

ヒト組織を利用する医療行為の安全性確保・保存・使用 に関するガイドライン

平成 14 年 8 月 2 日 作成
平成 15 年 8 月 8 日 改定
平成 17 年 8 月 26 日 改定
平成 18 年 7 月 27 日 改定
平成 20 年 8 月 23 日 改訂

委員長	国立循環器病センター	北村 惣一郎
委員		
	杏林大学救急医学	島崎 修次
	北里大学医学部整形外科	糸満 盛憲
	東洋医療専門学校	太田 宗夫
	神戸大学消化器外科	黒田 嘉和
	大阪府立中河内救命救急センター	塩野 茂
	東京歯科大学市川総合病院角膜センター	篠崎 尚史
	国土館大学院	田中 秀治
	東京女子医科大学腎臓病総合医療センター	寺岡 慧
	国立循環器病センター臓器移植部	中谷 武嗣
	ガラシア病院 循環器科	庭屋 和夫

目 次

頁

． 序文	3
． 組織の採取について	
A. 法的環境	4
B. 倫理委員会による承認の必要性	6
C. インフォームドコンセント （組織提供への説明と同意）	6
． 組織移植医療の安全性の確保	7
． ドナーの適応基準等のあり方	8
． ヒト組織の処理・保存のあり方	
A. ヒト組織の処理・保存のあり方	1 2
B. 処理・保存過程における汚染防止	1 3
C. ヒト組織の移植施設の提供及び移植への 利用について	1 3
参考資料 1 「ヒトまたは動物由来成分を原料 として製造される医薬品等の品質及び 安全性の確保について」（抜粋） 医薬発第 1314 号、平成 12 年 12 月 26 日 厚生省医薬安全局	1 5
参考資料 2 遺体からの組織提供承諾書（例）	2 5
参考資料 3 生体からの組織提供承諾書（例）	2 7

． 序 文

我が国で医療上の行為として行われてきたヒトから採取した組織の治療への応用に関しては、次のようなものが医療機関別個の自発的・自主的管理体制のもとに臨床応用、あるいは臨床応用に向けての研究が重ねられて来た。

- | | | | |
|-------|-----------|-------------|-----------|
| 1) 皮膚 | 2) 心臓弁 | 3) 大血管・末梢血管 | 4) 骨・靭帯 |
| 5) 臍島 | 6) 気管・気管支 | 7) 網膜 | 8) 羊膜(卵膜) |

これらの組織採取・保存・利用は各医療施設での倫理委員会、或いはそれに類した機構の承認を得て主として提供側主治医或いは利用側主治医らのドナー・家族(生体からの提供の場合には、提供者本人、15歳未満の生体を含む死体からの提供の場合には、家族(遺族を含む))への説明(インフォームド・コンセント)をもとに施行されている。また保存に関しては液体窒素、超低温槽を用いた凍結保存法が中心であり、組織を構築する細胞の増殖や遺伝子操作などの細胞工学的手法を用いないで保存するもので組織工学的には最小操作群(minimally manipulated group)に相当する。すなわち、加工操作とみなされない組織の分離、組織の細切、特定細胞の単離、抗菌薬による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等以外の操作を行わないヒト組織を応用するものである。

従来より、これらの医療行為に関する組織提供者の安全性の基準、保存処理過程による安全性の確保に関しては自主的な施設管理に任されていた。平成12年12月26日、旧厚生省医薬安全局より医薬発第1314号「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」(参考資料1)が通知された。これはヒトや動物由来成分を原料として製造される医薬品を扱う製造業者や企業を対象とした通知であるが、日本組織移植学会もこの安全管理基準を遵守する必要があると認識している。ただし、本通知文内の「ドナー動物」に関する項については本ガイドラインで定める医療行為に含まれない。前述の領域等に関して非加工ヒト組織移植医療を行うものは以下に述べる基準に則り、公平で透明性の高い信頼される医療行為を行う必要がある。

．組織の採取について

A. 法的環境

わが国には研究、治療を目的としたヒトからの組織・細胞採取に関する法律はないが、平成9年10月16日に施行された「臓器の移植に関する法律」の運用に関する指針（ガイドライン 健医発第1371号、健医発第1371号は平成19年7月12日に一部改正された。健発第712001号）に次のように定められている。

第11の2「法令に規定されていない臓器の取り扱い」

臓器移植を目的として、法及び施行規則に規定されていない臓器を死体（脳死した身体を含む。）から摘出することは、行ってはならないこと。

第13「組織移植の取り扱いに関する事項」

法が規定しているのは、臓器の移植等についてであって、皮膚、血管、心臓弁、骨等の組織の移植については対象としておらず、また、これら組織の移植のための特段の法令はないが、通常本人又は遺族の承諾を得た上で医療上の行為として行われ、医療的見地、社会的見地等から相当と認められる場合には許容されるものであること。

したがって、組織の摘出に当たっては、組織の摘出に係わる遺族等の承諾を得ることが最低限必要であり、遺族等に対して、摘出する組織の種類やその目的等について十分な説明を行った上で、書面により承諾を得ることが運用上適切であること。

「法」の運用に関する指針には法令に規定されていない臓器を死体から摘出することはできないとある。しかし、法が規定しているのは臓器の移植等についてであって、組織の移植については対象としていない。「臓器の移植に関する法律」の運用に関する指針第13に基づく組織移植においてはドナー・家族（生体からの提供の場合には、提供者本人、15歳未満の生体を含む死体からの提供の場合には家族（遺族を含む））の同意を得た上で医療上の行為として行われる場合は、組織の種類と目的について十分な説明を行い書面による同意を得れば、組織の提供を受けることが可能であると明示されている。

通常、組織の採取はインフォームドコンセントを得て心臓が停止した死後に行うものであるが

臓器提供と併せて提供される場合がある。また、本人より生体組織提供（皮膚や骨、羊膜（卵膜））の意思があり組織採取に同意した場合も含まれ、これには次のような場合が考えられる。

1. 本人が臓器提供の意思とともに組織提供の意思（「その他」の項など）を書面により表示している場合は勿論、本人の生前の意思が不明な場合でも、遺族の書面による同意を得た上で法的に脳死とされた者の身体から臓器摘出後に組織が採取される場合。
2. 本人が臓器提供の意思（心臓が停止した死後の臓器等の提供）を書面により表示している場合は勿論、本人の生前の組織提供の意思が不明の場合でも遺族が書面により同意している時に、心臓が停止した死後に眼球又は腎臓と同様に組織が採取される場合。

（社）日本臓器移植ネットワークは、1.の提供の場合、コ? ディネーターが家族から脳死判定の承諾を得て、遺（家）族から臓器摘出の承諾を得る時、各組織についても説明を行うことは可能である。しかし、2.の提供の場合は、従来通り。すなわち、（社）日本臓器移植ネットワークもしくは、アイバンクが関与して、腎臓もしくは眼球的提供についての同意を得る過程で、同時に組織の提供についての説明を行い、同意の得られた組織の提供を受けることができる。

3. 臓器提供の対象とならない死体からの組織提供（臍島は適応にならない）

心停止後に遺族の承諾がある場合、死因や死亡時の状態を考慮し、後述するドナー基準に該当する場合には、組織の提供を受けることが可能である。特に角膜（眼球）提供を希望していた人や病理解剖が許可される場合にドナー適応条件に合致すれば同時に組織提供のインフォームドコンセントを行い、同意が得られれば提供を受けることが可能となる。

4. 手術で摘出された組織や医療上廃棄される組織（皮膚や骨、羊膜（卵膜））について、本人が当該組織提供についての十分な説明（インフォームドコンセント）を受け、それに同意した場合に可能となる。

B. 倫理委員会等による承認の必要性

組織移植医療の実施については法に定められたものはないが、2000年（平成12年）12月26日付けで旧厚生省医薬安全局発第1314号「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」(参考資料 1)で示されたところに準じて整備されることが望ましい。すなわち、ドナー・家族とのインフォームドコンセント(後述)に基づき、組織を提供する病院は病院の長の承諾又は、施設内の倫理委員会、又はそれに準ずる病院委員会等又は採取を行うことの適否に関する委員会を通じて院内の合意を得ておくことが必要である。但し、個々の症例についての組織採取の適否に関する判断については各施設の方針に準ずる。同様に、組織保存、組織移植手術の実施についても各施設における倫理委員会、病院委員会等による承認を得ることが不可欠である。

C. インフォームドコンセント(組織提供への説明と同意)

1. インフォームドコンセントの取得

ドナー・家族とのインフォームドコンセントは組織採取・保存・利用(臨床、研究)と廃棄等に関する基本となるものである。心停止下での組織提供の説明は従来、主治医によって行われて来た場合が多く、当該主治医は組織移植医と同一である場合が少なくないながら認められる。このような提供施設によってはやむを得ない事情を勘案し、この場合には立ち合い人(看護師など)の記名があることが望ましい。さらに、日本臓器移植ネットワークコーディネーターの参加・参入を依頼するなど組織移植医以外の第三者的医師、組織移植コーディネーターによるインフォームドコンセントの取得が勧められる。説明者は本人であることを明らかにするため自署による記名を行い、またドナー・家族の意思表示を明確にするため承諾者氏名も自署による記名が必要である。組織提供承諾書(参考資料 2)は提供施設に、またコピーを作成しドナー・家族、保存施設にそれぞれ保存(20年間)することとする。

2. インフォームドコンセントの内容に関する留意事項

組織提供承諾書には提供組織名を明記することが必要であり、皮膚、血管など広範囲領域から採取可能なものには、その部位、範囲なども詳細に明記して同意を得ておくことが重要である。

3. 組織の研究利用・廃棄等に関する事項の明記、不使用時の取扱い

ヒト組織の提供は医療への利用を第一義とするが、感染などの理由により医療への利用に問題のある場合、当該組織を研究目的に使用しうる場合がある。すなわち、提供を受けた

組織が移植に適さない場合にはインフォームドコンセントの存在のもとに倫理委員会等の承認を得て研究の目的に応用するか、或いは廃棄になりうることも説明し組織提供承諾書に明記する。

・組織移植医療の安全性の確保

平成12年12月26日、旧厚生省医薬安全局からの「ヒトまたは動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」と称する局長通知（医薬発第1314号）がなされている（参考資料1）。これは旧厚生省医薬安全局長から各都道府県知事あてに通達されたもので、主としてヒトや動物由来成分を原料として製造される医薬品等を扱う製造業者や企業に対しての勧告であるが、ヒト組織を扱う組織保存バンク、アログラフト（ホモグラフト）バンクを自称する者は遵守すべきものである。日本組織移植学会も「バンク」システムは厳正にこれに則った型で安全管理が行われなければならないと判断する。また、この旧医薬安全局通達文章で「製造業者」とは、安全管理の面に関しては移植施設にヒト組織を供給する組織バンクが、「製造工程」とはヒト組織保存プロセスが相当すると考えうる。また、自己の施設内のみで採取・保存・利用を行っている場合でも安全管理については同等の保証が求められると判断する。

凍結等により保存されたヒト組織を臨床応用するに際しては感染性微生物および物質からの危険性の排除が極めて重要である。感染性微生物および物質からの危険性を回避するには、以下のような重層的な方策を講じなければならない。

1. ドナーセレクション（ドナー適応基準）
2. 処理過程での汚染防止と適切な微生物クリアランス
3. 処理、使用の各段階での試験、検査などの実施
4. 妥当性の確認された方法による不活化
5. これらの記録の保存（20年間）

・ドナーの除外基準等のあり方

特定の疾患又は状態にドナーが該当する場合には、ヒト組織を採取或いは利用してはならない。また、ドナーに対する詳細な視診、触診を可能な限り行い、ドナー・家族にも問診を行う。あわせて診療録の確認を行うこと。

病理（解剖）所見等がある場合にはその所見も参考とすること。なお、各種検査等の方法については、その時点で最も適切とされる方法を採用すること。

また、問診、検査等の項目及びその方法については、感染症に関する新たな知見及び学問・技術の進歩に鑑み、組織バンクにおいてその方法について随時見直しを行うこと。（なお、基準の見直し、移植に係る感染症情報の収集、評価等について、関係学会等の専門家による協力・参画が望まれる。）

前述した旧厚生省医薬安全局通知を踏まえ、以下のごとき疾患により死亡した者、或いは原因不明のままの死亡した者からの組織採取を禁止する。また、厚生労働省より新たに通達・連絡を受けた疾病については直ちに検討し適時変更を行うこととする。

< 組織提供者全般の除外項目 >

- ・ 原因不明の死亡
- ・ 敗血症あるいは全身性感染症
- ・ Creutzfeld-Jakob 病（変異型を含む）とその疑い（別記 1-1、別記 1-2 参照）
- ・ 悪性腫瘍（原発性脳腫瘍や固型癌などで治療後 5 年を経過し、完治したと判断される者では組織採取医の判断に委ねる）
- ・ 白血病、悪性リンパ腫などの血液腫瘍
- ・ 重篤な代謝・内分泌疾患、血液疾患や膠原病などの自己免疫疾患
- ・ 梅毒（別記 2 参照）
- ・ B 型肝炎、HBs 抗原陽性
- ・ C 型肝炎、HCV 抗原陽性、HCV 抗体陽性、或いは HCV・RNA 定性陽性
- ・ ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症
- ・ 成人 T 細胞白血病(ATL)、HTLV - 1 抗体（HTLV）陽性
- ・ パルボウイルス B19 感染症（別記 3 参照）
- ・ 西（ウエスト）ナイルウイルス感染症（別記 4 参照）
- ・ 新型肺炎 SARS（重症急性呼吸器症候群）感染症（別記 5 参照）
- ・ 狂犬病（別記 6 参照）
- ・ その他各組織特有の採取除外条件に合致する者

上記感染症を問診及び検査（血清学的試験や核酸増幅法等）により否定すること。また、サイト

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

(別記 1-1)

2001 年 6 月以後、変異型 Creutzfeld-Jakob 病(vCJD)の感染可能性を除外するため、新たな事実の発見や規制の変更が行われるまで以下の既往を有するドナーからの組織提供については各組織バンクで十分に説明責任を果たした上で検討を行い判断すること。

- 1) CJD の症状である痴呆や原因不明の中枢神経症状を有するもの
- 2) 血縁者に CJD および類縁疾患と診断された人がいる
- 3) 人由来成長ホルモンの注射を受けたことがある
- 4) 角膜移植を受けたことがある
- 5) 硬膜移植を伴う脳外科手術を受けたことがある

(別記 1-2)

海外渡航歴の把握に努める。但し、当分の間の予防措置として 1980 年以降、アイルランド、イタリア、オランダ、スペイン、ドイツ、ベルギー、ポルトガル(～2004 年)、スイスのヨーロッパ諸国に通算 6 ヶ月以上の滞在歴を有する者からの提供、また、英国・フランスに 1980 年以降 1 日以上(～1996 年)滞在した者、6 カ月以上(1997 年～2004 年)滞在した者、オーストリア、ギリシャ、スウェーデン、デンマーク、フィンランド、ルクセンブルグに 1980 年～2004 年までに 5 年以上滞在した者、アイスランド、アルバニア、アンドラ、クロアチアなどのヨーロッパ諸国に 1980 年以降 5 年以上滞在した者からの提供については各組織バンクで十分に説明責任を果たした上で検討を行い判断すること。(平成 17 年 6 月 29 日 健臓発第 0629001 号)

(別記 2)

通常、梅毒検査は STS 法と TP 抗原法を組み合わせることで実施。

1. STS 法(非特異的抗原反応) - ガラス板法、RPR 法、諸方法などで実施する。STS 法では抗体価が 1 倍未満で陰性であり、さらに詳しい検査に切り替える。
2. TP 抗原法(特異的抗原反応) - TPHA 法で 80 倍未満で陰性あるいは FTA - ABS20 倍未満で陰性とする。

(別記 3)

旧厚生省医薬安全局通知では輸血用血液の場合についてはヒトパルボウイルス B19 が肝炎や HIV と同列に並べられ、幼児期感染の高い疾患であり「否定すること」とある。本ウイルスは赤血球に親和性が高く、組織中のウイルス量・感染力が不明であり、陽性又は感染力を示すものではない。よって、各バンクで十分に説明責任を果たした上で検討を行い移植の適応を判断すること。

(別記 4)

CDC (米国疾病対策センター) はウエストナイルウイルスが輸血や臓器移植によって感染すると報告した。これに伴い、2002 年 11 月以後当面の間、組織提供前、4 週間以内の渡航歴がある場合には注意深く問診を行うこととする。また、組織提供者が PCR 検査においてウエストナイルウイルス陽性でないこと、かつウエストナイルウイルス IgM 検査において陽性でないことを確認し、該当するものについては移植に用いない。(平成 18 年 10 月 25 健発第 1025003 号)

(別記 5)

1. 臓器又は造血幹細胞(以下「臓器等」という。)の提供者において、海外渡航歴・地財歴を確認し、提供前 3 週間以内に、WHO が発表している SARS の「最近の地域内伝搬」が疑われる地域への海外渡航歴・滞在歴がある場合には、当該候補者の臓器等を移植に用いないこと。
2. 臓器等の提供候補者について、「症例定義の改正とそれに伴う SARS コロナウイルスの行政検査の実施等について」(平成 15 年 5 月 8 日健感発第 0508001 号)の別紙 1「SARS 疑い例及び可能性例の届出のための症例定義」(以下「症例定義」という。)における「可能性例」に該当するかどうかについて問診を強化し、該当する場合には、完全に回復し治療が終了した後 3 ヶ月間は当該候補者の臓器等を移植に用いないこととすること。
3. 臓器等の提供候補者について、「症例定義」における「疑い例」に該当するかどうかについて問診を強化し、該当する場合には、完全に回復し、治療が終了した後 1 ヶ月間は当該候補者の臓器等を移植に用いないこととすること。

4. 臓器等の提供候補者について、提供前 3 週間以内に上記 2.3 の「可能性例」又は「疑い例」に該当する者を看護若しくは介護した者、同居していた者又は気道分泌物若しくは体液に直接接触したものに該当するかどうかを確認し、該当する場合には当該候補者の臓器等を移植に用いないこととすること。

(別記 6)

1. 狂犬病ウイルスは臓器移植で伝染することがわかっているため死因に本症が疑われる場合には提供を受けないこと。
2. 組織提供者の過去 7 年以内の海外渡航歴、及び海外における哺乳動物による咬傷等の受傷歴を確認し、海外渡航歴及び受傷歴がある場合には移植医に対して、狂犬病及び移植に伴うその感染リスク等について、移植患者に対して十分に説明するよう促すこと。
3. 2.の場合において移植が行われたときは、移植医に対して、狂犬病の発症に関する移植患者のフォローアップを十分に行うよう促すこと。(平成 17 年 6 月 29 日健発第 0629002 号)

・ヒト組織の処理・保存のあり方

- A. 採取されたヒト組織の組織バンクにおける処理、保存については、標準的手順を作成し、汚染防止に細心の注意をはかるとともに、適切な微生物検査を実施すること。採取されたヒト組織においても処理課程の安全性及び移植における有用性の確認をすること。
 1. 採取されたヒト組織の処理・保存に用いられるすべての機器・用具、薬剤、空気環境、水環境においては安全性が十分確認されていること。
 2. 採取されたヒト組織の処理を行う作業場においては、滅菌された器具を用い、無菌的環境設備内で作業を行う等、ヒト組織への汚染防止に努めると共に、予防衣を着用すること等により作業に従事する者へのヒト組織を介した感染症の伝播等の防止にも留意すること。
 3. 採取されたヒト組織ではその一部を用いて細菌・真菌等の培養検査を行うこと。
 4. 採取されたヒト組織の処理過程において、殺菌、滅菌等の適切な微生物の処理を行うと共に、処理の各段階で適切な細菌・真菌等の培養試験又は検査を行うこと。

5. 採取されたヒト組織の処理・保存を行う作業環境については、一定の清浄度が保たれるよう留意するとともに、従事者にとって安全な作業環境の整備に留意すること。また、定期的に作業環境の確認検査を行うこと。
6. 採取されたヒト組織については、各組織ごとに細菌・真菌・抗酸菌などの培養結果が出揃うまで一定の保存期間を定め、当該期間を経過していない組織については移植への利用は行わないようにすること。但し、網膜、皮膚、臍島の新鮮使用の場合にはこの項目は適応されない。
7. 上記の記録を作成・保存すること。組織バンクは、採取された組織の処理・保存に係る標準的手順書を整備すること。また、採取された組織の処理・保存の状況について記録書を作成し、その内容について定期的に内部評価を行い、精度管理に努めるとともに、必要に応じ外部機関による評価を受けること。
8. ヒト組織移植に関して問題事例が発生した場合は日本組織移植学会に連絡すること。さらに厚生労働省臓器移植対策室にも連絡することが望ましく、健康感染危機管理の強化に協力すること。（平成 14 年 5 月 20 日 厚生労働省健康局疾病対策室長発、健臓発 0520002 号）

B. ドナー適応基準を満たすものから採取されたヒト組織の処理・保存過程における汚染防止と適切な微生物クリアランスについて遵守すべき具体的事項を以下に示す。

1. 採取組織等(複数)の一部を材料として細菌(結核菌を含む)・真菌培養検査を行う。
これにはグラム陽性・陰性菌、好気性・嫌気性菌、結核菌(抗酸菌)、クラミジア、マイコプラズマを含む。
2. 組織の保存プロセスにあたっては無菌的にクリーンベンチ内で操作を行う。
3. 組み合わせた抗菌薬による殺菌操作後、細菌、真菌培養検査を反復して行い、この後、凍結保存操作に入る^{注1}。
従来、10%仔牛血清が用いられていたが、BSE 関連を否定し切れないので当面は使用すべきでない。使用しなくても、凍結保存組織の質に変化を認めない事が報告されている。
4. 組織の使用時解凍を行った後に保存液と使用組織の残存部を用い、細菌(結核菌を含む)・真菌培養検査を行う。
5. 上記の方法・結果を適切な形で記録し、保存(20年間)する。

注1 眼（角膜・強膜）、臍島、羊膜（卵膜）の新鮮使用の場合にはこの項目は適応されない。

C. ヒト組織の移植施設への提供及び移植への利用について

1. 組織バンクがヒト組織を移植施設に供給する際には、明文化された基準に基づき公正に供給を行うこと。その際、レシピエントの選択において移植の機会の公平性を保つよう配慮すること。
2. 組織バンクがヒト組織を移植施設に供給する際には、実施されたドナースクリーニング検査の項目、検査方法及びその結果、処理方法等について併せて情報提供を行うこと。
3. 組織バンクにおいては、ヒト組織の移植施設への供給に係る記録をプライバシーの保護に留意しつつ保存・管理し、当該ヒト移植のドナー、処理・保存過程及びレシピエントの記録について必要に応じて確認できる体制を整備すること。また、各記録を保存する期間は最低20年間とするが、当該期間の経過以降も可能な限り保存すること。
4. 移植施設においてヒト組織を移植へ用いる際には、予めレシピエント側の書面による同意を得ること。また、同意を得るため、当該施設の担当医師により当該ヒト組織の移植に係る潜在的危険性を含めた安全性、移植の有用性等についてレシピエント側に十分説明すること。
5. 移植施設においてヒト組織を移植に用いた場合には、診療録等に提供を受けた組織バンク名、当該バンクより設定されている提供されたヒト組織の識別番号等を記録し、必要に応じて情報管理者を置き、その下で遡及調査及び追跡調査を行うことが可能となるような体制を整備すること。
6. 組織バンク及び移植施設においては、レシピエント側を特定することにつながる情報又はレシピエント側が知られることを望まない情報を厳格に管理し、それらの情報が漏洩することがあってならない。このために「倫理ガイドライン」6に記されているごとく、情報管理者を置く事が必要である。なお、情報管理者は組織バンクの実務スタッフ以外で、事務担当者、施設の代表者などの責任者がこれに当たる。
7. 非営利・公的機関としての組織バンクは、移植患者、移植施設等に対して、必要経費以外の対価として移植施設、患者等から営利を目的とした利益を受け、またはその要求若しくは約束をしてはならない。ただし、組織バンクとしての活動を行うことに通常必要である

範囲の事務経費（交通費、通信費、コーディネーションに関する費用、人件費）バンク経費（ヒト組織の採取、諸検査、保存又は移送に係る経費・費用）については営利的対価とみなさない。

参考資料 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（平成 12 年 12 月 26 日）（医薬発第 1314 号）

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（抜粋）

第 1 章 総則

1) 目的

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

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

なお、本文書に示した方法以外の方法を採用する場合には、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。

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。

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

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。
 - a. 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。
 - b. 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。
 - c. 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。
 - d. 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。

- e. 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。
 - f. 倫理委員会は、倫理・法律面の有識者または市民の立場の人が一名以上出席しなければ、審議又は裁決のための会議を開くことができないこと。
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。

2) 細胞・組織採取に関する説明、同意等

1. 文書による説明と同意の取得

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

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

2. 代諾について

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

- a. 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。
- b. 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。
- c. 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。
- d. 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（省略）

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。

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

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

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

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

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

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

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

としない。

- b. 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。
- c. 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（省略）

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。

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

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. 取り違いや細菌、真菌、ウイルス等の伝播の危険性を避けるために、製造工程において複数のドナーからの細胞・組織を同一室内で同時期に取扱ったり、交叉汚染を引き起こすような保管方法を採らないこと。

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。

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。

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。

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。

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

7) 検疫、出荷、配送

1. 検疫

ドナーごとに第2章4)に掲げるドナースクリーニング、及び第3章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。

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。

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

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。

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、定期的を実施すること。

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

3) 健康管理

1. 製造業者は、製造従事者に対し、定期健康診断を行い、細胞・組織利用医薬品等を取り扱うのに不適当な者を製造作業に従事させないこと。
2. 製造業者は、細胞・組織利用医薬品等の製造に当たって、あらかじめ作業区域内における感染の予防及び治療の方策について検討すること。
3. 製造業者は、作業区域内において感染のおそれが生じた場合は、直ちに製造従事者に対し健康診断を行い、適切な措置を講ずること。

なお、必要に応じて、製造従事者について製造従事前同意を得て血清をあらかじめ採取し、当該製造従事者が製造に従事している期間中及び従事することを終えた日以降も適切な期間これを保存するか、製品の保存によってこれに代えること。

4. 製造従事者に対する健康診断の実施、血清の採取、保存にあたっては個人情報の保護等、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

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。

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、3)及び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。

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。

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一に掲げる方策について、あらかじめ、その方法を説明し、情報の提供や保存について協力を受けられるよう合意しておくこと。

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。

参考資料 2

組織提供承諾書

組織の提供を行う者

氏名 _____ 年 月 日生 (男・女)

住所 _____

私は、組織を提供することについて別紙の通り説明を受け、充分理解いたしました。この上で、上記の者の心臓が停止したのちに必要な処置を行い、組織の提供をすることを承諾します。

また、医学的理由で移植に使用することができない組織は、

1. 組織移植医療推進のための教育・研究にも用いられることを併せて承諾します。
2. 焼却することを併せて承諾します。

提供を承諾する組織 (提供を承諾する組織は で囲み、提供を承諾しない組織には×を付ける)

腓島 心臓弁・血管 皮膚 骨・靭帯

平成 年 月 日

施設名 _____

施設長 _____ 殿

西日本組織移植ネットワーク

代表世話人 北村惣一郎 殿

氏名(自署) _____ 印

東日本組織移植ネットワーク

代表世話人 島崎 修次 殿

住所 _____

電話番号 _____

組織の提供を行う者との続柄 _____

説明者(自署) _____ 印

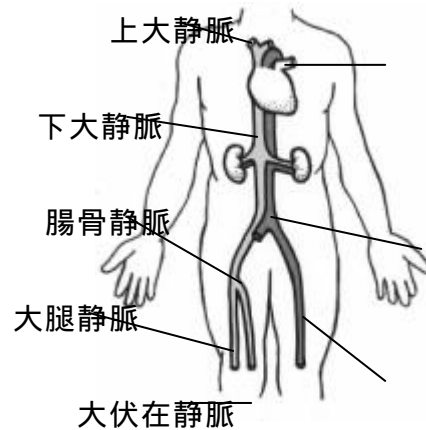
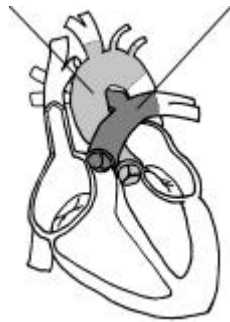
立会人(自著又は記入捺印)

印

脾臓 : 脾臓(脾臓全体が摘出されます)

心臓弁・血管 : (摘出部分はおおむね図に示す通りです)

大動脈弁 肺動脈弁

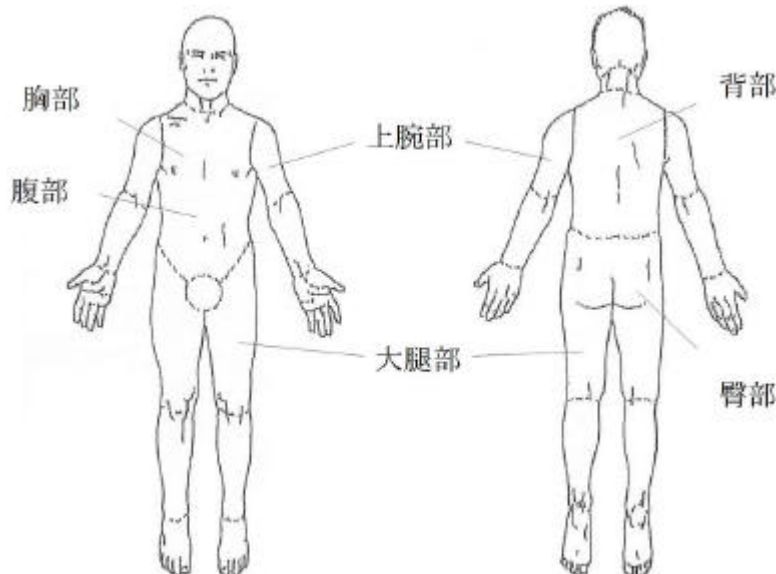


腹部大動脈

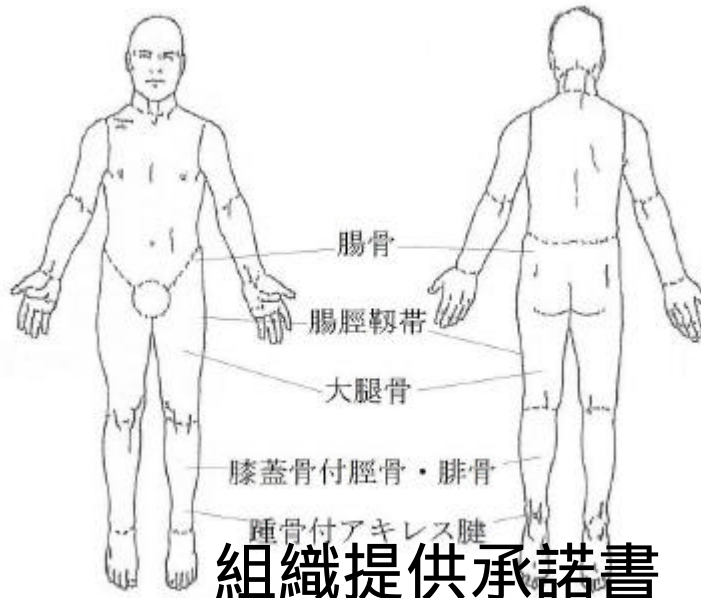
門脈

大腿動脈

皮膚 : (摘出部分はおおむね図に斜線で示す通りです)



骨・靭帯 : (摘出部分はおおむね図に で示す通りです)



参考資料 3

私は、手術を受けるにあたって不要となった組織を移植の為に提供すること、また第三者へ使用されることを承諾します。

また、承諾後に医学的理由等で移植に適さないことが判明した場合は、

- 1 . 組織移植医療推進のための教育・研究にも用いられることを合わせて承諾します。
- 2 . 焼却することを併せて承諾します。

提供を承諾する組織 (提供を承諾する組織は で囲み、提供を承諾しない組織には x をつける)

骨・靭帯 皮膚 羊膜(卵膜)

平成 年 月 日

施設名 _____

施設長 _____

西日本組織移植ネットワーク

代表世話人 北村惣一郎 殿

東日本組織移植ネットワーク

代表世話人 島崎 修次 殿

氏名（自署） _____ 印

住所 _____

電話番号 _____

説明者（自署） _____ 印

立会人（自署又は記入捺印） _____ 印