確認について

（１）ベンチャー企業支援相談結果要旨について確認を希望される方は、「ベンチャー企業支援相談結果要旨確認依頼書」（別紙様式２）に必要事項を記入し、ベンチャー企業支援相談の相談実施日の翌日から起算して５勤務日以内にファクシミリで審査マネジメント部審査企画課に提出してください。

なお、「ベンチャー企業支援相談結果要旨確認依頼書」の「相談結果の要旨」欄の記入については、「ベンチャー企業支援相談申込書」の「相談内容の概略」欄にベンチャー企業支援相談における機構からの回答を記入したものを提出することをもって代えることができます。

（２）「ベンチャー企業支援相談結果要旨確認依頼書」の「相談結果の要旨」欄を確認した結果については、当該確認依頼書を受領した日の翌日から起算して１０勤務日後を目途に、機構から別紙様式３によりファクシミリにて連絡します。

なお、内容確認に時間を要する場合がありますので、上記期日までにファクシミリが届かない場合は、審査マネジメント部審査企画課までお問い合わせください。

１１．ベンチャー企業支援相談の問い合わせ、疑義がある場合の照会先について

ベンチャー企業支援相談の問い合わせ先、疑義がある場合の照会先は次のとおりです。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構　審査マネジメント部審査企画課
〒100-0013　東京都千代田区霞が関３－３－２　新霞が関ビル９階
電話（ﾀﾞｲﾔﾙｲﾝ）　０３―３５０６―９４３８
ファクシミリ　０３―３５０６―９４４３
受付時間：月曜日から金曜日（国民の祝日等の休日を除く。）の午前９時３０分から午後５時までです。時間厳守でお願いします。

別紙様式１

ベンチャー企業支援相談実施のご案内

相談依頼者名		
日程調整依頼日 受付番号		平成　　年　　月　　日 番
相談品目		
相談区分		
相談実施 日時・場所		
機構	担当部	
	担当者名	
備考		

上記の通り実施しますので、お知らせします。

平成　　年　　月　　日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査マネジメント部
（連絡先）

様

別紙様式２

「ファクシミリ送信表」　　ファクシミリ番号　03-3506-9443

ベンチャー企業支援相談結果要旨確認依頼書

送信日：平成　　年　　月　　日

［受信者］

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査マネジメント部審査企画課　ベンチャー企業支援相談受付担当者

相談区分：
相談日時：平成　　年　　月　　日（　　曜日）　　時　　分～　　時　　分 機構担当者：
会社・部署名： 相　談　者　名： 連　　絡　　先：ＴＥＬ ファクシミリ
相談結果の要旨

（注意）

「相談結果の要旨」欄には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの回答内容を記入してください。なお、別紙として添付する場合は、１枚以内に簡潔にまとめてください。

別紙様式３

平成　年　月　日

宛先：

ベンチャー企業支援相談結果要旨の確認について

平成　年　月　日に行いましたベンチャー企業支援相談に対する貴社作成の内容確認書面について、特に問題点は見受けられませんでしたので、連絡いたします。

なお、今後新たに得られる知見や通知の発出等により解釈が変わる場合があることを申し添えます。

以上

送付枚数　　枚（送信票を含む）

発信者：独立行政法人医薬品医療機器総合機構
（相談を担当する部長名を記載）
担当：（相談担当者名を記載）

別　記

日本製薬団体連合会会長
日本製薬工業協会会長
日本臨床検査薬協会会長
米国研究製薬工業協会技術委員会委員長
欧州製薬団体連合会技術委員会委員長
日本医療機器産業連合会会長
在日米国商工会議所医療機器・体外診断委員会委員長
欧州ビジネス協議会医療機器・体外診断薬委員会委員長
社団法人日本血液製剤協会理事長
社団法人細菌製剤協会理事長
財団法人バイオインダストリー協会

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　1
第１　目的　1
第２　用語の定義　1
第３　適用範囲　2
第４　対象疾患等　3
第５　基本原則　4
１　有効性及び安全性の確保　4
２　倫理性の確保　4
３　被験者等のインフォームド・コンセントの確保　4
４　品質等の確認　4
５　公衆衛生上の安全の配慮　4
６　情報の公開　4
７　個人情報の保護　4
第２章　研究の体制等　5
第１　研究の体制　5
１　すべての研究者等の基本的な責務　5
２　研究者の責務　7
３　研究責任者の責務　7
４　研究機関の長の責務　12
５　組織の代表者等の責務　15
６　研究機関の基準　15
７　倫理審査委員会等　16
第２　厚生労働大臣の意見等　17
１　厚生労働大臣の意見　17
２　重大な事態に係る厚生労働大臣の意見　18
３　厚生労働大臣の調査　18
第３章　ヒト幹細胞の採取　18
第１　提供者の人権保護　18
１　提供者の選定　18
２　インフォームド・コンセント　18
３　提供者となるべき者に対する説明事項　18
４　代諾者からのインフォームド・コンセント　19
５　提供者が死亡している場合　19
６　手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合　19
７　提供者に移植又は投与を行う場合　19
第２　採取段階における安全対策等　19
第４章　ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等　20

１　品質管理システム　…… 20
２　細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除　…… 20
３　その他　…… 21
第５章　ヒト幹細胞の移植又は投与　…… 21
第１　被験者の人権保護　…… 21
１　被験者の選定　…… 21
２　インフォームド・コンセント　…… 21
３　被験者となるべき者に対する説明事項　…… 21
４　代諾者からのインフォームド・コンセント　…… 22
第２　移植又は投与段階における安全対策等　…… 22
１　ヒト幹細胞に関する情報管理　…… 22
２　被験者の試料及び記録等の保存　…… 22
３　被験者に関する情報の把握　…… 22
第６章　雑則　…… 23
第１　見直し　…… 23
第２　施行期日　…… 23

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。

⑴ 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＞

⑴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。

⑵ 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。

⑶ 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。

⑷ 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。

⑸ 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。

⑹ 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。

⑺ 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。

⑻　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。

⑼　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。

⑽　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、方法等を理解し、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。

⑾　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。

⑿　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。

⒀　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。

⒁　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。

⒂　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。

⒃　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。

⒄　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。

⒅　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。

⒆　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

１　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が考えられ、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。

⑴　相手国においてこの指針の適用が困難であること。

⑵　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。

⑴　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。

⑵　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。

⑶　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

⑴　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。

⑵　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

⑴　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。

⑵　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。

⑶　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。

⑷　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。

⑸　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。

⑴　法令に基づく場合

⑵　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。

⑶　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。

⑷　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。

⑴　法令に基づく場合

⑵　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。

⑶　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。

⑷　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。

⑴　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

⑵　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

⑴　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。

⑵　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。

⑶　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

⑴　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　⑵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。

⑵　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。

⑶　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ければならない。

⑷　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。

⑸　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、⑵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　⑸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　⑸に規定する研究機関の長は、例えば次に掲げる者である。

⑴　研究機関が病院の場合は、病院長

⑵　研究機関が大学医学部の場合は、医学部長

⑹　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っては、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っては、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。

⑴　ヒト幹細胞臨床研究に係る研究資金の調達方法

⑵　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

⑺　⑹の実施計画書には、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

⑻　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＞

⑻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。

⑴　この指針についての理解

⑵　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。）

⑶　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

⑷　施設・装置に関する知識及び技術

⑸　調製工程の安全性に関する知識及び技術

⑹　事故発生時の措置に関する知識及び技術

⑼　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。

⑽　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。

⑾　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。

⑿　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。

⒀　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。

⑿　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。

⒀　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。

⒁　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。

⒂　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。

⒃　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。

⒄　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。

⑴　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

⑵　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

⑶　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。

⑷　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的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。

⒇　研究責任者は、⑵から⒆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

⑴　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、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。

⑵　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っては、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＞

⑵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。

⑶　ヒト幹細胞臨床研究の実施等の許可

研究機関の長は、３⑸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っ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＞

⑶に規定する重大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ついて変更する場合とする。

⑷　ヒト幹細胞臨床研究の継続等の許可

研究機関の長は、３⑸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　⑶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。

⑸　重大な事態における措置

研究機関の長は、３⑾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。

⑹　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。

⑺　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　７⑵②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。

⑻　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。

⑼　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る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。

⑽　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。

⑾　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。

⑿　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

⑴　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。

⑵　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。

⑶　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。

⑷　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。

⑸　権限等の委任

組織の代表者等は、⑵から⑷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。

⑴　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。

⑵　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。

⑶　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

⑴　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な手続に関する規則が定められ、公表されていること。

⑵　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４⑸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

⑴　厚生労働大臣は、第１の４⑶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。

⑵　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７⑴④に規定する規則

⑶　厚生労働大臣は、第１の４⑶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っ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４⑻①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、１⑴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、１⑵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、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。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

⑴　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。

⑵　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＞

⑵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。

⑴　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

⑵　調製工程における汚染防止

⑶　調製の各段階での試験及び検査

⑷　妥当性の確認された方法による不活化及び除去の導入

⑸　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。

⑴　由来を明確にする。

⑵　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。

⑶　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。

⑷　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。

⑸　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（従来の研究成果を含む。）

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、また従来の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おいては、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

⑴　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。

⑵　研究責任者は、⑴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＞

⑴ 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。

（別添）

臨床研究に関する倫理指針

平成１５年７月３０日
（平成１６年１２月２８日全部改正）
（平成２０年７月３１日全部改正）

厚　生　労　働　省

目次

前文 ---------- 1
第１　基本的考え方
　１　目的 ---------- 2
　２　適用範囲 ---------- 2
　３　用語の定義
　（１）臨床研究 ---------- 3
　（２）介入 ---------- 3
　（３）被験者 ---------- 3
　（４）試料等 ---------- 3
　（５）既存試料等 ---------- 4
　（６）個人情報 ---------- 4
　（７）保有する個人情報 ---------- 4
　（８）匿名化 ---------- 4
　（９）連結可能匿名化 ---------- 4
　（10）連結不可能匿名化 ---------- 4
　（11）研究者等 ---------- 5
　（12）研究責任者 ---------- 5
　（13）組織の代表者等 ---------- 5
　（14）臨床研究機関 ---------- 5
　（15）共同臨床研究機関 ---------- 5
　（16）倫理審査委員会 ---------- 5
　（17）インフォームド・コンセント ---------- 5
　（18）代諾者 ---------- 5
　（19）未成年者 ---------- 6
　（20）代理人 ---------- 6
第２　研究者等の責務等
　１　研究者等の責務等 ---------- 6
　２　研究責任者の責務等 ---------- 8
　３　臨床研究機関の長の責務等 ---------- 12
　４　組織の代表者等の責務等 ---------- 15
第３　倫理審査委員会 ---------- 16
第４　インフォームド・コンセント
　１　被験者からインフォームド・コンセントを受ける手続 ---------- 18
　２　代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける手続 ---------- 20
第５　試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用
　１　試料等の保存等 ---------- 21
　２　他の機関等の試料等の利用 ---------- 22
第６　細則 ---------- 23
第７　見直し ---------- 23
第８　施行期日 ---------- 23

前文

近年の科学技術の進展に伴い、臨床研究の重要性は一段と増している。臨床研究の主な目的は、医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上にあり、最善であると認められた予防方法、診断方法及び治療方法であっても、その有効性、効率性、利便性及び質に関する臨床研究を通じて、絶えず再検証されなければならない。

また、医療の進歩は、最終的には臨床研究に依存せざるを得ない場合が多いが、臨床研究においては、被験者の福利に対する配慮が科学的及び社会的利益よりも優先されなければならない。

こうした点を踏まえ、被験者の人間の尊厳及び人権を守るとともに、研究者等がより円滑に臨床研究を行うことができるよう、ここに倫理指針を定める。

この指針は、世界医師会によるヘルシンキ宣言に示された倫理規範や我が国の個人情報の保護に係る議論等を踏まえ、また、個人情報の保護に関する法律（平成１５年法律第５７号）第８条の規定に基づき、臨床研究の実施に当たり、研究者等が遵守すべき事項を定めたものである。しかしながら、臨床研究には極めて多様な形態があることに配慮して、この指針においては基本的な原則を示すにとどめており、研究責任者が臨床研究計画を立案し、その適否について倫理審査委員会が判断するに当たっては、この原則を踏まえつつ、個々の臨床研究計画の内容等に応じて適切に行うことが求められる。

臨床研究が、社会の理解と協力を得て、一層社会に貢献するために、すべての臨床研究の関係者が、この指針に従って臨床研究に携わることが求められている。

なお、個人情報の保護に関する法律、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）及び地方公共団体等において個人情報の保護に関する法律第１１条の趣旨を踏まえて制定される条例等が適用されるそれぞれの臨床研究機関は、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。

第１　基本的考え方

１　目的

この指針は、医学系研究の推進を図る上での臨床研究の重要性を踏まえつつ、人間の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点及び科学的観点から臨床研究に携わるすべての関係者が遵守すべき事項を定めることにより、社会の理解と協力を得て、臨床研究の適正な推進が図られることを目的とする。

２　適用範囲

（１）この指針は、社会の理解と協力を得つつ、医療の進歩のために実施される臨床研究を対象とし、これに携わるすべての関係者に遵守を求めるものである。

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　診断及び治療のみを目的とした医療行為

②　他の法令及び指針の適用範囲に含まれる研究

③　試料等のうち連結不可能匿名化された診療情報（死者に係るものを含む。）のみを用いる研究

（２）この指針は、日本国内において実施される臨床研究を対象とするが、日本国外において実施される臨床研究も対象とし、これに携わるすべての関係者は、当該実施地の法令、指針等を遵守しつつ、原則として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、当該基準に従って臨床研究を実施しなければならない。

＜細則＞

１．本指針の施行前に着手された臨床研究のうち、平成１７年３月３１日以前に着手された研究については、「臨床研究に関する倫理指針（平成１５年厚生労働省告示第２５５号）」を適用し、また、平成１７年４月１日以降に着手された研究については「臨床研究に関する倫理指針（平成１６年厚生労働省告示第４５９号）」を適用するものとする。

２．日本国外において、当該日本国外の研究機関と共同で臨床研究を実施する場合には、原則としてこの指針を遵守するとともに、当該日本国外の研究機関の存する国における基準がこの指針よりも厳格な場合には、当該厳格な基準を遵守しなければならない。

ただし、本指針が相手国における基準より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、本指針の基準を尊重しつつ、相手国における試料等の提供及び取扱いについて、相手国の定める法令、指針等の基準に従って行うことができる。

イ　相手国において本指針の適用が困難であること

ロ　以下に定める事項が適切に措置されることについて、我が国の臨床研究機関の倫理審査委員会の承認を受け、当該機関の長が適当と判断していること。

（イ）　インフォームド・コンセントを得られること。

（ロ）　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。

（ハ）　研究計画の科学的・倫理的妥当性について、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。

３　用語の定義

（１）臨床研究

医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される次に掲げる医学系研究であって、人を対象とするものをいう。

① 介入を伴う研究であって、医薬品又は医療機器を用いた予防、診断又は治療方法に関するもの

② 介入を伴う研究（①に該当するものを除く。）

③ 介入を伴わず、試料等を用いた研究であって、疫学研究（明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究をいう。）を含まないもの（以下「観察研究」という。）

＜細則＞

１．「医学系研究」には、医学に関する研究とともに、歯学、薬学、看護学、リハビリテーション学、予防医学、健康科学に関する研究が含まれる。

２．観察研究には以下のものも含む。

通常の診療の範囲内であって、いわゆるランダム化、割付け等を行わない医療行為における記録、結果及び当該医療行為に用いた検体等を利用する研究

（２）介入

予防、診断、治療、看護ケア及びリハビリテーション等について、次の行為を行うことをいう。

① 通常の診療を超えた医療行為であって、研究目的で実施するもの

② 通常の診療と同等の医療行為であっても、被験者の集団を原則として２群以上のグループに分け、それぞれに異なる治療方法、診断方法、予防方法その他の健康に影響を与えると考えられる要因に関する作為又は無作為の割付けを行ってその効果等をグループ間で比較するもの

（３）被験者

次のいずれかに該当する者をいう。

① 臨床研究を実施される者

② 臨床研究を実施されることを求められた者

③ 臨床研究に用いようとする血液、組織、細胞、体液、排泄物及びこれらから抽出したＤＮＡ等の人の体の一部（死者に係るものを含む。）を提供する者

④ 診療情報（死者に係るものを含む。）を提供する者

（４）試料等

臨床研究に用いようとする血液、組織、細胞、体液、排泄物及びこれらから抽出したＤＮＡ等の人の体の一部並びに被験者の診療情報（死者に係るものを含む。）をいう。ただし、学術的な価値が定まり、研究実績として十分認められ、研究用に広く一般に利用され、かつ、一般に入手可能な組織、細胞、体液及び排泄物並びにこれらから抽出したＤＮＡ等は、含まれない。

なお、診療情報とは、診断及び治療を通じて得られた疾病名、投薬名、検査結果等の情報をいう。

＜細則＞
　診療情報として代表的なものには、患者ごとに記録された診療録等が考えられるが、この指針が対象とする診療情報に該当するか否かは具体的な状況に応じて個別に判断することとなる。

（５）既存試料等
　次のいずれかに該当する試料等をいう。
①　臨床研究計画書の作成時までに既に存在する試料等
②　臨床研究計画書の作成時以降に収集した試料等であって、収集の時点においては当該臨床研究に用いることを目的としていなかったもの

（６）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個人情報となる。
＜細則＞
　個人情報として代表的なものには、氏名、生年月日、住所、電話番号のほか、患者ごとに記録された診療録番号等の符号を含む情報等が考えられるが、この指針が対象とする個人情報に該当するか否かは具体的な状況に応じて個別に判断することとなる。

（７）保有する個人情報
　臨床研究機関に属する研究者等が実施する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。

（８）匿名化
　個人情報から個人を識別することができる情報の全部又は一部を取り除き、代わりにその人と関わりのない符号又は番号を付すことをいう。試料等に付随する情報のうち、ある情報だけでは特定の人を識別できない情報であっても、各種の名簿等の他で入手できる情報と組み合わせることにより、その人を識別できる場合には、組合せに必要な情報の全部又は一部を取り除いて、その人が識別できないようにすることをいう。

（９）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。
＜細則＞
　いわゆるコード化において、特定の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ものは、連結可能匿名化に当たる。

(10) 連結不可能匿名化
　個人を識別できないように、その人と新たに付された符号又は番号の対応表を残さない方法による匿名化をいう。
＜細則＞
　いわゆる無名化において、特定の人と新たに付された符号又は番号の対応表を残さない

方法によるものは、連結不可能匿名化に当たる。

(11) 研究者等
研究責任者、臨床研究機関の長その他の臨床研究に携わる者をいう。

(12) 研究責任者
個々の臨床研究機関において、臨床研究を実施するとともに、その臨床研究に係る業務を統括する者をいう。

(13) 組織の代表者等
臨床研究機関を有する法人の代表者及び行政機関の長等の事業者及び組織の代表者をいう。

(14) 臨床研究機関
臨床研究を実施する機関（試料等の提供を行う機関を含む。）をいう。

(15) 共同臨床研究機関
臨床研究計画書に記載された臨床研究を共同して行う臨床研究機関（試料等の提供を行う機関を含む。）をいう。

(16) 倫理審査委員会
臨床研究の実施又は継続の適否その他臨床研究に関し必要な事項について、被験者の人間の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点及び科学的観点から調査審議するために、次に掲げる者が設置した合議制の機関（次に掲げる者が合同で設置した場合を含む。）をいう。
① 臨床研究機関の長
② 一般社団法人又は一般財団法人
③ 特定非営利活動促進法（平成１０年法律第７号）第２条第２項に規定する特定非営利活動法人
④ 医療関係者により構成された学術団体
⑤ 私立学校法（昭和２４年法律第２７０号）第３条に規定する学校法人（医療機関を有するものに限る。）
⑥ 独立行政法人通則法（平成１１年法律第１０３号）第２条第１項に規定する独立行政法人（医療の提供等を主な業務とするものに限る。）
⑦ 国立大学法人法（平成１５年法律第１１２号）第２条第１項に規定する国立大学法人（医療機関を有するものに限る。）
⑧ 地方独立行政法人法（平成１５年法律第１１８号）第２条第１項に規定する地方独立行政法人（医療機関を有するものに限る。）

(17) インフォームド・コンセント
被験者となることを求められた者が、研究者等から事前に臨床研究に関する十分な説明を受け、その臨床研究の意義、目的、方法等を理解し、自由意思に基づいて与える、被験者となること及び試料等の取扱いに関する同意をいう。

(18) 代諾者
被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者であって、当該被験者

にインフォームド・コンセントを与える能力のない場合に、当該被験者の代わりに、研究者等に対してインフォームド・コンセントを与える者をいう。

(19) 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。

(20) 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する個人情報の利用目的の通知、開示、訂正等、利用停止等若しくは第三者提供の停止の求め（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２　研究者等の責務等

１　研究者等の責務等

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

（２）研究者等は、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、科学的文献その他科学に関連する情報源及び十分な実験に基づかなければならない。

（３）研究者等は、臨床研究を実施するに当たっては、第４に規定する手続によって、インフォームド・コンセントを受けなければならない。

＜細則＞
研究者等ごとに同意文書を受理することも可能だが、また、研究責任者が代表で受理する等、被験者ごとに一つの同意文書を受理することでも対応可能である。

（４）研究者等は、第１の３（１）①に規定する研究（体外診断を目的とした研究を除く。）を実施する場合には、あらかじめ、当該臨床研究の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない。

＜細則＞
その他必要な措置は、例えば、健康被害に対する医療の提供及びその他の物又はサービスの提供をいう。

（５）研究者等は、環境に影響を及ぼすおそれのある臨床研究を実施する場合又は臨床研究の実施に当たり動物を使用する場合には、十分な配慮をしなければならない。

（６）研究者等は、臨床研究の実施に先立ち、臨床研究に関する倫理その他臨床研究の実施に必要な知識についての講習その他必要な教育を受けなければならない。

（７）研究者等の個人情報の保護に係る責務等は、次のとおりとする。
①　研究者等は、臨床研究の結果を公表する場合には、被験者を特定できな

いように行わなければならない。

＜細則＞

特定の被験者の症例や事例を学会で発表したり、学会誌で報告したりする場合等は氏名、生年月日、住所等を消去することで被験者を特定できないように対処することが想定されるが、症例や事例により被験者を特定できないようにすることが困難な場合は、あらかじめ被験者の同意を得なければならない。

② あらかじめ被験者の同意を得ないで、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、個人情報を取り扱ってはならない。

③ 当該研究に係る個人情報について、利用目的を変更する場合（④に規定する場合を除く。）には、あらためて被験者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の規定は、次に掲げる場合について、適用しない。

イ　法令に基づく場合

ロ　人間の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であって、被験者の同意を得ることが困難であるとき

ハ　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、被験者の同意を得ることが困難であるとき

ニ　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、被験者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 当該研究に係る個人情報について、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において利用目的を変更する場合は、原則として当該変更の内容について被験者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、当該研究に係る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 その取り扱う個人情報の漏えい、滅失又はき損の防止その他の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 あらかじめ被験者の同意を得ないで、当該研究に係る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の規定は、次に掲げる場合について、適用しない。

イ　法令に基づく場合

ロ　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、被験者の同意を得ることが困難であるとき

ハ　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、被験者の同意を得ることが困難であるとき

ニ　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、被験者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．次に掲げる場合は、⑨で規定する第三者に該当しないものとする。

イ　研究者等が利用目的の達成に必要な範囲内において個人情報の取扱いの全部又は一部を委託する場合

ロ　合併その他の事由による事業の承継に伴って個人情報が提供される場合

ハ　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、被験者に通知し、又は被験者が容易に知り得る状態に置いているとき（ただし、この場合は、研究者等は当該個人情報を利用する者の利用目的又は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は、変更する内容について、あらかじめ、被験者に通知し、又は被験者が容易に知り得る状態に置かなければならない。）

⑩　当該研究に係る個人情報の取扱いに関する被験者等からの苦情・問い合わせの適切かつ迅速な対応に努めなければならない。

２　研究責任者の責務等

（１）研究責任者は、被験者に対する説明の内容、同意の確認方法、その他のインフォームド・コンセントの手続に必要な事項を臨床研究計画に記載しなければならない。

この場合において、第１の３（１）①に規定する研究（体外診断を目的とした研究を除く。）にあっては、当該臨床研究の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための保険その他の必要な措置を、第１の３（１）①に規定する研究のうち体外診断を目的とした研究及び第１の３（１）②に規定する研究にあっては、当該臨床研究の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償の有無を臨床研究計画に記載しなければならない。

＜細則＞

臨床研究計画書に記載すべき事項は、一般的に以下のとおりとする。ただし、臨床研究の内容に応じて変更できるものとする。

イ　被験者の選定方針

ロ　当該臨床研究の意義、目的、方法及び期間、当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態、当該臨床研究終了後の対応、当該臨床研究に係る個人情報の保護の方法（被験者を特定できる場合の取扱いを含む。）

ハ　共同臨床研究機関の名称

ニ　研究者等の氏名

ホ　インフォームド・コンセントのための手続

ヘ　インフォームド・コンセントを受けるための説明事項及び同意文書（観察研究においても、試料等の採取に侵襲性を伴うものについては、第１の３(1)①及び②に規定する研究と同様に十分な記載を行うよう留意すること。）

ト　当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

チ　第１の３(1)①に規定する研究（体外診断を目的とした研究を除く。）にあっては、当該臨床研究に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための保険等必要な措置（第１

の３(1)①に規定する研究のうち体外診断を目的とした研究及び第１の３(1)②に規定する研究にあっては、補償の有無。）

リ　試料等の保存及び使用方法並びに保存期間

ヌ　代諾者を選定する場合はその考え方

【被験者からインフォームド・コンセントを受けることが困難な場合】

ル　当該臨床研究の重要性、被験者の当該臨床研究への参加が当該臨床研究を実施するに当たり必要不可欠な理由

（２）研究責任者は、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、原則として当該臨床研究を実施してはならない。

＜細則＞

１．研究責任者は、臨床研究を実施する場合には、当該臨床研究の安全性を十分確保することが特に重要である。

２．研究責任者は、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、把握しておかなければならない。

（３）研究責任者は、臨床研究を実施し、又は継続するに当たり、臨床研究機関の長の許可を受けなければならない。

＜細則＞

１．臨床研究を何らかの理由により中止したが、その後再開する場合であっても、「臨床研究の継続」に含まれる。

２．「臨床研究機関の長」とは、例えば、以下の者が挙げられる。

イ　病院の場合は、病院長

ロ　保健所の場合は、保健所長

ハ　企業等の研究所の場合は、研究所長

３．臨床研究機関が小規模であること等により研究責任者と臨床研究機関の長が同一人物にならざるを得ない場合には、研究責任者は、共同臨床研究機関、一般社団法人又は一般財団法人、独立行政法人、学校法人、国立大学法人、地方独立行政法人、特定非営利活動法人、学会等に設置された倫理審査委員会に審査を依頼する等により、臨床研究における倫理性に十分配慮した上で実施しなければならない。

（４）研究責任者は、臨床研究計画において、臨床研究の実施計画及び作業内容を明示しなければならない。

（５）研究責任者は、第１の３（１）①及び②に規定する研究であって、侵襲性を有するものを実施する場合には、あらかじめ、登録された臨床研究計画の内容が公開されているデータベース（国立大学附属病院長会議、財団法人日本医薬情報センター及び社団法人日本医師会が設置したものに限る。）に当該研究に係る臨床研究計画を登録しなければならない。ただし、知的財産等の問題により臨床研究の実施に著しく支障が生じるものとして、倫理審査委員会が承認し、臨床研究機関の長が許可した登録内容については、この限りではない。

＜細則＞

１．臨床研究機関の長等が研究責任者に代わって登録する場合が想定されるが、その場合、登録の責務は研究責任者にある。

２．共同臨床研究機関が存在する臨床研究の場合においては、一の臨床研究機関の研究責任者が、他の臨床研究機関の研究責任者を代表して登録することができる。その場合、当該臨床研究を行うすべての臨床研究機関に関する情報が登録内容に記載されていなければならない。

（６）研究責任者は、臨床研究を適正に実行するために必要な専門的知識及び臨床経験が十分にある者でなければならない。

＜細則＞
介入を伴う研究その他の健康に影響を与えるような行為を伴う人を対象とする臨床研究（いわゆる介入研究）を行う場合には、臨床経験が十分にある医師による適切な助言を得なければならない。ただし、臨床経験が十分にある医師が当該臨床研究に参加している場合には、この限りではない。

（７）研究責任者は、臨床研究の適正性及び信頼性を確保するために必要な情報を収集し、検討するとともに、臨床研究機関の長に対してこれを報告しなければならない。また、必要に応じ、臨床研究計画一を変更しなければならない。

（８）研究責任者は、臨床研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等の発生を知ったときは、直ちにその旨を臨床研究機関の長に通知しなければならない。

（９）研究責任者は、毎年一回、臨床研究の進捗状況並びに有害事象及び不具合等の発生状況を臨床研究機関の長に報告しなければならない。また、臨床研究を終了したときは、臨床研究機関の長にその旨及び結果の概要を文書により報告しなければならない。

＜細則＞
毎年の報告の報告時期については、各々の臨床研究機関において、適切な時期を定めることとする。

(10) 研究責任者は、他の臨床研究機関と共同で臨床研究を実施する場合には、当該他の臨床研究機関の研究責任者に対し、臨床研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等を報告しなければならない。

(11) 研究責任者は、臨床研究により期待される利益よりも起こり得る危険が高いと判断される場合又は臨床研究により十分な成果が得られた場合には、当該臨床研究を中止し、又は終了しなければならない。

＜細則＞
1．研究責任者は、臨床研究を終了するまでの間、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「発表情報等」という。）について把握するとともに、把握した当該発表情報等について、臨床研究機関の長に対し、報告することが望ましい。
2．研究責任者は、他の臨床研究機関と共同で臨床研究を実施する場合には、当該他の臨床研究機関の研究責任者に対し、把握した発表情報等について報告することが望ましい。
3．研究責任者は、臨床研究を中止し、又は終了した場合には、その旨を臨床研究機関の長へ報告しなければならない。この場合において、研究責任者は、臨床研究により期待される利益よりも起こり得る危険が高いと判断される場合等緊急性の高い理由により当該臨床研究を中止又は終了した場合については、遅滞なく、その旨を臨床研究機関の長へ報告しなければならない。

(12) 研究責任者の個人情報の保護に係る責務等は、次のとおりとする。
① 当該研究に係る個人情報の安全管理が図られるよう、その個人情報を取り扱う研究者等（当該研究責任者を除く。）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、臨床研究機関の長と協力しつつ、個人情報を厳重に管理するために必要な手続、設備、体制等を整備することが望ましい。
② 個人情報の取扱いの全部又は一部を委託する場合は、その取扱いを委託された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＞

本指針が求める必要かつ適切な監督とは、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　保有する個人情報に関し、次に掲げる事項について、被験者の知り得る状態（被験者の求めに応じて遅滞なく回答する場合を含む。）に置かなければならない。

一　当該研究に係る研究者等の氏名又は研究チームの名称

二　すべての個人情報の利用目的（ただし、細則で規定する場合を除く。）

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

＜細則＞

③の二の規定は、次に掲げる場合について、適用しない。

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

ロ　利用目的を被験者に通知し、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

ハ　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

ニ　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

④　被験者又は代理人から、当該被験者が識別される保有する個人情報の開示を求められたときは、原則として被験者に対し、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する個人情報を開示しなければならない。

また、当該被験者が識別される保有する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、次の各号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　当該研究に係る研究者等の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する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、原則として被験者に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。その際、原則として被験者に対し、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、保有する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　保有する個人情報のうち、診療情報を含むものを開示する場合には、原則として別途厚生労働省医政局長が示す指針に従って行うものとする。

＜細則＞

⑤の規定において、「厚生労働省医政局長が示す指針」とあるのは、「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日医政発第0912001号厚生労働省医政局長通知）で示す「診療情報の提供等に関する指針」のことをいう。

⑥　被験者又は代理人から、保有する個人情報の訂正等、利用停止等、又は第三者への提供の停止を求められた場合で、それらの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、利用停止等及び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。

＜細則＞

　⑥の規定において、被験者又は代理人から訂正等、利用停止等、又は第三者への提供の停止を求められた当該保有する個人情報の全部若しくは一部について、次に掲げる事項を実施又は決定した場合は、原則として被験者に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。

イ　訂正等を行ったとき
ロ　訂正等を行わない旨の決定をしたとき
ハ　利用停止等を行ったとき
ニ　利用停止等を行わない旨を決定したとき
ホ　第三者への提供を停止したとき
ヘ　第三者への提供を停止しない旨を決定したとき

⑦　被験者又は代理人からの開示等の求めの全部又は一部について、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通知する場合は、原則として被験者に対し、その理由を説明するよう努めなければならない。

⑧　被験者又は代理人に対し、開示等の求めに関して、その対象となる保有する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、被験者又は代理人が容易かつ的確に開示等の求めをすることができるよう、当該保有する個人情報の特定に資する情報の提供その他被験者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＞

　当該臨床研究に係る情報の開示等の求めに対しては、あらかじめ一元的に対応できるような手続等を定めるなど被験者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。

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

３　臨床研究機関の長の責務等

（１）倫理的配慮の周知

　臨床研究機関の長は、当該臨床研究機関における臨床研究が、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、研究者等（当該臨床研究機関の長を除く。）に対し、臨床研究を実施するに当たり、被験者の人間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）被験者の健康被害等に対する補償等の確保

臨床研究機関の長は、いかなる臨床研究も、臨床研究機関の長の責任の下で計画され、実施されること及び臨床研究に起因する被験者の健康被害等に対する補償その他の必要な措置が適切に講じられることを確保しなければならない。

（３）臨床研究の適正な実施の確保

臨床研究機関の長は、臨床研究に係る業務並びに重篤な有害事象及び不具合等に対して研究者等が実施すべき事項に関する手順書を作成し、臨床研究が当該手順書に従って適正かつ円滑に行われるよう必要な措置を講じなければならない。

＜細則＞

本項で定める手順書については、その求められる実用性を踏まえ、簡潔なものとすること。

（４）臨床研究計画の審査

臨床研究機関の長は、臨床研究計画がこの指針に適合しているか否かその他臨床研究の適正な実施に関し必要な事項について、あらかじめ、倫理審査委員会に審査を行わせなければならない。

ただし、次のいずれかに該当する臨床研究計画については、この限りでない。

① 倫理審査委員会に属する者その他の者のうちから倫理審査委員会があらかじめ指名する者（②において「あらかじめ指名する者」という。）が、当該臨床研究計画が次に掲げるすべての要件を満たしており、倫理審査委員会への付議を必要としないと判断した場合

ア 他の機関において既に連結可能匿名化された情報を収集するもの、無記名調査を行うものその他の個人情報を取り扱わないものであること。

イ 人体から採取された試料等を用いないものであること。

ウ 観察研究であって、人体への負荷を伴わないものであること。

エ 被験者の意思に回答が委ねられている調査であって、その質問内容により被験者の心理的苦痛をもたらすことが想定されないものであること。

② あらかじめ指名する者が、研究者等が所属する医療機関内の患者の診療録等の診療情報を用いて、専ら集計、単純な統計処理等を行う研究であり、倫理審査委員会への付議を必要としないと判断した場合

③ 次に掲げる事項についての規定を含む契約に基づき、データの集積又は統計処理のみを受託する場合

ア データの安全管理

イ 守秘義務

＜細則＞

臨床研究機関に既に設置されている類似の委員会については、この指針に適合する倫理審査委員会として再編成することにより対応することも可能であり、その場合、その名称の如何は問わない。

（５）他の倫理審査委員会への審査依頼

臨床研究機関の長は、当該臨床研究機関の長が設置した倫理審査委員会以外の倫理審査委員会に審査を行わせようとする場合には、あらかじめ、文書により、当該倫理審査委員会の設置者に当該審査を依頼しなければならない。

（６）倫理審査委員会への付議

臨床研究機関の長は、２（７）の規定により、研究責任者から臨床研究の適正性及び信頼性を確保するために必要な情報が報告された場合には、倫理審査委員会に報告しなければならない。また、２（３）の規定により、研究責任者から臨床研究の実施又は継続について許可を求められた場合（２（７）の規定により、臨床研究計画を変更した場合を含む。）には、臨床研究の実施又は継続の適否、臨床研究計画の変更その他の臨床研究に関し必要な事項について、速やかに倫理審査委員会の意見を聴かなければならない。ただし、２（３）の規定による場合であって、（４）①、②又は③に該当する場合は、この限りではない。

＜細則＞

１．倫理審査委員会（当該臨床研究機関の長が設置した倫理審査委員会を除く）に報告し、又は意見を聴く場合にあっては、前項の規定に基づく審査を依頼した倫理審査委員会に限る。

２．臨床研究機関の長は、他の臨床研究機関と共同で臨床研究を実施する場合には、当該臨床研究の実施又は継続の適否について、倫理審査委員会への付議に当たり、共同臨床研究機関における臨床研究計画の承認状況、インフォームド・コンセントの取得状況等の情報についても提供しなければならない。

（７）臨床研究機関の長による許可

臨床研究機関の長は、倫理審査委員会の意見を尊重し、臨床研究の実施又は継続の許可又は不許可その他の臨床研究に関し必要な事項を決定しなければならない。この場合において、臨床研究機関の長は、倫理審査委員会が実施又は継続が適当でない旨の意見を述べた臨床研究については、その実施又は継続を許可してはならない。

＜細則＞

臨床研究機関の長は、公衆衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため緊急に臨床研究を実施する必要があると判断する場合には、倫理審査委員会の意見を聴く前に許可を決定することができる。この場合において、臨床研究機関の長は、許可後遅滞なく倫理審査委員会の意見を聴くものとし、倫理審査委員会が臨床研究の変更又は中止の意見を述べた場合には、これを踏まえ、研究責任者に対し、当該臨床研究の変更又は中止を指示しなければならない。

（８）有害事象等への対応

臨床研究機関の長は、２（８）の規定により研究責任者から臨床研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等の発生について通知がなされた場合には、速やかに必要な対応を行うとともに、当該有害事象及び不具合等について倫理審査委員会等に報告し、その意見を聴き、当該臨床研究機関内における必要な措置を講じなければならない。

また、当該臨床研究を共同して行っている場合には、当該有害事象及び不具合等について、共同臨床研究機関への周知等を行わなければならない。

＜細則＞

倫理審査委員会の他に、研究責任者は、臨床研究の継続の適否、有害事象等の評価又は計画の変更について審議させるために、効果安全性評価委員会を設置することができる。ただし、当該臨床研究を実施する者、倫理審査委員会の委員、臨床研究機関の長は効果安全性評価委員会の委員になることはできない。

（９）厚生労働大臣等への報告

① 臨床研究機関の長は、第１の３（１）①及び②に規定する研究であって、侵襲性を有するものにおいて、臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合等が発生した場合には、（８）の対応の状況・結果を公表し、厚生労働大臣又はその委託を受けた者（以下「厚生労働大臣等」という。）に逐次報告しなければならない。

② 臨床研究機関の長は、当該臨床研究機関において現在実施している又は過去に実施された臨床研究について、この指針に適合していないこと（適合していない程度が重大である場合に限る。）を知った場合には、速やかに倫理審査委員会の意見を聴き、必要な対応をした上で、その対応の状況・結果を厚生労働大臣等に報告し、公表しなければならない。

＜細則＞

承認又は認証を受けて製造販売された医薬品又は医療機器を使用する臨床研究において、医薬品又は医療機器の副作用、不具合等の事由によるものと疑われる場合には、薬事法（昭和３５年法律第１４５号）第７７条の４の２第２項の規定に留意し、適切に対応すること。

(10) 自己点検

臨床研究機関の長は、必要に応じ、当該臨床研究機関における臨床研究がこの指針に適合しているか否かについて、自ら点検及び評価を行わなければならない。

＜細則＞

臨床研究機関の長が自ら行う当該臨床研究に対する点検及び評価並びにその実施手法及び時期については、研究の内容等に応じて臨床研究機関の長が定めることとする。また、点検等のためのチェックシート等は各臨床研究機関において備えることとする。

(11) 厚生労働大臣等の調査への協力

臨床研究機関の長は、当該臨床研究機関がこの指針に適合しているか否かについて、厚生労働大臣等が実施する実地又は書面による調査に協力しなければならない。

(12) 研究者等の教育の機会の確保

臨床研究機関の長は、臨床研究の実施に先立ち、研究者等が臨床研究の倫理に関する講習その他必要な教育を受けることを確保するために必要な措置を講じなければならない。

(13) 臨床研究計画等の公開

臨床研究機関の長は、２（５）の登録がなされ、臨床研究計画及び臨床研究の成果の公開が確保されるよう努めるものとする。

４ 組織の代表者等の責務等

（１）個人情報の保護に関する責務等

① 組織の代表者等は、当該臨床研究機関における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、臨床研究機関の長等に対し、監督上必要な命令をすることができる。

③　組織の代表者等は、組織の代表者等の責務として以下に規定する事項並びに第５の１（２）並びに第５の２（１）及び（２）に規定する事項に係る権限又は事務を、当該臨床研究機関が定めるところにより当該臨床研究機関の長等当該臨床研究機関の適当な者に委任することができる。

（２）個人情報に係る安全管理措置

組織の代表者等は、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・問い合わせ等に対応するための体制整備

組織の代表者等は、苦情・問い合わせ等に適切かつ迅速に対応するため、苦情・問い合わせ等を受け付けるための窓口の設置や苦情・問い合わせ等の対応の手順を定めるなど被験者等からの苦情・問い合わせ等に対応するために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、保有する個人情報の利用目的の通知又は保有する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。また、その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、その手数料の額を定めなければならない。

第３　倫理審査委員会

（１）倫理審査委員会は、臨床研究機関の長から臨床研究計画がこの指針に適合しているか否かその他臨床研究の適正な実施に関し必要な事項について意見を求められた場合には、倫理的観点及び科学的観点から審査し、文書により意見を述べなければならない。

（２）倫理審査委員会の設置者は、委員会の手順書、委員名簿並びに会議の記録及びその概要を作成し、当該手順書に従って倫理審査委員会の業務を行わせなければならない。

（３）倫理審査委員会の設置者は、（２）に規定する当該倫理審査委員会の手順書、委員名簿及び会議の記録の概要を公表しなければならない。

＜細則＞

第３(4)の報告を受けた厚生労働大臣又はその委託を受けた者が第３(2)に規定する当該倫理審査委員会の手順書、委員名簿及び会議の記録の概要について公表する場合は、本項に定める倫理審査委員会の設置者による公表は不要である。

（４）倫理審査委員会の設置者は、（２）に規定する当該倫理審査委員会の委員名簿、開催状況その他必要な事項を毎年一回厚生労働大臣等に報告しなければならない。

＜細則＞

厚生労働大臣等に報告する内容は、倫理審査委員会の委員名簿、開催状況、委員の出席

状況、会議の記録及びその概要及び審議時間その他必要な事項とする。

（５）倫理審査委員会は、学際的かつ多元的な視点から、様々な立場からの委員によって、公正かつ中立的な審査を行えるよう、適切に構成され、かつ、運営されなければならない。

＜細則＞

１．倫理審査委員会は、医学・医療の専門家等自然科学の有識者、法律学の専門家等人文・社会科学の有識者及び一般の立場を代表する者から構成され、かつ、外部委員を構成員として含まなければならない。また、その構成員は男女両性で構成されなければならない。

２．審議又は採決の際には、自然科学分野だけではなく、人文・社会科学分野又は一般の立場を代表する委員が１名以上出席していなければならない。

３．臨床研究機関の長など審査対象となる臨床研究に携わる者は、当該臨床研究に関する審議又は採決に参加してはならない。ただし、倫理審査委員会の求めに応じて、会議に出席し、説明することはできる。

４．臨床研究機関の長は、必要に応じ、会議に出席することはできる。ただし、当該者は倫理審査委員会の委員になること並びに審議及び採決に参加することはできない。

（６）倫理審査委員会の委員は、職務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。その職を退いた後も同様とする。

（７）倫理審査委員会の設置者は、当該倫理審査委員会がこの指針に適合しているか否かについて、厚生労働大臣等が実施する実地又は書面による調査に協力しなければならない。

（８）倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会委員の教育及び研修に努めなければならない。

（９）倫理審査委員会は、軽微な事項の審査について、委員長が指名する委員による迅速審査に付すことその他必要な事項を定めることができる。迅速審査の結果については、その審査を行った委員以外のすべての委員に報告されなければならない。

＜細則＞

この指針がいう迅速な審査に委ねることができる事項は、一般的に以下のとおりである。

① 研究計画の軽微な変更

② 共同研究であって、既に主たる研究機関において倫理審査委員会の承認を受けた臨床研究計画を他の共同臨床研究機関が実施しようとする場合の臨床研究計画の審査

③ 被験者に対して最小限の危険（日常生活や日常的な医学検査で被る身体的、心理的、社会的危害の可能性の限度を超えない危険であって、社会的に許容される種類のものをいう。）を超える危険を含まない臨床研究計画の審査

(10) 倫理審査委員会は、実施されている、又は終了した臨床研究について、その適正性及び信頼性を確保するための調査を行うことができる。

第４　インフォームド・コンセント

＜細則＞

被験者又は代諾者等に対する説明事項は、一般的に以下のとおりとする。ただし、臨床研究の内容に応じて変更できるものとする。

イ　当該臨床研究への参加は任意であること

ロ　当該臨床研究への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと

ハ　被験者又は代諾者等は、自らが与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく撤回することができること

ニ　被験者として選定された理由

ホ　当該臨床研究の意義、目的、方法及び期間

ヘ　研究者等の氏名及び職名

ト　予測される当該臨床研究の結果、当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態、当該臨床研究終了後の対応

チ　被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者の個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、当該臨床研究計画及び当該臨床研究の方法に関する資料を入手又は閲覧することができること

リ　個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること

ヌ　当該臨床研究の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合のその権利等の帰属先

ル　被験者を特定できないように対処した上で、当該臨床研究の成果が公表される可能性があること

ヲ　当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

ワ　試料等の保存及び使用方法並びに保存期間

カ　当該臨床研究に関する問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報

ヨ　第１の３(1)①に規定する研究（体外診断を目的とした研究を除く。）にあっては、当該臨床研究に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための保険等必要な措置（第１の３(1)①に規定する研究のうち体外診断を目的とした研究及び第１の３(1)②に規定する研究にあっては、補償の有無。）

タ　観察研究にあっては、試料等の採取が侵襲性を有する場合には、補償のための保険等必要な措置の有無等十分な説明の上、インフォームド・コンセントを受けるよう留意すること。

【被験者からインフォームド・コンセントを受けることが困難な場合】

レ　当該臨床研究の重要性及び被験者の当該臨床研究への参加が当該臨床研究を実施するにあたり必要不可欠な理由

１　被験者からインフォームド・コンセントを受ける手続

（１）研究者等は、臨床研究を実施する場合には、被験者に対し、当該臨床研究の目的、方法及び資金源、起こりうる利害の衝突、研究者等の関連組織との関わり、当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険、必然的に伴う不快な状態、当該臨床研究終了後の対応、臨床研究に伴う補償の有無その他必要な事項について十分な説明を行わなければならない。

＜細則＞

本項及び細則の「起こり得る利害の衝突」とは、いわゆる利益相反（Conflict of Interest：COI）のことをいうものである。

利益相反（Conflict of Interest：COI）については、「利益相反ワーキング・グループ　報告書」（平成１４年１１月１日　文部科学省科学技術・学術審議会技術・研究基盤部会産学官連携推進委員会利益相反ワーキンググループ）、「臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン」（平成１８年３月　文部科学省）及び「厚生労働科学研究

における利益相反（Conflict of Interest:COI）の管理に関する指針」（平成２０年３月３１日科発第0331001号厚生科学課長決定）が参考になるため、利益相反（Conflict of Interest：COI）の管理については、当該報告書、ガイドライン及び指針に留意すること。

（２）インフォームド・コンセントを受ける手続については、臨床研究の多様な形態に配慮し、以下の方法によることとする。

①　介入を伴う研究の場合

研究者等は、被験者が（１）の規定により文書により説明した内容を理解していることを確認した上で、自由意思によるインフォームド・コンセントを文書で受けなければならない。

②　観察研究の場合

ア　人体から採取された試料等を用いる場合

研究者等は、文書により説明し、文書により同意を受ける方法により、被験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。ただし、試料等の採取が侵襲性を有しない場合には、文書による説明及び文書による同意に代えて、説明の内容及び被験者から受けた同意に関する記録を作成することができる。

イ　人体から採取された試料等を用いない場合

研究者等は、被験者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない。この場合において、研究者等は、当該臨床研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開しなければならない。

＜細則＞

インフォームド・コンセントを受けない場合に、当該臨床研究の実施について情報公開する場合は、以下の事項が含まれていること。なお、これらの事項については、研究計画に記載すること。

①　当該研究の意義、目的、方法

②　研究機関名

③　保有する個人情報に関して第２の２(12)③、④又は⑥の規定による求めに応じる手続（第２の４(4)の規定により手数料の額を定めたときは、その手数料の額を含む）

④　保有する個人情報に関して、第２の１(7)⑩の規定による、問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先に関する情報

⑤　第２の２(12)③二の利用目的の通知、④の規定による開示又は⑦の規定による理由の説明を行うことができない場合は当該事項及びその理由

（３）第１の３（１）①に規定する研究（体外診断を目的とした研究を除く。）を実施する場合には、当該臨床研究の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための保険その他の必要な措置の内容について、事前に十分な説明を行い、被験者の同意を受けなければならない。

＜細則＞

臨床研究に関連して被験者に健康被害が生じた場合の補償のための保険等必要な措置は、必ずしも研究者等による金銭の支払いに限られるものではなく、健康被害に対する医療の提供及びその他の物又はサービスの提供という手段が含まれるものである。

なお、被験者に健康被害が生じた場合でも、研究者等に故意・過失がない場合には、研究者等は必ずしも金銭的な補償を行う義務が生ずるものではない。ただし、補償金が保険により填補される場合や、当該臨床研究において被験者の受ける便益及び被験者の負担するリスク等を評価し被験者の負担するリスクの程度に応じ補償する場合には、研究者等の意思・判断として、その内容や程度について被験者に対しあらかじめ文書により具体的に説明するとともに、文書により同意を得ておく必要がある。

（４）研究者等は、被験者が経済上又は医学上の理由等により不利な立場にある場合には、特に当該被験者の自由意思の確保に十分配慮しなければならない。

（５）研究者等は、被験者に対し、当該被験者が与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく撤回する権利を有することを説明しなければならない。

＜細則＞

研究者等は、被験者に対し、インフォームド・コンセントの撤回にあっては、文書で行うよう説明することが望ましい。

２　代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける手続

＜細則＞

１．代諾者等からインフォームド・コンセントを受けることができる場合及びその取扱いについては、以下のとおりとし、いずれの場合も、研究責任者は、当該臨床研究の重要性、被験者の当該臨床研究への参加が当該臨床研究を実施するにあたり必要不可欠な理由及び代諾者等の選定方針を臨床研究計画書に記載し、当該臨床研究計画書について倫理審査委員会による承認及び臨床研究機関の長による許可を受けなければならない。

イ　被験者が疾病等何らかの理由により有効なインフォームド・コンセントを与えることができないと客観的に判断される場合

ロ　被験者が未成年者の場合。ただし、この場合においても、研究者等は、被験者にわかりやすい言葉で十分な説明を行い、理解が得られるよう努めなければならない。また、被験者が 16 歳以上の未成年者である場合には、代諾者等とともに、被験者からのインフォームド・コンセントも受けなければならない。

【被験者が生存している段階にインフォームド・コンセントを受けることができない場合】

ハ　被験者の生前における明示的な意思に反していない場合

２．研究責任者は、一般的には、被験者の家族構成や置かれている状況等を勘案して、以下に定める者の中から被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者を選定することを基本とし、臨床研究計画書に代諾者等の選定方針を記載しなければならない。

なお、被験者の家族構成や置かれている状況等とは、被験者と代諾者等の生活の実質や精神的共同関係からみて、被験者の最善の利益を図ることが可能な状況をいうものである。

イ　当該被験者の法定代理人であって、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者

ロ　被験者の配偶者、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

３．研究責任者は、一般的には、死亡した被験者の家族構成や置かれていた状況、慣習等を勘案して、以下に定める者の中から被験者の生前の意思を代弁できると考えられる者を代諾者として選定することを基本とし、臨床研究計画書に代諾者等の選定方針を記載しなければならない。

イ　死亡した被験者の配偶者、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

（１）研究者等は、被験者からインフォームド・コンセントを受けることが困難な場合には、当該被験者について臨床研究を実施することが必要不可欠であることについて、倫理審査委員会の承認を得て、臨床研究機関の長の許可を受けたときに限り、代諾者等からインフォームド・コンセントを受けることができる。

（２）研究者等は、未成年者その他の行為能力がないとみられる被験者が臨床研究への参加についての決定を理解できる場合には、代諾者等からインフォームド・コンセントを受けるとともに、当該被験者の理解を得なければならない。

第５　試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用

１　試料等の保存等

（１）試料等の保存等

①　研究責任者は、臨床研究に関する試料等を保存する場合には、臨床研究計画書にその方法等を記載するとともに、個人情報の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう適切に、かつ、研究結果の確認に資するよう整然と管理しなければならない。

②　研究責任者は、試料等の保存については、被験者等との同意事項を遵守し、試料等を廃棄する際には、必ず匿名化しなければならない。

③　研究責任者は、保存期間が定められていない試料等を保存する場合には、臨床研究の終了後遅滞なく、臨床研究機関の長に対して、次に掲げる事項について報告しなければならない。これらの内容に変更が生じた場合も同様とする。

ア　試料等の名称

イ　試料等の保管場所

ウ　試料等の管理責任者

エ　被験者等から得た同意の内容

（２）人体から採取された試料等の利用

研究者等は、研究開始前に人体から採取された試料等を利用する場合には、研究開始時までに被験者等から試料等の利用に係る同意を受け、及び当該同意に関する記録を作成することを原則とする。ただし、当該同意を受けることができない場合には、次のいずれかに該当することについて、倫理審査委員会の承認を得て、組織の代表者等の許可を受けたときに限り、当該試料等を利用することができる。

①　当該試料等が匿名化（連結不可能匿名化又は連結可能匿名化であって対応表を有していない場合をいう。）されていること。

②　当該試料等が①に該当しない場合において、試料等の提供時に当該臨床研究における利用が明示されていない研究についての同意のみが与えられている場合は、次に掲げる要件を満たしていること。

ア　当該臨床研究の実施について試料等の利用目的を含む情報を公開していること。

イ　その同意が当該臨床研究の目的と相当の関連性があると合理的に認められること。

③　当該試料等が①及び②に該当しない場合において、次に掲げる要件を満たしていること。

ア　当該臨床研究の実施について試料等の利用目的を含む情報を公開していること。

イ　被験者となる者が被験者となることを拒否できるようにすること。

ウ　公衆衛生の向上のために特に必要がある場合であって、被験者の同意を得ることが困難であること。

２　他の機関等の試料等の利用

（１）研究実施に当たっての措置

研究責任者は、所属機関外の者から既存試料等の提供を受けて研究を実施しようとするときは、提供を受ける試料等の内容及び提供を受ける必要性を臨床研究計画書に記載して倫理審査委員会の承認を得て、組織の代表者等の許可を受けなければならない。

（２）既存試料等の提供に当たっての措置

既存試料等の提供を行う者は、所属機関外の者に臨床研究に用いるための試料等を提供する場合には、試料等提供時までに被験者等から試料等の提供及び当該臨床研究における利用に係る同意を受け、並びに当該同意に関する記録を作成することを原則とする。ただし、当該同意を受けることができない場合には、次のいずれかに該当するときに限り、試料等を所属機関外の者に提供することができる。

①　当該試料等が匿名化（連結不可能匿名化又は連結可能匿名化であって対応表を提供しない場合をいう。）されていること。ただし、当該試料等の全部又は一部が人体から採取された試料等である場合には、所属する組織の代表者等に対し、その旨を報告しなければならない。

②　当該試料等が①に該当しない場合において、次に掲げる要件を満たしていることについて倫理審査委員会の承認を得て、所属する組織の代表者等の許可を得ていること。

ア　当該臨床研究の実施及び試料等の提供について以下の情報をあらかじめ被験者等に通知し、又は公開していること。

・　所属機関外の者への提供を利用目的としていること
・　所属機関外の者に提供される個人情報の項目
・　所属機関外の者への提供の手段又は方法
・　被験者等の求めに応じて当該被験者が識別される個人情報の臨床研究機関外の者への提供を停止すること

イ　被験者となる者が被験者となることを拒否できるようにすること。

③　社会的に重要性の高い臨床研究に用いるために人の健康に関わる情報が提供される場合において、当該臨床研究の方法及び内容、当該情報の内容その他の理由により①及び②によることができないときには、必要な範囲で他の適切な措置を講じることについて、倫理審査委員会の承認を得て、所属する組織の代表者等の許可を受けていること。

＜細則＞

１．既存試料等の提供を行う者の所属する機関に倫理審査委員会が設置されていない場合において、②又は③の倫理審査員会の承認を得ようとするときは、他の臨床研究機関、一般社団法人又は一般財団法人、独立行政法人、学校法人、国立大学法人、地方独立行政法人、学会、特定非営利活動法人等に設置された倫理審査委員会に審査を依頼することができる。

２．倫理審査委員会は、上記③により、他の適切な措置を講じて試料等を提供することを認めるときは、当該臨床研究及び試料等の提供が、次に掲げる①から⑤までの全ての要件を満たすよう留意すること

①　当該臨床研究が、被験者に対して最小限の危険（日常生活や日常的な医学検査で被

る身体的、心理的、社会的危害の可能性の限度を超えない危険であって、社会的に許容される種類のものをいう。）を超える危険を含まないこと

② 当該方法によることが、被験者の不利益とならないこと

③ 当該方法によらなければ、実際上、当該臨床研究を実施できず、又は当該臨床研究の価値を著しく損ねること

④ 一般的に適切な場合には、常に、次のいずれかの措置が講じられること

ア 被験者が含まれる集団に対し、試料等の収集・利用の目的及び内容を、その方法も含めて広報すること

イ できるだけ早い時期に、被験者に事後説明を与えること

ウ 長期間にわたって継続的に試料等が収集又は利用される場合には、社会に、その実情を、試料等の収集又は利用の目的及び方法も含めて広報し、周知される努力を払うこと

⑤ 当該臨床研究が社会的に重要性が高いと認められるものであること

第６　細則

この指針に定めるもののほか、この指針の施行に関し必要な事項は、別に定める。

第７　見直し

この指針は、必要に応じ、又は平成２５年７月３０日を目途としてその全般に関して検討を加えた上で、見直しを行うものとする。

第８　施行期日

この指針は、平成２１年４月１日から施行する。