

平成28年度  
次世代医療機器・再生医療等製品  
評価指標作成事業

生体由来材料分野  
審査WG報告書

平成29年3月

審査WG座長 岸田 晶夫

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所

生体機能修復研究部門 物質医工学分野

# 目 次

I. はしがき.....	1
II. WG 委員名簿.....	3
III. 生体由来材料を利用した新規機能を有する医療機器に関する評価指標案.....	5
IV. 関連資料.....	15
1. 平成 15 年 5 月 20 日厚生労働省告示第 210 号「生物由来原料基準」（最終改正：平成 26 年 9 月 26 日厚生労働省告示第 375 号）	
2. 平成 26 年 10 月 2 日付け薬食審査発 1002 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長、薬食機参発 1002 第 5 号厚生労働省大臣官房参事官通知「生物由来原料基準の運用について」	
3. 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」及び別添 1	
4. 平成 26 年 12 月 18 日付け薬食監麻発 1218 第 4 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「滅菌バリデーション基準の制定について」	
5. 平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発 0301 第 20 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」（抜粋版）	
V. 参考資料（平成 28 年度 WG 会議議事概要）.....	79

## I. はしがき

はしがき

コラーゲン、キトサン、生体弁など生物由来材料は既に実用化され、広く医療に貢献している。生体由来材料は生体適合性、生分解性および生体内での高い機能発現など多くの優れた点を有しており、単純な医療用材料としてだけではなく、近年では創傷治癒促進材、再生医療用足場材料など、幅広い応用への展開が期待されている。

特に、生体組織から細胞を除去した「脱細胞化生体組織」は、米国を中心に世界中で急速に応用が広がっており、新しい医療用材料としての地位を確立しつつある。我が国においても脱細胞化生体組織が米国で市場に出始めた1990年後半から研究が行われており、近年ではその裾野も広がってきている。しかし、脱細胞化生体組織を用いた医療機器は我が国には一部が輸入されているのみで国産品はない。さらに、欧米での急速な使用の増加から数年が経過し、不具合などの報告も出始めている。

このような状況により、「生体由来材料」を利用した医療機器として、脱細胞化生体組織だけでなく実用化に向けた研究が進んでいるヒト羊膜製品およびコラーゲン製品等を包括的にとらえ、近い将来に生じると考えられる多数の海外製品や国産製品の審査時に考慮すべき評価項目を記載した「評価指標」を作成する必要性が高まってきた。そこで、次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業において、その作成を目的とした生体由来材料分野審査ワーキンググループ（WG）が設置され、2年に渡って議論を重ねてきた。ここにその内容を評価指標案として報告する。

生体由来材料は、原料が生物であるため、一般的な工業製品と同等に扱うことが困難な点が多々ある。本指標が、評価者、製造者および開発研究者の疑問点解消に方向性を示し、生体由来材料を利用した医療機器の評価指標としてだけではなく、幅広い開発研究の基盤や指標となることを期待する。

最後に、本 WG に参加され、ガイドライン作成の議論および報告書の執筆に携わられた委員の先生方に感謝申し上げるとともに、医薬品医療機器総合機構、厚生労働省、および事務方を務めていただいた医薬品食品衛生研究所などの関連の方々に深謝する。

平成 29 年 1 月 30 日  
生体由来材料分野審査 WG  
座長 岸田晶夫

## Ⅱ. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指作成事業

### 生体由来材料分野審査 WG 委員名簿

生体由来材料分野  
審査WG委員等名簿（敬称略）

座長

岸田 晶夫 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 生体機能修復研究部門  
物質医工学分野 教授

委員（五十音順）

岩崎 清隆 早稲田大学理工学術院 先進理工学研究科 共同先端生命医科学専攻 教授  
中田 研 大阪大学大学院 医学系研究科 健康スポーツ科学講座スポーツ医学 教授  
中村 隆宏 京都府立医科大学 感覚器未来医療学 准教授  
二階堂 敏雄 富山大学 理事・副学長  
八木 洋 慶應義塾大学医学部外科学（一般・消化器） 講師  
山岡 哲二 国立循環器病研究センター研究所 生体医工学部 部長

厚生労働省

磯部 総一郎 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 課長  
柳沼 宏 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 再生医療等製品審査管理室長  
川嶋 実 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 医療機器審査調整官  
小西 明英 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 先進医療機器審査調整官  
藤本 尚弘 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 医療機器係長  
石川 由 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 主査

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）

高江 慎一 医療機器審査第一部 部長  
小林 陽子 医療機器審査第一部 主任専門員  
松田 達弥 医療機器審査第一部 審査専門員  
市川 雄大 医療機器審査第三部 審査専門員  
鈴木 由香 国際部 国際業務調整役  
宮崎 生子 規格基準部 部長  
藤井 道子 規格基準部 医療機器基準課 テクニカルエキスパート  
近澤 和彦 再生医療製品等審査部 部長  
榎田 綾子 再生医療製品等審査部 審査役  
河西 正樹 再生医療製品等審査部 審査専門員

渡邊 可奈子 再生医療製品等審査部 審査専門員

国立医薬品食品衛生研究所（事務局）

齋島 由二 医療機器部 部長

中岡 竜介 医療機器部 室長

加藤 玲子 医療機器部 主任研究官

産業技術総合研究所（オブザーバー）

鎮西 清行 ヒューマンライフテクノロジー研究部門 副研究部門長

Ⅲ. 生体由来材料を利用した新規機能を有する  
医療機器に関する評価指標案

## 生体由来材料を利用した新規機能を有する医療機器に関する評価指標案

### 1. はじめに

生体由来材料は、乾燥豚皮、コラーゲン、ゼラチン等すでに医療機器の材料として用いられてきたが、昨今、従来と比較してより優れた創傷治癒促進効果あるいは組織再構築等の性能を有する生体由来材料及びそれを利用した医療機器の開発が報告されている。ヒトあるいはウシ、ブタ等の異種動物の組織を脱細胞化、凍結乾燥等のプロセスにより加工した材料は、そのまま、あるいは更なる加工を経て、組織の修復・機能回復を目的とする医療機器への応用が期待されている。ヒト由来組織は、我が国でも組織バンクから供給されてすでに応用されている。欧米ですでに臨床応用されている新しい生体由来材料である脱細胞化組織も我が国で販売が開始された。一方で、既存の生体由来材料を従来と異なる形で加工し、組織再構築能等の新規機能を付与した医療機器の開発も報告されている。これらの生体由来材料の医療応用については、国の定めた原料基準はあるものの、個々の分野で開発されている製品分野毎の承認審査に必要な評価指標については、まだ具体的に定められていない。欧米においても、現在は我が国と同様に規格・評価指標が不明確であることから、今後の国際的貢献も視野に入れ、本邦の承認審査のための知見の集約及び基本的な考え方の方針を明確にすることが望ましい。

国内外のこのような状況を踏まえ、革新的な医療機器の基盤材料となることが期待されている生体由来材料の評価についての考え方を明確にするとともに、それらを材料とする医療機器の安全性、有効性を適切に評価し、迅速に承認することを目的とした評価基準の策定が求められる。このため、今後開発されることが予想される生体由来材料を利用した新規機能を有する医療機器を対象とした新たな評価指標を作成した。

### 2. 本評価指標の対象

本評価指標は、脱細胞化、凍結乾燥等のプロセスにより内在する生細胞を全て除去、または死滅させた組織を材料として利用、あるいはヒト・動物の組織から抽出処理した有用成分を新規手法により再構築することにより、既存製品と比較して高機能な創傷治癒促進効果あるいは組織再構築等の性能を付与し、損傷した生体組織の機能回復や疾病治癒を目的として製造された医療機器全般を対象とする。また、現時点で対象とする機器は、主に、上記目的を達成するため、自己組織に置換され、生体内で分解・吸収されることを意図したものとする。あくまでも医療機器を対象とするものであるため、生きた細胞を有した状態で生体組織を使用する移植用組織や再生医療等製品に相当するものは本指標の対象とはしない。しかしながら、再生医療等製品の原材料として用いる生体

由来材料の評価において本評価指標の適用が可能な場合、その適用を妨げるものではない。

なお、開発する生体由来材料が本評価指標案に該当するか判断し難い場合は、必要に応じ厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課に相談すること。

### 3. 本評価指標の位置付け

本評価指標は、近年の技術革新に伴い、物理的・化学的手法等により、元の組織構造を保存したまま細胞を除去して作製された脱細胞化組織や内部の生細胞を全て除去、または死滅させた生体由来組織をそのまま、あるいはさらなる加工を行って医療機器としたものや、ヒト・動物の組織から抽出処理した有用成分を種々の手法により再構築した医療機器等を対象とすることを想定しているが、問題点、留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考えられる点について示したものである。よって、今後の技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂が必要なものであり、承認申請内容等に関して拘束力を有するものではない。

生体由来材料を利用した医療機器の評価に関しては、個別の製造方法及び製品特性を十分に理解した上で、科学的な合理性を持って、柔軟に対応することが必要であり、また、本評価指標以外に現存する国内外の関連ガイドライン等を参考にすることも考慮すべきである。

### 4. 生体由来材料を利用した医療機器全般において評価・留意すべき点について

#### (1) 総論

本評価指標の対象となる生体由来材料を利用した医療機器は、以下の3例に大別される。

1. 一定の形態を保持したまま、加工等により生細胞を除去、または死滅させた生体組織等を利用した医療機器
2. 生体内外で人工材料や細胞等を利用して再構築された形態を一定以上保持したまま、加工等により生細胞を除去、または死滅させた組織等を利用した医療機器
3. 組織から必要なタンパク質や多糖等を抽出・精製し、それを単独、あるいは他の材料と複合して再構成物とする医療機器

各々のケースで製造プロセスが全く異なるために、そのプロセスに起因した個別に留意すべき項目も存在するが、本項では主としてこれらに共通して評価、留意すべき項目を列挙する。

## (2) 基本的事項

① 開発の経緯、品目の仕様、当該品目及び必要に応じ、類似品の国内外での使用状況（販売数量や不具合報告例を含む）、設計開発と原理、目標とされる使用方法等を明確に示すこと。

② 以下の事項を参考として、製品の概要を明確にすること。

### ア) 使用目的又は効果

適応となる患者と疾患名、臨床上の必要性、期待する効果

### イ) 形状、構造及び原理

外観形状、構造（構成品の組合せ方法、空隙率、層構造等）、原理（作用機序：原材料に由来する成長因子等を残存させ、それらによる作用を期待する場合等）、機能等

### ウ) 材料の由来（原材料）

基本的には「生物由来原料基準」（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）<sup>1</sup>を遵守して生体由来材料を利用することになるが、その際、病原体による感染の可能性及び一定の品質を維持するために以下の点を考慮し、必要な原材料規格を原材料欄に記載すること。

- (i) 原材料として用いられる組織、細胞外マトリックス、抽出タンパク質等の起源及び由来（ヒト由来細胞・組織、ヒト由来成分（自己、同種）、動物由来細胞・組織、動物由来成分の区別及びその選択理由）
- (ii) 入手方法及び経路
- (iii) 採取部位及び採取方法の妥当性

原材料としての生体由来組織を採取するにあたっては、そ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、取り違え防止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。

---

<sup>1</sup> 当該基準の関連通知である「生物由来原料基準の運用について」（平成 26 年 10 月 2 日付薬食審査発 1002 第 1 号・薬食機参発 1002 第 5 号）等も参照すること。その他の参考になる通知として、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」（平成 12 年 12 月 26 日付医薬発第 1314 号）の別添 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」がある。

(iv) ヒト細胞組織や動物細胞組織採取時のドナースクリーニングの内容  
(適切なウインドウピリオドを設定した上での感染性評価や適切な規格を利用した感染性評価の有無を含む) 等、選択基準及び適格性

(v) トレーサビリティ (記録の整備、保管の具体的方策)

その他、最終製品が生体由来組織以外の材料と複合化したものとなる場合は、その材料に関しても上記項目に留意し、それらの知見を明らかにすること。

また、組織から抽出・精製したタンパク質や多糖等を医療機器の原材料とする場合には以下の点についても留意すること。

(vi) 抗原性

(vii) 発熱性

#### エ) 製造方法

生体由来材料の場合、その採取対象 (自己、同種、あるいは異種) 及び部位等により考えられるリスクが異なるだけでなく、その特性も異なっているため、それぞれを考慮した適切な製造方法であることを示すこと。

工程の製造条件によって製品の使用目的、性能等が影響を受ける場合においては製造条件の記載を行うこと。

現時点で想定される具体的な記載項目例を以下に示すが、製品の特性に応じた記載項目の選択、追加が必要となることに留意すること。

- ・ 受け入れ検査
  - 各種記録の保管
  - 組織採取の工程の SOP の適切性
  - ドナー、献体の病歴、健康状態の確認方法
- ・ ロットの規定、構成、取り違い防止策
- ・ 製造に使用した薬品・添加剤成分の種類及び配合量等とその残留量及び影響
- ・ 製造工程における微生物学的モニタリング (細菌、真菌、ウイルス等)
- ・ ウイルス等、感染性物質の不活化/除去処理と、当該処理方法に関する妥当性及び評価 (組織構造が保持された状態でウイルス不活化/除去処理を行う場合は、組織深部におけるウイルス不活化/除去に関する評価を含む)
- ・ 保存方法 (滅菌容器・温度・湿度) と保存期間の明示

#### オ) 滅菌

無菌性保証水準(SAL)を担保するためのバリデーションを行う場合には、平成 26 年 12 月 18 日付け薬食監麻発 1218 第 4 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「滅菌バリデーション基準の制定について」等を参考にすること。

適用した滅菌処理による最終製品の物理的、化学的特性への影響を評価すること。

エチレンオキサイド滅菌を行う品目の場合は、滅菌後に残留するエチレンオキサイド及びエチレンクロロヒドリンに関する試験を実施すること。

- ③ 性能及び安全性評価においては、品目ごとの力学的負荷や期待する性能を考慮して必要な項目を設定し、当該項目に対する非臨床試験の成績等も踏まえて適切な規格値を設定すること。力学的負荷及び期待する性能の判断基準としては「製品の特性」、「適用部位」、「使用方法」を考慮し、製品の設計仕様に基づき適切な規格値を設定すること。なお、生体由来材料を用いる場合は、材料由来のバラツキを考慮した上で臨床上許容可能な規格値を設定することが望ましい。生体由来材料からなる医療機器、特に脱細胞化組織を利用した医療機器の場合には、当該組織内に残存する細胞の有無がその安全性（抗原性、感染性、発熱性）に影響することが考えられるが、従前の試験方法でその評価が困難な場合には、科学的根拠に基づいて、安全性を担保する上で適切な処理方法、あるいは必要に応じて適切な規格値を設定することを検討すること。

### (3) 非臨床試験

製品の有効性及び安全性を裏付ける試験等は、従来の医療機器に共通して求められる各種評価項目のほか、本評価指標が対象とする生体由来材料を使用した医療機器特有の項目について特に留意して実施する必要がある。なお、承認前例のない原材料を用いている場合や製造工程に新規性のある場合は、原則として当該原材料の物理的、化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性について、評価を実施する必要がある。特に、脱細胞化組織や羊膜等の組織を加工して使用する医療機器においては、生体本来の組織構造を兼備しているという、人工的に合成・製造する手法では成し得ないと考えられる特徴を有していることから、その適切な評価は重要である。

以下に、一般的に留意すべき点を示すが、補完可能な評価により省略できる場合

がある。

#### ① 物理的、化学的特性

当該製品の製造工程が原材料に対し、物理的、化学的特性に影響を与える場合は、その工程を経た最終製品についてその形状、構造、使用部位、目的に応じた適切な試験を選択してその影響を評価する必要がある。なお、本評価指標の対象は最終製品が自己組織に置換され生体内で分解・吸収されることを意図したものであるため、可能な限り、その分解・吸収挙動等について評価すること。

具体的には、以下のような評価が考えられる。

- ア) 化学構造、含有成分、pI、FT-IR 等の化学的特性に係る情報
- イ) 溶出物、分解生成物、分解特性
- ウ) 架橋処理を行っている場合には、架橋度、架橋材などの不純物の残量や生成される副産物の種類や特性等の情報
- エ) 外観、表面特性、気孔率、吸水性

特に、脱細胞化組織の場合には、個々の脱細胞化プロセス（界面活性剤による洗浄、凍結融解による細胞破壊、及び高張液/低張液処理等）によって、細胞成分の除去のみならず、組織構造を構成しているコラーゲン、エラスチン等の細胞外マトリックス成分の除去及び組織構造の変化を伴うものが多い。これらの変化が最終製品の物理的、化学的特性に影響を及ぼす場合もあるため、可能な場合には期待される特性を保持しているかについて、これらの点を留意した評価が必要である。

#### ② 生物学的安全性

平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発 0301 第 20 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」を参考に、JIS T0993-1 又は ISO 10993-1 に準拠して評価すること。

#### ③ 機械的安全性

対象とする医療機器の形状、構造、使用部位、目的に応じて、ワーストケースを設定し、以下に例示した項目についてその初期強度、分解・吸収に伴う経時的強度変化等を評価すること。なお、製品の特性に応じて評価項目を選択、追加する必要があることに留意すること。

- ア) 引張り強度、剛性等の生体力学的特性
- イ) 圧縮強度、剛性等の生体力学的特性
- ウ) 引き裂き強度 等

#### ④ 安定性及び耐久性

本評価指標が対象とする生体由来材料を原材料とする医療機器は、人工材料からなる医療機器と比較して、安定性や耐久性に劣っていることが想定されることから、それらを考慮して以下の点を評価すること。

ア) 力学的、生物学的及び形態学的に求められる条件を適切に規定すると共に、それらを評価して機器として求められる性能を担保できる有効期間を設定するとともに、その期間にあっては性能が維持できること。

イ) 無菌性が担保できること。

#### ⑤ 性能評価

本評価指標が対象とする生体由来材料を利用した医療機器の性能は、製品が、適用される組織に力学的、生物学的及び形態学的に適合することによって発揮されると考えられるため、力学的、生物学的及び形態学的に求められる条件を示すと共に、それらを評価して機器として求められる性能を有することを示すこと。その性能を発揮する原理において自己細胞の侵入が想定される場合は、細胞浸潤がどのくらいの期間で起こるのかを評価するための経時的データを示すこと。機器が定常化するまでの期間が判明していれば、その期間に応じた評価期間を設定することが望ましい。

#### ⑥ 動物試験

患者への力学的適合性、生物学的適合性又はその他の性能等の評価において動物試験(in vivo 試験)を実施する場合は、以下の点を参考に適切な評価を行うこと。

ア) 試験動物

- ・動物の種類とヒトへの外挿性(解剖学的、生理学的特徴等)
- ・動物への手技と臨床における手技との比較考察

イ) 試験プロトコル

- ・評価項目、評価基準、評価方法、評価期間及び評価者
- ・比較対象 (既存の治療に対する同等性、優位性の評価)
- ・計測データ(生理学的及び機械的データ等)
- ・例数の設定とその妥当性
- ・解析における統計学的手法の妥当性

ウ) 評価にあたって考慮すべき点

- ・治療状況(治療目標の達成度)
- ・品質、有効性及び安全性に影響を及ぼす細胞浸潤の程度、経過及びその細胞の種類
- ・組織構造変化

- ・力学的特性変化
- ・免疫学的反応の有無（異物反応や炎症等）
- ・適用部位における腫瘍形成の有無
- ・製品の性能に係る設計仕様の満足度及び改善点
- ・生体に対する有害事象の程度及び頻度
- ・動物実験で確認する項目に関わる機器不具合

#### （４）臨床試験

##### ① 治験の要否

対象となる医療機器の使用目的、性能、構造等が既存の医療機器と明らかに異なる場合については、原則として臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要である。また、医療機器の臨床的な有効性及び安全性が性能試験等の非臨床試験成績又は既存の文献等のみによって評価できる場合には臨床試験（治験）の実施を省略できる可能性がある。治験は、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成17年3月23日厚生労働省令第36号：医療機器GCP省令）を遵守して行う。

##### ② 試験デザイン

試験デザインは、治験機器の臨床的位置づけ、非臨床試験の成績及び試験の目的を踏まえて、適切に計画される必要がある。基本的には、既存治療等を対照としたランダム化比較試験が望ましいと思われるが、妥当なヒストリカルコントロールが既に存在する場合は、それとの比較が受け入れられる可能性がある。その際は、患者背景、時代背景その他を踏まえて、本邦での有効性及び安全性を評価するに当たって、比較が適切であるか判断できる必要があり、試験開始までに当該データを踏まえて試験の達成基準を適切に設定しておくことが必要である。また、自己組織化が想定される機器においては、適用部位によっては組織学的評価が困難であるため、画像解析や臨床学的（血液）データ等による適切な評価プロトコルを構築しておくこと。なお、治験機器として、同種組織、あるいは異種組織を使用する機器の場合は、治療対象、倫理性及び組織由来感染症のリスクを考慮して検討すること。

評価項目によっては、術者の習熟度、技量等により大きく影響を受けることが考えられる。個々の術者の習熟度のばらつき等による機器の評価への影響を防ぐため、推奨される手術手技を明示し、特殊な手技の場合には一定のトレーニングを経た術者により治験を行う等の配慮が必要であることにも留意すること。

##### ③ 症例数

臨床試験の目的や主要評価項目等を踏まえ、科学的根拠に基づき、当該医療機器

の有効性、安全性の評価に適切な症例数とする。希少疾病用医療機器等、適応疾患の症例自体が少ない等の事情がある場合には、事情を勘案して妥当な治験計画を立て、評価可能で実施可能な症例数を検討すること。なお、比較対照をおく場合にあっては、統計学的な根拠を基に症例数を設定する必要があることに留意すること。また、信頼できる海外データを承認申請の添付資料として使用できることがあるが、そのみで臨床評価を行うことができるかどうかについては十分に検討すること。これらを踏まえた症例数設定にあたっては、臨床試験に精通した統計学の専門家による評価を受けることが望ましい。

#### ④ 評価期間

適応疾患、治療を受けた時期の疾患進行度や特徴等に応じて適切な時期に評価を行うこと。

#### ⑤ 有効性評価

基本的には、治療直後の急性期成功率及び治療後一定期間経過後の治療効果が既存の機器と比較して優越性若しくは非劣性であることを示すが、機器の特徴によっては、この限りではなく、各機器のリスクベネフィットバランスを勘案した総合的な評価が望まれる。

生体由来材料製品の有効性評価において検討すべきと考えられる項目は、その適応等に応じて科学的に妥当な評価項目を適宜選択、検討する必要がある。従来 of 医療機器との比較が可能な場合には、従来 of 評価方法に準じた評価、指標を用いることが可能と考えられる。一方、従来 of 医療機器との比較が困難な場合には、科学的根拠を基にその妥当性等を示した上で、新たに有効性を評価するための方法、指標を用いる必要がある。評価項目の選択、検討にあたっては、必要に応じて医薬品医療機器総合機構の相談制度を利用することが推奨される。

#### ⑥ 安全性評価

治験機器の安全性は、開発コンセプトも踏まえて、適切な評価項目が設定される必要がある。機器の具合が悪くなる「不具合」のみではなく、「有害事象」も評価する必要がある。以下の事項に留意して治験の計画を立案すべきである。

##### ア) 有害事象

有害事象とは、「治験機器との因果関係の有無に関わらず、当該治験機器の使用時に、被験者、使用者その他の者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又は障害並びにその徴候（臨床検査値の異常を含む。）」をいう（ただし、被験者以外の者に生じたものについては、治験機器の使用による影響と疑われるものに限る）。対象となる手術内容によって発生する有害事象の内容

やその発生頻度は異なるが、発現頻度及び重篤度を評価し、発生した有害事象が機器固有の問題に起因するものであるか、術者の手技によるものであるか等の考察をする必要がある。

イ) 不具合

被験機器の不具合については、発現内容、頻度、重篤度等を評価する。不具合に対して講じられた安全対策等については、その妥当性も含めて説明する必要がある。

生体由来材料製品の安全性評価において検討すべきと考えられる項目の一例を以下に示す。なお、これらは現時点で想定される項目を示したものであり、その適応等に応じて科学的に妥当な評価項目を適宜選択、検討する必要があること。

- ・ 術後の発熱、出血、膿瘍形成の有無
- ・ 炎症(3ヶ月程度の観察期間)
- ・ 感染
- ・ 腫瘍形成
- ・ 再建後の破断
- ・ 画像、血液データ、臨床症状に基づく有害事象の有無 等

以上

## IV. 関連資料

1. 平成 15 年 5 月 20 日厚生労働省告示第 210 号「生物由来原料基準」（最終改正：平成 26 年 9 月 26 日厚生労働省告示第 375 号）
2. 平成 26 年 10 月 2 日付け薬食審査発 1002 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長、薬食機参発 1002 第 5 号厚生労働省大臣官房参事官通知「生物由来原料基準の運用について」
3. 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」及び別添 1
4. 平成 26 年 12 月 18 日付け薬食監麻発 1218 第 4 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「滅菌バリデーション基準の制定について」
5. 平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発 0301 第 20 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請等に必要となる生物学的安全性評価の基本的考え方について」（抜粋版）

# 生物由来原料基準

平成 15 年 5 月 20 日制定（厚生労働省告示第 210 号）  
 平成 16 年 3 月 30 日制定（厚生労働省告示第 157 号）  
 平成 16 年 7 月 5 日制定（厚生労働省告示第 262 号）  
 平成 17 年 3 月 31 日制定（厚生労働省告示第 177 号）  
 平成 19 年 9 月 28 日制定（厚生労働省告示第 310 号）  
 平成 21 年 7 月 1 日制定（厚生労働省告示第 343 号）  
 平成 26 年 9 月 26 日制定（厚生労働省告示第 375 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<sup>しょう</sup>分画製剤総則

### 第 3 ヒト由来原料総則

#### 1 ヒト細胞組織原料基準

#### 2 ヒト尿由来原料基準

### 第 4 動物由来原料総則

#### 1 反芻動物由来原料基準<sup>ちゅう</sup>

#### 2 動物細胞組織原料基準

#### 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、医療機器及び再生医療等製品（以下「医薬品等」という。）に使用されるヒトその他の生物（植物を除く。）に由来する原料等（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等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い、「原料等」とは、原料若しくは材料又はそれらの原材料をいう。
- 4 「原血漿<sup>しょう</sup>」とは、必要に応じ、原料等から適当な方法を用いて分離された血漿<sup>しょう</sup>であり、血漿<sup>しょう</sup>分画製剤を製造するための一群の個々の分離血漿<sup>しょう</sup>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、医薬品等の原料等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、医薬品等の原料等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医薬品等の原料等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、製造販売の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。
- 10 製造販売の承認を受けた医薬品等が、他の医薬品等の原料等として適切に用いられている場合には、当該製造販売の承認を受けた医薬品等については本基準に適合した原料等とみなす。

## 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料等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細菌、真菌、ウイルス等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、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を用いて行うもの。
  - イ 血液成分採血

血漿、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料等は、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) 輸血用血液製剤の原料等を保存する場合は、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料等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料等として用いてはならない。

(6) 輸血用血液製剤の原料等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料等として用いてはならない。

(7) 輸血用血液製剤の原料等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料等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、血漿分画製剤の原料等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細菌、真菌、ウイルス等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、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) 血漿分画製剤の原料等は、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) 血漿分画製剤の原料等を保存する場合は、(3)アに該当する原料等については凍結を避けて10°C以下の温度で保存し、(3)イ又はウに該当する原料等については、10°C以下の温度で保存しなければならない。
- (5) 血漿分画製剤の原料等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、原料等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、その原血漿の原料等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) 血漿分画製剤の原料等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 原料等を採取した採血所名
  - イ 原料等を採取した年月日
  - 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 原料等を採取する作業及び原血漿を製造する作業の経過
  - カ 原料等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

## ヒト細胞組織原料基準

### (生物由来原料基準 第3「ヒト由来原料総則」の1)

- (1) 医薬品等（血液製剤を除く。）を構成する原料等として用いるヒトに由来する細胞又は組織（以下「ヒト細胞組織原料等」という。）については、採取にあたって必要な衛生管理を行うため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) ヒト細胞組織原料等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 ヒト細胞組織原料等を採取する過程において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 採取されたヒト細胞組織原料等について、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、ヒト細胞組織原料等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。ただし、医薬品等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 ヒト細胞組織原料等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適切な時期に行われている等ウィンドウピリオドを勘案した検査又は管理がなされていること。
  - エ アからウまでの事項のほか、必要な疾病等について、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。
- (4) ヒト細胞組織原料等の採取を行う者は、当該ヒト細胞組織原料等が、次に掲げる要件を満たすことを確認し、医薬品等に用いることが適切であることを確認しなければならない。
- ア 死亡した者からヒト細胞組織原料等を採取する場合にあっては、礼意を失わないように注意し、遺族に対して、ヒト細胞組織原料等の用途その他ヒト細胞組織原料等の採取に関し必要な事項について、できる限り平易な表現を用い、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得ていること。
  - イ ヒト細胞組織原料等の提供を受ける際に、ドナーに対し、次に掲げる事項について、できる限り平易な表現を用い、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得ていること。
    - (ア) ヒト細胞組織原料等の用途
    - (イ) ヒト細胞組織原料等の提供により予期される危険及び不利益
    - (ウ) ドナーとなることは任意であること
    - (エ) 同意の撤回に関する事項
    - (オ) ヒト細胞組織原料等の提供をしないこと又はヒト細胞組織原料等の提供に係る同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けないこと
    - (カ) ヒト細胞組織原料等の提供に係る費用に関する事項
    - (キ) ヒト細胞組織原料等の提供による健康被害に対する補償に関する事項
    - (ク) ドナーの個人情報の保護に関する事項
    - (ケ) ヒト細胞組織原料等を用いる医薬品等に係る特許権、著作権その他の財産権又は経済的利益の帰属に関する事項

- (コ) その他ヒト細胞組織原料等を用いる医薬品等の内容に応じ必要な事項
- ウ ヒト細胞組織原料等の提供を受ける際に、ドナーの代諾者の同意を得る場合にあっては、当該代諾者に対し、次に掲げる事項について、できる限り平易な表現を用い、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得ていること。
  - (ア) ヒト細胞組織原料等の用途
  - (イ) ヒト細胞組織原料等の提供により予期される危険及び不利益
  - (ウ) 代諾者となることは任意であること
  - (エ) 代諾者の同意の撤回に関する事項
  - (オ) 代諾者の同意を行わないこと又は代諾者の同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けないこと
  - (カ) ヒト細胞組織原料等の提供に係る費用に関する事項
  - (キ) ヒト細胞組織原料等の提供による健康被害に対する補償に関する事項
  - (ク) ドナー及び代諾者の個人情報の保護に関する事項
  - (ケ) ヒト細胞組織原料等を用いる医薬品等に係る特許権、著作権その他の財産権又は経済的利益の帰属に関する事項
  - (コ) その他ヒト細胞組織原料等を用いる医薬品等の内容に応じ必要な事項
- エ ヒト細胞組織原料等の提供を受ける際に、代諾者の同意を得た場合には、代諾者の同意に関する記録及び代諾者とヒト細胞組織原料等を提供する者との関係についての記録が作成されていること。
- オ ドナーが、ヒト細胞組織原料等を医薬品等に用いることについて同意した場合であって、当該ヒト細胞組織原料等に培養その他の加工が行われるまでの間について、当該者が同意を撤回することができる機会が確保されていること。
- カ ヒトの受精胚<sup>はい</sup>の提供を受ける場合にあっては、ヒト細胞組織原料等の提供に係る同意があった後、少なくとも三十日間はヒトの胚性幹細胞<sup>はい</sup>の樹立に供することなく医療機関において当該ヒト細胞組織原料等を保管し、ドナーに対し、当該者が同意を撤回することができる機会が確保されていること。
- キ ヒトの受精胚<sup>はい</sup>の提供を受ける場合にあっては、次に掲げる要件を満たしたものであること
  - (ア) 生殖補助医療に用いる目的で作成された受精胚<sup>はい</sup>であって、当面当該目的に用いる予定がないもののうち、当該受精胚<sup>はい</sup>を滅失させることについてドナーの意思が確認できたものであること
  - (イ) 凍結保管がされているものであること
  - (ウ) 凍結保管がされている期間を除き、受精後十四日以内のものであること
  - (エ) その他人の胚性幹細胞<sup>はい</sup>の樹立の適正な実施のために必要な手続を経たものであること
- ク ヒト細胞組織原料等の提供が無償で行われたこと。ただし、ヒト細胞組織原料等の

- 提供に際し発生した交通費その他の実費に相当するものについてはこの限りでない。
- ケ ヒト細胞組織原料等の採取を行う場合にあっては、ヒト細胞組織原料等の採取を優先し、医学的処置、手術及びその他の治療の方針を変更することにより採取されたヒト細胞組織原料等でないこと。
- (5) ヒト細胞組織原料等についての、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 ヒト細胞組織原料等を採取した施設
- イ ヒト細胞組織原料等を採取した年月日
- 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 ヒト細胞組織原料等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、医薬品等の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

## ヒト尿由来原料基準

### (生物由来原料基準 第3「ヒト由来原料総則」の2)

- (1) 医薬品等の原料等として用いるヒトの尿又はプール尿（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をいう。以下同じ。）（以下「ヒト尿」という。）については、ヒト細胞組織原料基準（4）クの規定を準用する。
- (2) ヒト尿については、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、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) プール尿については、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料等として用いる場合は、この限りではない。
- (4) ヒト尿については、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ていることが確認されていなければならない。ただし、当該処理を行わない合理的な理由がある場合であって、その旨が、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、この限りでない。

- (5) ヒト尿についての、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 ヒト尿を作製した機関名

イ ヒト尿を作製した年月日

ウ ヒト尿の検査等の結果

エ ヒト尿を作製する作業の工程

オ ヒト尿のロットの番号

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

## ヒト由来原料基準

### (生物由来原料基準 第3「ヒト由来原料総則」の3)

- (1) 医薬品等（血液製剤を除く。）の原料等として用いるヒトに由来するもの（ヒト細胞組織原料等、ヒト尿及び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「ヒト由来原料等」という。）の由来となる細胞又は組織（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。）については、適切な段階において、ウイルス試験を行わなければならない。この試験において、外来性ウイルスが検出された場合には、原則として、当該ヒト由来原料等を医薬品等を製造するために用いてはならない。ただし、ヒトに由来するセルバンクによる原料等であって、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、原料等として用いることについて当該試験により確認される妥当性と同等以上の妥当性を有することが確認され、その旨が、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、この限りでない。
- (2) ヒトの血液に由来するヒト由来原料等の提供者は、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、かつ、ヒト由来原料等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。
- (3) ヒト由来原料等について、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。ただし、当該処理を行わない合理的な理由がある場合であって、その旨が、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、この限りでない。
- (4) ヒト由来原料等についての、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 ヒト由来原料等を作製した機関名

- イ ヒト由来原料等を作製した年月日
- ウ ヒト由来原料等の検査等の結果
- エ ヒト由来原料等のロットの番号
- オ アからエ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

## <sup>すう</sup>反芻動物由来原料基準

### (生物由来原料基準 第4「動物由来原料総則」の1)

- (1) 医薬品等の原料等として用いる反芻動物<sup>すう</sup>に由来するもの（高温及びアルカリ処理により製する原料等その他の適切な処理により製するものを除く。以下「反芻動物由来原料等」という。）については、次に掲げる部位を用いてはならない。

- ア 下垂体
- イ 胸腺
- ウ 硬膜
- エ 三叉<sup>き</sup>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<sup>ひ</sup>臓
- ソ 副<sup>じふん</sup>腎
- タ 扁桃<sup>へん</sup>
- チ 眼
- ツ リンパ節

- (2) 反芻動物由来原料等の原産国は、国際獣疫事務局において、当該国における牛海綿状脳症の病原体の伝播のリスクが無視できることとされた国及び次に掲げる国でなければならない。ただし、羊毛、乳、骨及び皮由来ゼラチン（コラーゲンを含む。）（以下「低リスク原料等」という。）並びにカナダを原産国とする反芻動物由来原料等（以下「カナダ産原料」という。）を使用して細胞培養により製造される注射剤（セルバンクにの

みカナダ産原料を使用しているものに限る。) その他これに準ずるもの、カナダ産原料を使用して製造されるワクチン(経口ワクチンに限る。)、カナダ産原料を使用して微生物培養により製造される注射剤(種培養にのみカナダ産原料を使用しているものに限る。)若しくは経口剤その他これに準ずるもの又はカナダ産原料を使用して製造される外用剤については、この限りでない。

ア エルサルバドル

イ ケニア

ウ コスタリカ

エ スワジランド

オ ナイジェリア

カ ナミビア

キ ニカラグア

ク ニューカレドニア

ケ パキスタン

コ バヌアツ

サ ボツワナ

シ モーリシャス

- (3) 反芻動物由来原料等(低リスク原料等を除く。)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 反芻動物由来原料等を作製した年月日

ウ 反芻動物由来原料等の由来となる反芻動物の飼育又はと畜の状況

エ 反芻動物由来原料等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 反芻動物由来原料等のロットの番号

- (4) 医薬品、医療部外品、医療機器及び再生医療等製品については、治療上の効果が反芻動物由来原料等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、(1)又は(2)に適合しない反芻動物由来原料等をやむを得ず使用する場合は、その妥当性について、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。
- (5) 化粧品については、(2)に適合しない反芻動物由来原料等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。

## 動物細胞組織原料基準

### (生物由来原料基準 第4「動物由来原料総則」の2)

- (1) 医薬品等を構成する原料等として用いる動物に由来する細胞及び組織（以下「動物細胞組織原料等」という。）については、採取にあたって必要な衛生管理を行うため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) 動物細胞組織原料等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。
- (3) 動物細胞組織原料等のドナー動物は、動物細胞組織原料等を提供するに十分な適格性を有することが確認されなければならない。ただし、医薬品等の材料の由来となるものであって、使用実績があり、特性解析された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ものを除く。
- (4) 動物細胞組織原料等の使用については、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項が行われていることを確認しなければならない。
- (5) 動物細胞組織原料等についての、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。ただし、医薬品等の材料の由来となるものであって、使用実績があり、特性解析された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ものを除く。
  - ア 動物細胞組織原料等を採取した施設
  - イ 動物細胞組織原料等を採取した年月日
  - 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 動物細胞組織原料等を採取する作業の過程
  - オ 動物細胞組織原料等のロットの番号
  - 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

## 動物由来原料基準

### (生物由来原料基準 第4「動物由来原料総則」の3)

- (1) 医薬品等の原料等として用いる動物に由来するもの（動物細胞組織原料等及び細菌、真菌、ウイルス等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するものを除く。以下「動物由来原料等」という。）については、健康な動物に由来する場合を除き、無菌性の担保、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項が行われていることを確認しなければならない。
- (2) 動物に由来する特性解析された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、適切な段階において、ウイルス試験を行わなければならない。この試験において、外来性ウイルスが検出された場合には、原則として、医薬品等を製造するために用いてはならない。ただし、セルバンクによる原料等であって、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、原料等として用いることについて当該試験により確認される妥当性と同等以上の妥当性を有することが確認され、その旨が、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つては、この限りでない。

- (3) 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、(2)及び動物細胞組織原料基準(3)の規定を準用する。
- (4) 動物由来原料等について、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。ただし、当該処理を行わない合理的な理由がある場合であつて、その旨が、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、この限りでない。
- (5) 動物由来原料等についての、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。ただし、医薬品等の材料の由来となるものであつて、使用実績があり、特性解析された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ものを除く。
  - ア 動物由来原料等を作製した機関名
  - イ 動物由来原料等を作製した年月日
  - ウ 動物由来原料等の検査等の結果
  - エ 動物由来原料等のロットの番号
- (6) 生物由来製品に指定された製品以外の医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器については、(2)から(4)までの規定を適用しないものとする。

薬食審査発 1002 第 1 号  
薬食機参発 1002 第 5 号  
平成 26 年 10 月 2 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長  
（ 公 印 省 略 ）

厚生労働省大臣官房参事官  
（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）  
（ 公 印 省 略 ）

#### 生物由来原料基準の運用について

生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）については、薬事法等の一部を改正する法律（平成 25 年法律第 84 号）において、再生医療等製品の安全性を確保しつつ迅速に実用化するための制度が創設されたことを踏まえ、医薬品、医療機器医、再生医療等製品等に用いるヒト又は動物に由来する原料が満たすべき基準について、最新の科学的知見に照らしてそのあり方を検討し、「生物由来原料基準の一部を改正する件」（平成 26 年厚生労働省告示第 375 号）により改正することとしたところである。

今般、改正後の生物由来原料基準について、その運用について別紙のとおり定めたので、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。

なお、この通知は、平成 26 年 11 月 25 日から適用することとし、「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確保に係る一部変更承認申請の取扱いについて」（平成 13 年 7 月 10 日医薬審発第 1046 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、医療用具等の品質及び安全性確保のための一部変更承認申請に係るウイルス確認等の取扱いについて」（平成 13 年 11 月 26 日医薬審発第 1552 号）、「薬事法施行規則の一部改正等に伴う事務取扱い等について」（平成 15 年 5 月 20 日医薬審発第 0520001 号・医薬安発 0520001 号・医薬監麻発第 0520001 号・医薬血発 0520001 号）、「生物由来原料基準に規定する原材料の取扱いについて」（平成 21 年 3 月 27 日付け審査管

理課事務連絡)、「ブラジル産のウシ等由来物を原材料として製造される医薬品、医療機器等の自主点検について」(平成24年12月11日付け薬食発1211第8号)及び「ブラジル産のウシ等由来物を原材料として製造される医薬品、医療機器等の自主点検についてのQ&Aについて」(平成24年12月27日付け審査管理課事務連絡)については、その日をもって廃止する。

## 生物由来原料基準の運用について

### 1 第1通則関係

- (1) 生物由来原料基準に規定する「原材料」とは、具体的にはヒト又は動物から採取された組織、体液若しくは組織等の抽出物又はそのプールしたものをいい、それらを出発原材料として医薬品、医療機器、再生医療等製品等の製造に用いる原料又は材料を製するものをいうこと。
- (2) 原料又は材料の製造工程に用いられる原材料のうち、次に掲げる例又はそれに準ずるものは、医薬品等の原料等と同様に取扱うことが妥当とまでは言えないこと等から当該基準に規定されている原材料には該当しないこと。
  - 例1：細胞培養工程の培地成分として使用されるヒトインスリン（遺伝子組換え）を産生する細胞（大腸菌等）のセルバンクの構築にのみ用いられた原材料
  - 例2：細胞培養工程の培地成分として使用されるヒトインスリン（遺伝子組換え）の製造工程において、部分分解に使用される菌由来成分（ペプチダーゼ）の製造に使用された原材料
  - 例3：抗体医薬品等の精製工程に使用されているプロテインAアフィニティークロマトグラフィー担体を構成するプロテインA（菌由来）を精製するために使用された人免疫グロブリンG
  - 例4：遺伝子組換え医薬品のマスターセルバンク樹立過程で種細胞の選択培地に使用された原材料
  - 例5：病原体に関する十分な特性解析及び病原体による汚染の否定がされた医薬品等の製造に用いるマスターセルバンク又はマスターシードであって、その樹立過程で使用された原材料。ただし、基準に規定される原材料への該当性が承認審査において確認されたものに限る。
- (3) 通則10の「適切に用いられている場合」とは、例えば、医薬品等の原料等として用いる場合に、投与される量として、承認された用法・用量を大幅に超えるような使用の方法をしないことをいうこと。
- (4) 通則10の適用に際して、既承認医薬品等であっても、製品のリスクベネフィットを勘案して生物由来原料基準に適合しない原料等の使用が認められている医薬品等を、他の医薬品等の原料等として使用する場合は、使用する製品について新たにリスクベネフィットの評価を行い原料等としての使用の可否を判断する必要があること。

### 2 第2血液製剤総則関係

(1) 血液に由来する成分を医薬品等（血液製剤を除く。）の製造工程において添加剤、培地等として用いる場合は、ヒト由来原料基準が適用されるものであること。

### 3 第3ヒト由来原料総則1ヒト細胞組織原料基準関係

(1) 「ヒト細胞組織原料等」は、医薬品等を構成する細胞及び組織の原料等であって、ヒトに由来するものとして定義したこと。また、当該原料等には、iPS（様）細胞由来細胞など、当該細胞及び組織が、分化や遺伝子操作等の加工を受けたものである場合は、当該加工を受ける前の細胞及び組織を含むものであること。

(2) ヒト細胞組織原料基準(2)イの「必要に応じて」とは、自己由来のヒト細胞組織原料等は、原則として不要とするものであること。ただし、自己由来のヒト細胞組織原料等であっても、製品の培養工程においてウイルスの増殖等の懸念がある場合には、製品の安全性の確保のために採取段階等の適切な時期においてウイルス感染を確認する必要があること。

(3) ヒト細胞組織原料基準(3)ア「細菌、真菌、ウイルス等の感染が否定されていること」については、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うことができない製品にあっては、ドナーの適格性の確認に加え、製造工程での無菌性の担保、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項が行われていることを確認すること。

(4) ヒト細胞組織原料基準(3)ウの「再検査」については、ヒト細胞組織原料等として臍帯血の提供を受ける場合であって、当該臍帯血の供給方法が、移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律（平成24年法律第90号）第32条の規定に基づき厚生労働省令で定める基準に適合する場合及び臍帯血以外の細胞において当該基準と同等の管理ができていない場合においては必ずしも再検査を必要としないこと。

(5) ヒト細胞組織原料基準(3)エの「必要な疾病等」とは、次に掲げるものが含まれるものであること。

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

エ 重篤な代謝及び内分泌疾患

オ 膠原病及び血液疾患

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認知症

(6) ヒト細胞組織原料基準(4)イのドナーの同意については、既に提供を受け

たヒト細胞組織原料等について、採取の際に行った説明とは別に、製造販売業者等が医薬品等の原料等として提供を受ける際に再度説明をし、同意を得る場合についても、適用されるものであること。ただし、ヒト胚性幹細胞については、別途規定される指針に従うこと。

(7) ヒト細胞組織原料基準(4)ウのドナーの代諾者の同意を得る場合は、次に掲げる要件を満たしていることが望ましいこと。

ア ドナー本人が説明を受け同意を与えることが困難であること又は単独で完全な同意を与える能力を欠いていること

イ 当該ドナーからのヒト細胞組織原料等の採取が医薬品等の品質、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

ウ 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ること

エ ヒト細胞組織原料等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

オ 採取を行う施設の倫理委員会等において、当該ドナーからのヒト細胞組織原料等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

(8) ドナーの個人情報の匿名化の方法等の取扱いについては、別途定める指針等に従うこととするが、連結可能とすることが望ましいこと。

(9) ヒト細胞組織原料基準(5)エの「ヒト細胞組織原料等を採取する作業」とは、ヒト細胞組織原料基準(2)アに示す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講じた措置等を指すこと。

(10) ヒト細胞組織原料基準(5)オの「倫理委員会等の審議結果」については、倫理委員会等における審議を行った場合に、該当するものであること。

#### 4 第3ヒト由来原料総則3ヒト由来原料基準関係

(1) ヒト由来原料等には、たん白質、ホルモン、核酸等の細胞由来抽出物を含むこと。また、ヒト由来原料基準(1)の「ヒトに由来するものの由来となる細胞又は組織」には、上記2の(1)に該当する成分の由来となるヒト血液等も含むこと。さらに、ヒトの毛髪を原材料とするアミノ酸については、細菌、真菌、ウイルス等の不活化の観点からみて過酷な精製工程を経ていると考えられることから、ヒト由来原料基準が適用されるものではないこと。

(2) ヒト由来原料基準(1)の「適切な段階」とは、未加工又は未精製バルク(ヒト血液にあつては採血時等)の段階、セルバンクを構築するものにあつて

はセルバンクの段階を含むものであること。ただし、原料等又は製品の製造の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の確に行えることとなる場合には、この限りではないこと。

- (3) ヒト由来原料基準(1)のウイルス試験の実施にあたっては、少なくともB型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス及びヒト免疫不全ウイルスに対する核酸増幅検査を行わなければならないものであること。また、ヒト血液由来成分を用いる場合にあっては、血液製剤総則を参考に、少なくともB型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス及びヒト免疫不全ウイルスに対する血清学的検査及び核酸増幅検査を行わなければならないものであること。
- (4) ヒト由来原料基準(3)については、ヒト由来原料等は、原則として、細胞・組織ではなく、病原体の不活化又は除去に係る工程を実施可能であると考えられるため、原則として、実施するべきものとしたもの。ただし、「当該処理を行わない合理的な理由がある場合」として、自己由来のヒト細胞組織原料等の培養工程に用いるヒト自己血清等については、必ずしも不活化又は除去工程を実施する必要はないこと。なお、この場合であっても、製品の製造工程のいずれかの段階で病原体の不活化又は除去を行い、又は病原体感染、培養工程における増殖等に関するリスクを適切に管理すること。
- (5) ヒト由来原料基準(3)の不活化又は除去する処理の工程の評価にあたってはICH-Q5Aを参考にすること。
- (6) ヒト由来原料基準(4)ウの「ヒト由来原料等の検査等」とは、ヒト由来原料基準(1)及び(2)に示す検査等を指す。

## 5 第4動物由来原料総則1反芻動物由来原料基準

- (1) 反芻動物由来原料基準(1)の「反芻動物」とは、ウシ、ヒツジ、ヤギ、水牛、シカ、カモシカ等をいう。
- (2) 反芻動物由来原料基準(1)の「高温及びアルカリ処理により製する原料等その他の適切な処理により製するもの」には、次に掲げるものが含まれること。
  - ア 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等であって別添2に掲げるもの（ただし、牛脂、牛脂硬化油、コハク化ゼラチン、コハク酸ゼラチン、ゼラチン、ゼラチン加水分解物、ハードファット、ヨークレシチン、脂肪酸（牛脂由来）、水素添加卵黄レシチン、精製卵黄レシチン及び卵黄レシチンを除く。）
  - イ 骨炭
  - ウ 原料等の製造工程での希釈率や精製工程におけるプリオンの低減率のシミュレーションに基づき算出した、原料等に混入する可能性のあるプ

リオンのクリアランス値から、製品の安全性が確保されていると評価できるもの

エ 次に掲げる方法又はこれと同等の方法により処理されたもの

- ① 加圧下で、200℃以上最低 20 分間のエステル交換反応又は加水分解を行うもの
- ② 12mol/L 水酸化ナトリウムを用いて、次の工程を行うもの
  - ・ バッチプロセスとして、95℃で3時間以上の工程
  - ・ 継続プロセスとして、加圧下 140℃以上8分以上、又はそれと同等の工程
- ③ 高圧蒸気滅菌、化学的方法（耐熱性のもの）として、次に掲げる方法のいずれか
  - ・ 1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液中で 121℃30 分間の高圧蒸気滅菌後、洗浄、水洗し、通常滅菌
  - ・ 水酸化ナトリウム溶液又は次亜塩素酸ナトリウム溶液（有効塩素濃度 2%）中で1時間の処理を行い、121℃1 時間の高圧蒸気滅菌後、洗浄し、通常滅菌
  - ・ 水酸化ナトリウム溶液又は次亜塩素酸ナトリウム溶液中で1時間の処理を行い、水洗し、121℃（重量加圧脱気式高圧蒸気滅菌器の場合）又は 134℃（真空脱気式高圧蒸気滅菌器の場合）1 時間高圧蒸気滅菌後、洗浄し、通常滅菌
  - ・ 水酸化ナトリウム溶液中、大気圧下で 10 分間煮沸処理後、洗浄、水洗し、通常滅菌
  - ・ 次亜塩素酸ナトリウム溶液（こちらを優先）又は水酸化ナトリウム溶液中、室温で1時間処理後、洗浄、水洗し、通常滅菌
  - ・ 134℃18 分間の高圧蒸気滅菌（脳組織が表面に焦げ付いているような場合は、感染性の大部分は消失しているが、完全では無いことに留意すること）
- ④ 化学的方法（非耐熱性のもの）として、次に掲げる方法
  - ・ 2 mol/L 水酸化ナトリウム又は次亜塩素酸ナトリウム原液をかけて、1 時間放置後、水洗い
- ⑤ 乾燥物に対する高圧蒸気殺菌及び化学的方法として、次に掲げる方法のいずれか
  - ・ 水酸化ナトリウム溶液又は次亜塩素酸ナトリウム溶液中で処理後、真空脱気式高圧蒸気滅菌器で 121℃以上1 時間高圧蒸気滅菌（水酸化ナトリウム又は次亜塩素酸ナトリウムに抵抗性のある小さい乾燥物）
  - ・ 真空脱気式高圧蒸気滅菌器で 134℃1 時間の高圧蒸気滅菌（水酸化ナ

トリウム又は次亜塩素酸ナトリウムに抵抗性のない嵩高い又はあらゆる大きさの乾燥物の場合)

※ ①及び②については、「人用及び動物用医薬品を介した伝達性海面状脳症の伝播リスクを最小限とするためのガイダンス」(2001年5月欧州医薬品庁発行)、③から⑤までについては、「WHO Infection Control Guidelines For Transmissible Spongiform Encephalopathies, Report of a WHO Consultation (2000.3) AnnexⅢ」から引用したもの。

(3) 反芻動物由来原料等の由来となるウシの月齢等の制限については原産国ごとに次に留意することが望ましいこと。

① 日本を原産国とするウシ原材料の採取にあつては、厚生労働省関係牛海綿状脳症対策特別措置法施行規則(平成14年厚生労働省令第89号)及びと畜場法施行規則(昭和28年厚生省令第44号)

② 米国を原産国とするウシ原材料の採取にあつては、「米国から輸入される牛肉等の取扱いについて」(平成25年2月1日付け食安監発0201第3号厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課長通知)

③ オランダを原産国とするウシ原材料の採取にあつては、「オランダから輸入される牛肉等の取扱いについて」(平成25年2月1日付け食安監発0201第6号厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課長通知)

(4) 反芻動物原料基準(2)の「国際獣疫事務局において、当該国における牛海綿状脳症の病原体の伝播のリスクが無視できることとされた国」は、現時点においては、次に掲げる国であること。

認定公表日	国
2007年5月25日	オーストラリア、アルゼンチン、ニュージーランド、シンガポール、ウルグアイ
2008年5月30日	フィンランド、アイスランド、ノルウェー、スウェーデン、パラグアイ
2009年5月29日	チリ
2010年5月26日	インド、ペルー
2011年5月27日	デンマーク、パナマ
2012年5月25日	オーストリア、ベルギー、ブラジル、コロンビア
2013年5月29日	イスラエル、イタリア、日本、オランダ、スロベニア、米国
2014年5月30日	ブルガリア、クロアチア、エストニア、ハンガリー、ラトビア、ルクセンブルク、マルタ、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、韓国、中国(香港及びマカオを除く)

なお、ここに掲げる国については、国際獣疫事務局のウェブサイト

( <http://www.oie.int/animal-health-in-the-world/official-disease-status/bse/list-of-bse-risk-status/>) 等により、適時更新するものであること。

- (5) 今後、国際獣疫事務局において、新たに「無視できるBSEリスク」の国が認定された場合、本基準において使用可能な原産国として扱うことができる時点は、本通知の改正の有無にかかわらず、原則として、その認定の可否が検討された国際獣疫事務局総会の結果が公表された日とすること。なお、当該国の反芻動物由来原料等について、使用可能となるのは、既に(3)に掲げられている国を含め、上記の日以降に採取されたものであることに留意すること。
- (6) 反芻動物由来原料基準(2)の「羊毛」及び「乳」には、それぞれ羊毛由来の原料等及び乳由来の原料等を含むこと。
- (7) 反芻動物由来原料基準(3)ウ及びエの「反芻動物の飼育又はと畜の状況」及び「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」については、原産国の法令等において当該事項が規制されているのであればその法令等の該当箇所の引用と遵守の宣言をもって記録に替えることは可能であること。
- (8) 反芻動物由来原料基準(4)の「その他必要な場合」とは、原料等の入手先が限定されている場合を含むものであること。

#### 6 第4動物由来原料総則2動物細胞組織原料基準

- (1) 動物細胞組織原料等には、生体弁、心膜パッチに用いる動物由来の細胞又は組織を含むものであること。
- (2) 動物細胞組織原料基準(3)の「十分な適格性」とは、次のいずれにも該当するものであること。
  - 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) 動物細胞組織原料基準(3)のただし書中「材料」とは、フィーダー細胞など、医薬品等の有効成分や主たる構成細胞として用いられるものではなく、製造段階でのみ用いられ、最終製品では工程由来不純物として残留する程度のものなどをいうこと。
- (4) 動物細胞組織原料基準(3)のただし書中「使用実績」とは、薬事承認を受けた医薬品等における使用や、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」(平成 25 年法律第 85 号)に基づく再生医療等での使用実績を含むものであること。
- (5) 動物細胞組織原料基準(4)については、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こと。それ以外の場合にあっては、無菌性の担保及びウイルス感染リスクの検証を行わなければならないこと。
- (6) 動物細胞組織原料基準(4)の「ウイルス感染リスクの検証」について、動物の生きた細胞又は組織を用いる場合にあっては、「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」(平成 14 年 7 月 9 日医政研発第 0709001 号)及び「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)を参照すること。
- (7) 動物細胞組織原料基準(4)の「ウイルス感染リスクの検証」については、別添 1 の例示を参考とし、対象となる成分の特性に応じて例示の条件又はそれ以上の過酷な条件によるウイルス不活化に係る加熱処理が、製造工程中の適切な時点で実施されている場合には、必要ないこと。
- (8) 動物細胞組織原料基準(5)ウの「ドナー動物の受入れの状況」の記録とは、飼育施設及びと畜する施設における受入れ時に設定している上記(2)ウの措置内容とその実施記録を指すこと。

## 7 第 4 動物由来原料総則 3 動物由来原料基準

- (1) 動物由来原料基準(1)の「科学的に公知のもの」とは、半合成及び高度精製がなされた動物由来原料等であって、細菌、真菌、ウイルス等の不活化の観点からみて過酷な精製工程を経ていると考えられる別添 2 に示した動物由来原料等の他、ほ乳類、鳥類、は虫類、両生類以外の動物を基原とした原材料から製する動物由来原料等であること。ただし、プリオン伝播のリスクについては、単に化学処理等によっても消滅しない可能性が否定で

きないものであり、動物由来原料基準の適応となっていない別添2の動物由来原料等であっても、上記5(2)に掲げられていない反芻動物由来原料等については反芻動物由来原料基準が適用されるべきであること。

(2) 動物由来原料基準(1)の「健康な動物」とは、第十六改正日本薬局方参考情報 18. 日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件 4 の 4.1 に規定するものであり、「食用基準」を満たしているとは、次のいずれかを満たしている又はその同等であることをいうものであること。

① 「と畜場法」(昭和 28 年法律第 114 号) 第 14 条に規定する検査を受けたもの

② 「食鳥処理の事業の規則及び食鳥検査に関する法律」(平成 2 年法律第 70 号) 第 15 条に規定する検査を受けたもの

③ 「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令」(昭和 26 年厚生省令第 52 号) 第 3 条の基準に適合するもの

④ 外国において、食用に供すること等に関する認証を受けているもの

(3) (2)に加えて、「健康な動物」が確認できない野生動物にあつては、Codex(FAO/WHO 合同食品規格計画)が発行した「Recommended International Code of Hygienic Practice for Game CAC/RCP 29-1983. Rev.1(1993)」に規定する以下の要件を満たすものであること。なお、野生動物由来の原料等については、食品、添加物等の規格基準(平成 5 年 3 月 17 日衛乳第 54 号厚生省生活衛生局乳肉衛生課長通知等)を参考に耐熱性菌の検体検査を行うことが望ましいこと。

① 動物のと殺及び原料等の部位の採取に当たっては、原料等の部位が汚染されないように適切な方法をとること。

② 動物のと殺に当たっては、確実に即死する方法を選ぶこと。

③ 動物の捕獲に当たっては、捕獲禁止区域では行わないこと。

(4) 動物由来原料基準(1)の「無菌性の担保、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項」とは、当該動物由来原料等が十分に特性解析されたセルバンクを出発基材としない場合においては、無菌性の担保、ウイルス感染リスクの検証を工程の適切な段階(原料等又は製品の工程を含む。)において実施するとともに、動物の原産地及び使用部位の確認並びに原材料として細胞又は組織が使用される場合にあつてはその入手方法の確認が行われていることを指すこと。

(5) 動物由来原料基準(2)の「適切な段階」とは、セルバンク又はシードロットを構築するものにあつてはセルバンク又はシードロット、未加工又は未精製バルクの段階、また、原料等又は製品の製造の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の確に行えることとなる場合

を含むものであること。

- (6) 動物由来原料基準(3)の「当該処理を行わない合理的な理由がある場合」とは、例えば現在の知見では不活化又は除去処理により原料等として目的とする特性が失われ、他の原料等への変更ができないこと等であること。なお、その場合にあつては由来する動物が健康であることを確認した上で、無菌性の担保、ウイルス感染リスクの検証を工程の適切な時点において実施するとともに、動物の原産地及び使用部位の確認並びに原材料として細胞又は組織が使用される場合にあつてはその入手方法の確認が行われていること。

## 8 その他

- (1) 承認書等において、「生物学的製剤基準血液製剤総則」と記載されているものは、生物由来原料基準血液製剤総則の該当する記載とみなすこと。
- (2) 反芻動物由来原料等の品質及び安全確保に関して、承認書において、「平成12年12月12日医薬発第1226号医薬安全局長通知」及び「平成13年10月2日医薬発第1069号医薬局長通知」と記載されているものについては、反芻動物由来原料基準の該当する記載とみなすこと。
- (3) 記録の保存については、定型の記録文書の保存ではなく、必要な情報が確認できる資料（例えば Certificate 等）の写し等による保存でも本来の目的であるトレーサビリティが確認できるのであればそれで差し支えないこと。
- (4) 生物由来原料基準に規定する記録の保管については、原則、製造業者等が保管すべきものであるが、製造業者等は原料等を製造する者（以下「原料等業者」という。）との契約により、当該原料等業者に保管を行わせることができるものであること。ただし、その場合にあつては、製造業者等は、当該原料等業者が保管する記録について必要な情報を速やかに入手できるよう管理されていること。
- (5) 製造販売承認申請書の記載は別添3を参考とすること。

別添1 ウイルス不活化の検証がなされた加熱条件

加熱条件	該当する成分例
71℃ 3 時間、121℃15 秒及び 101℃30 秒	トリプトン
71℃最低 3 時間及び 101℃最低 30 秒	ラクトアルブミン
92℃ 1 時間及び 125± 2℃ 3 ～ 4 秒	コンドロイチン硫酸ナトリウム
100℃30 分	チキンエキス
100℃30 分 3 回間欠滅菌	スキムミルク
120℃15 分以上	トリプトン、ポリペプトン、カザミノ酸
122℃30 分	トリプチケースソイブロス
122℃55 分	ペプトン
30 分間煮沸、オーブン(180～190℃)で 16～48 時間乾燥、121℃60 分	ペプトン
123℃20 分	牛肝臓、牛心臓、牛肉
200℃、40bar、20 分	牛脂
高圧蒸気滅菌	ラクトアルブミン水和物、カザミノ酸、カシトン、ハートエキス、バクトトリプトン、肝臓エキス、牛肝臓
スプレードライ (150℃)	ヨークレシチン

別添2 細菌、真菌、ウイルス等の不活化の観点からみて過酷な精製工程を経ていると考えられるもの

DL-セリン	コハク酸ゼラチン	ポリエチレングリコール脂肪酸エステル
L-アスパラギン酸及びその塩類	コハク酸プレトニゾロン	ポリオキシエチレンオレイルエーテル
L-アラニン	コレカルシフェロール	ポリオキシエチレンコレスタノール
L-アルギニン	コレステロール	ポリオキシエチレンセチルエーテル
L-イソロイシン	コレステロールラリリン脂肪酸エステル	ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート
L-カルボシステイン	シアノコバラミン	ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル
L-カルボシステイン	自己乳化型モノステアリン酸グリセリン	ポリオキシエチレンラリリン
L-シスチン	ジステアリン酸	ポリエチレングリコール 6000 ポリソルベート
L-シスチン	ジプロピオン酸ペタメタゾン	マクロゴール 400
L-システイン	ショ糖脂肪酸エステル	モノオレイン酸ポリエチレングリコール
L-システイン	ショ糖脂肪酸エステル-S	モノオレイン酸ソルビタン
L-システイン塩酸塩	ステアリルアルコール	モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン
L-セリン	ステアリン酸及びその塩類	モノオレイン酸ポリグリセリル
L-チロシン	ステアリン酸ポリオキシル類	モノステアリン酸グリセリン
L-チロジン	セスキオレイン酸ソルビタン	モノステアリン酸ソルビタン
L-トリプトファン	セタノール	モノステアリン酸プロピレングリコール
L-トレオニン	ゼラチン	モノステアリン酸ポリエチレングリコール
L-バリン	ゼラチン加水分解物	モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン
L-ヒドロキシプロリン	ソルビタン脂肪酸エステル	モノラウリン酸ソルビタン
L-フェニルアラニン	タンニン酸アルブミン	ヤシ油脂肪酸加水分解コラーゲントリエタノールアミン
L-プロリン	デオキシコール酸ナトリウム	ヨークレシチン
L-ロイシン	デキサメサゾン・ソジウムメタスルホベンツアート	ラウリルアルコール
L-塩酸システイン	デキサメタゾン	ラウリル硫酸ナトリウム

N-アセチル-L-システイン	デソキシコール酸ナトリウム	ラクツロース
N-アセチル-L-システイン	デヒドロコール酸及びその塩類	ラクチビオン酸
N-ステアロイル-L-グルタミン酸ナトリウム	トリアセチン	ラクチビオン酸エリスロマイシン
N-ヤン油脂肪酸/硬化牛脂脂肪酸アシル-L-グルタミン酸ナトリウム	トリアムシノロンアセトニド	ラノリン
N-ラウロイル-L-グルタミン酸ジ(コレステリル・オクチルドデシル)	トリオレイン酸ソルビタン	ラノリンアルコール
αモノイソステアリルグリセリルエーテル	トリストアリン酸ソルビタン	ラノリン脂肪酸コレステロールエステル
アセチルしょ糖変性アルコール 95vol%	トリ牛脂脂肪酸グリセリル	リンゴ酸システイン
アマコール CAB	乳糖	リンゴ酸システイン
アルファカルシトール	ハイドロキシアパタイト	リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム
イソステアリン酸	ハードファット	リン酸ベタメタゾン及びその塩類
ウルソデソキシコール酸	パナセート 810	リン酸リホフラビンナトリウム
ウルソデソキシコール酸	ハルミチン酸イソプロピル	レシチン
エタノール・無水エタノール	ハルミチン酸セチル	塩酸 L-エチルシステイン
エピジヒドロコレステリン	ヒオデソキシコール酸メチル	塩酸 L-メチルシステイン
オレイルアルコール	ビタミン A+D2 末	還元ラノリン
オレイン酸	ビタミン B12	吉草酸ベタメタゾン
オレイン酸デシル	ビタミン D	吉草酸酢酸プレドニゾロン
カプリル酸、カプリン酸	ビタミン D2	脂肪酸(牛脂由来)
ガラクトース	ビタミン D3	自己乳化型モノステアリン酸グリセリン
カルシトリオール	ヒドロキシステアリン酸コレステリル	親油型モノステアリン酸グリセリン
牛脂	ヒドロコルチゾン	酢酸コナドレリン
牛脂硬化油	ファルネシル酸プレドニゾロン	酢酸デキサメタゾン
グリセリルトリアセチン	フェニルエチルアルコール変性アルコール 95vol%	酢酸パラメタゾン
グリセリン	フランカルボン酸モメタゾン	酢酸ヒドロコルチゾン
グリセリンオレイン酸エステル	フルオシノニド	酢酸ブセレリン
グリセリン脂肪酸エステル	フルオシノロンアセトニド	酢酸プレドニゾロン
ケノデソキシコール酸	プレドニゾロン	水素添加卵黄レシチン
ケノ酸	プロチレリン	精製卵黄レシチン

ケラニオール変性アルコール 95vol%	ベタメタゾン	中鎖脂肪酸トリグリセリド
コール酸	ペンタオレイン酸デカグリセリル	乳酸カルシウム
コハク化ゼラチン	ペンタステアリン酸デカグリセリン	卵黄レシチン

注) 上記のリストに記載されているものと同等の成分（例えば、アルキル基の異なるエステル、側鎖の長さ等が異なるのみの脂肪酸、界面活性剤、重合度が異なる脂肪酸エステル等）については、客観的に上記のリストに記載されているものと同様とみなすことができる。

### 別添 3 製造販売承認申請書の記載例

#### 1 ウシ等由来原料について

(成分名○○○)は、(ウシ等の動物名)(原産国)の(使用部位△△△)に由来する。製造方法は別紙規格○○(又は公定書規格)によるほか、健康な動物に由来する原料を使用し、BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう、採取した△△△を原料として製する。(なお、本原料については、同基準の第4項の規定に基づき、平成13年10月2日付け医薬発第1069号医薬局長通知の記の2の(1)の②の条件に適合するものである。)

(成分名○○○)は、(ウシ等の動物名)の(使用部位△△△)に由来し、BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう管理された低リスク原料等に該当するものである。

#### 2 ヒト動物等由来原料について

(成分名○○○)は、ヒト(動物の場合は動物名)の(使用部位)に由来する。当該成分は、原材料を提供するヒト(動物の場合は動物名)に対してドナースクリーニング(実施した検査項目、検査方法を記載)を実施して適格性が確認されており、○○○○の方法により病原体の不活化/除去処理を行ったものである。

(成分名○○○)は、ヒト(動物の場合は動物名)の(使用部位)に由来する。当該成分は、健康なヒト(又は動物)に由来し、○○○(原材料又は工程の別を記載)に対して検査(実施した検査項目、検査方法を記載)を行い、○○○○の方法により病原体の不活化/除去処理を行ったものである。

#### 3 血液製剤等について

(成分名○○○)は、(採血国)で採血された血液に由来する。次に掲げる採血国及び採血所で採血された血液は、平成15年5月15日付け医薬発第0515020号医薬局長通知に示す献血の定義に該当するものである。(可能性のある採血国及び採血所名を列記する。)

医薬発第 1 3 1 4 号  
平成 1 2 年 1 2 月 2 6 日

各都道府県知事 殿

厚生省医薬安全局長

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

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

記

1 対象範囲

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

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

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

## 2 ヒト又は動物由来医薬品等の取扱い及び使用について

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

## 3 自主点検

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

## 4 承認書等の取扱い

- (1) ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保については、原料等を含む適切な製造管理及び品質管理により行われるものであるが、次に掲げる事項について、承認書に明確に記載することが必要であるので、必要に応じて承認書の整備として一部変更承認申請を行うこと。
  - ア 原料となるヒト又は動物由来成分の由来
  - イ ドナースクリーニングの内容（検査項目や検査方法を含む。）
  - ウ 製造工程中の細菌、真菌、ウイルス等の不活化／除去処理の方法

エ 品質、安全性確保の観点から重要と考えられる製造工程

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

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

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

## (別添 1)

### 細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方

#### 第 1 章 総則

##### 第 1 目的

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

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

なお、本文書に示した方法以外の方法を採用する場合には、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。

##### 第 2 基本原則

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

##### 第 3 定義

この基本的考え方における用語の定義は次に掲げるとおりとする。

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

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

## 第2章 細胞・組織採取について

### 第1 採取医療機関等

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

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

以上出席しなければ、審議又は裁決のための会議を開くことができないこと。

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

## 第2 細胞・組織採取に関する説明、同意等

### 1 文書による説明と同意の取得

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

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

### 2 代諾について

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

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

### 3 ドナーが死亡している場合

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

### 4 手術等で摘出された細胞・組織を利用する場合

手術等で摘出された細胞・組織を利用する場合においても、1及び2に

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

## 5 動物福祉

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

## 第3 無対価での提供

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

## 第4 ドナー及びドナー動物の選択基準及び適格性

### 1 ドナー（ヒト）の場合

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

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

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

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

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

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

(2) 検査方法については、その時点で最も適切とされる方法を採用すること。

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

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

## 2 ドナー動物の場合

- (1) 動物種を選択にあたっては、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。

#### 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関意を得て血清をあらかじめ採取し、当該製造従事者が製造に従事している期間中及び従事することを終えた日以降も適切な期間これを保存するか、製品の保存によってこれに代えること。
- 4 製造従事者に対する健康診断の実施、血清の採取、保存にあたっては個人情報保護等、製造従事者の人権に配慮すること。

## 第5章 使用段階における安全性確保対策

### 第1 製品情報提供

製造業者等は、医療機関及び医師等の医療関係者へドナースクリーニングや最終製品の試験、検査の結果、製造番号あるいはロット番号等製品に関する情報を適切に提供しなくてはならない。

### 第2 説明と同意

細胞・組織利用医薬品等を患者等に適用する者は、患者等に対して、予測される医療上の利益やリスク、第3及び第4に掲げる患者の記録の管理、個人情報の保護等について、十分な説明を行い、適用についてあらかじめ同意を受けること。

### 第3 患者等の試料等の保存

細胞・組織利用医薬品等を適用された患者等に関して、将来新たに感染症が生じた場合に、その原因が当該細胞・組織利用医薬品等に起因するかどうかを明らかにするために、製造業者等は最終製品を適切な期間保存するとともに、可能な限り、医療機関の協力を得て適用前の血清等の試料及び患者の感染症に関する適用前後の記録を製品に応じた必要な期間保存しておくこと。

### 第4 患者等に関する情報の把握

- 1 細胞・組織利用医薬品等の製造業者等は、患者等に感染症発症等の有害事象が起きた場合に当該情報を把握できるよう、また、製品に問題が生じた場合に適用を受けた患者等の健康状態等が把握ができるよう、適切な方策を採ること。
- 2 細胞・組織利用医薬品等の製造業者等は、細胞・組織利用医薬品等を取り扱う医師その他の医療関係者に対して、当該細胞・組織利用医薬品等に係る1に掲げる方策について、あらかじめ、その方法を説明し、情

報の提供や保存について協力を受けられるよう合意しておくこと。

1 に掲げる方策について、カルテ等の医療記録に適用された製品の内容、識別コード又は製品番号等を記載するなど、事前の医療機関との合意により医療機関の協力を得て行うことも考えられること。

## 第6章 個人情報の保護

細胞・組織の採取を行う者、倫理委員会の委員、及び細胞・組織利用医薬品等を取り扱う者は、細胞・組織の採取や当該細胞・組織利用医薬品等を取り扱う際に知り得たドナーや患者等に関する個人情報を漏らしてはならないこと。また、これらの職務を離れた後でも同様であること。

## 第7章 見直し

この基本的考え方は、科学技術の進歩、細胞・組織の取扱いに関する社会情勢の変化等を勘案して、必要に応じて見直すこととする。

薬食監麻発1218第4号  
平成26年12月18日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長  
（ 公 印 省 略 ）

滅菌バリデーション基準の制定について

「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。）第45条及び第46条に基づく滅菌工程のバリデーションの基準については、平成17年3月30日付け薬食監麻発0330001号「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」の第4章の第4「滅菌バリデーション基準」（以下「旧基準」という。）に示していたところです。

今般、QMS省令並びに旧基準において引用している国際規格及び日本工業規格の改正に伴い、滅菌バリデーション基準（以下「新基準」という。）を別紙のとおり制定することとし、下記のとおり旧基準を廃止することとしましたので、貴管下関係業者に対して周知徹底を図られるようお願いいたします。

なお、本通知の写しを各地方厚生局長、独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、一般社団法人医療機器産業連合会会長、日本製薬団体連合会会長、一般社団法人日本臨床検査薬協会会長、米国医療機器・IVD工業会会長、欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長、欧州ビジネス協会臨床検査機器・試薬（体外診断）委員会委員長及び医薬品医療機器等法登録認証機関協議会代表幹事宛て送付することとしています。

記

1 適用日

新基準は本通知の発出日から適用すること。

## 2 旧基準の廃止及び経過措置について

本通知の施行に伴い、旧基準を廃止すること。なお、平成27年11月24日までの間は従前の例によることができること。

## 3 既存の通知等の取扱いについて

既存の通知等については、別途の通知等が発出されない限り旧基準を新基準と読み替えるなど、必要な読替えを行った上で、引き続き適用されるものであること。

(別紙)

## 滅菌バリデーション基準

### 1 目的及び適用範囲

#### (1) 目的

この基準は、製造販売業者等又は製造業者による滅菌バリデーション（製造所の滅菌に係る構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が無菌性を保証することを検証し、これを文書とすることによって、要求事項に適合する製品の無菌性を恒常的に保証できるようにすることをいう。以下同じ。）が適切に実施されることを通じ、QMS省令に基づく滅菌医療機器の適切な製造管理及び品質管理の実施を図ることを目的とする。

#### (2) 適用範囲

この基準は、QMS省令の規定に基づき、滅菌医療機器の滅菌プロセスの開発、バリデーション及び日常管理の業務を実施する場合に適用する。

### 2 規格との関係

この基準に基づき、滅菌プロセスの開発、バリデーション及び日常管理を実施する場合は、滅菌方法ごとに、以下のJIS規格又はこれと同等以上の規格・基準によること。なお、これら規格の要求事項の概要等について、この基準3以降に記載したので、参考とすること。

#### (1) エチレンオキサイド滅菌

・ JIS T 0801-1:2010 (ISO 11135-1:2007)

ヘルスケア製品の滅菌－エチレンオキサイド－第1部：医療機器の滅菌プロセスの開発、バリデーション及び日常管理の要求事項

#### (2) 放射線滅菌

・ JIS T 0806-1:2010 (ISO 11137-1:2006)

ヘルスケア製品の滅菌－放射線－第1部：医療機器の滅菌プロセスの開発、バリデーション及び日常管理の要求事項

・ JIS T 0806-2:2014 (ISO 11137-2:2013及びISO/TS 13004:2013)

ヘルスケア製品の滅菌－放射線－第2部：滅菌線量の確立

#### (3) 湿熱滅菌

・ JIS T 0816-1:2010 (ISO 17665-1:2006)

ヘルスケア製品の滅菌－湿熱－第1部：医療機器の滅菌プロセスの開発、

## バリデーション及び日常管理の要求事項

### 3 定義

- (1) この基準で「滅菌」とは、製品を生育可能な微生物が存在しない状態にするために用いる、バリデートされたプロセスのことをいう。
- (2) この基準で「滅菌プロセス」とは、あらかじめ定めた無菌性についての要求事項を達成するための一連の活動又は操作のことをいう。なお、この一連の活動又は操作には、前処理、あらかじめ定めた条件下での滅菌剤への暴露及び必要な後処理の全てを含むが、滅菌プロセスに先立つ清浄化、消毒又は包装などの操作は含まない。
- (3) この基準で「無菌性保証水準 (SAL: Sterility Assurance Level)」とは、滅菌後に、生育可能な1個の微生物が製品上に存在する確率のことをいい、通常 $10^{-6}$ で表される。
- (4) この基準で「無菌性の保証」とは、目的とする製品を製造するため、滅菌プロセスが、具体的かつ検証可能な原則 $10^{-6}$ 以下の無菌性保証水準を達成することをいう。
- (5) この基準で「据付適格性の確認 (IQ: Installation Qualification)」とは、装置がその要求仕様に適合して提供され、かつ、据え付けられたことの証拠を取得し、文書化することをいう。
- (6) この基準で「運転適格性の確認 (OQ: Operational Qualification)」とは、据え付けられた装置をその操作手順に従って用いたとき、あらかじめ定めた限度内で作動する証拠を取得し、文書化することをいう。
- (7) この基準で「稼働性能適格性の確認 (PQ: Performance Qualification)」とは、操作手順に従って据え付けられ、運転されている装置が、あらかじめ定めた判断基準に恒常的に適合して稼働し、その結果仕様に適合する製品を生産することができるという証拠を取得し、文書化することをいう。
- (8) この基準で「適格性の再確認」とは、定めた滅菌プロセスが引き続き許容できるものであることを確認するために、滅菌バリデーションの一部分を反復実施するバリデーションをいう。

(9) この基準で「バイオバーデン」とは、製品及び／又は無菌バリアシステムの上又は内部に存在する生育可能な微生物群のことをいう。

(10) この基準で「滅菌剤」とは、あらかじめ定めた条件下で、無菌性を達成するために十分な殺菌作用をもつ物理的若しくは化学的媒体（例えば、エチレンオキシド、放射線、湿熱等）又はその組合せのことをいう。

(11) この基準で「プロセス変数」とは、滅菌プロセスの条件で、その変化が微生物の殺滅効果に変動を与えるような条件（例えば、時間、温度、圧力、濃度、湿度等）のことをいう。

(12) この基準で「プロセスパラメータ」とは、あらかじめ定めたプロセス変数の値のことをいう。

(13) この基準で「校正」とは計器若しくは測定系の示す値、又は実量器若しくは標準物質の表す値と、標準によって実現される値との間の関係を確定する一連の作業のことをいう。

(14) この基準で「載荷形態」とは、滅菌装置又は照射容器への被滅菌物の幾何学的積載方法及び形態のことをいう。

(15) この基準で「パラメトリックリリース」とは、製品サンプルの無菌試験結果によらず、プロセスパラメータがあらかじめ定められた許容範囲内に与えられたことを証明する記録に基づいて製品の無菌性を保証することをいう。

(16) この基準で「バイオロジカルインジケータ」とは、ある特定の滅菌プロセスに対して、一定の抵抗性を示す生育可能な微生物を含む試験システム及び当該微生物をいう。

#### 4 品質管理監督システム

##### (1) 文書化

滅菌プロセスの開発、バリデーション及び日常管理並びに滅菌からの製品リリースの手順を定め、文書化すること。

## (2) 管理監督者の関与

- ア この基準の実施に必要な業務運営のための責任及び権限をあらかじめ定め、当該責任を力量ある職員に割り当て、これを文書化すること。
- イ この基準による滅菌バリデーションに係る業務を、他の組織によって実行する場合は、当該組織の責任及び権限をあらかじめ定め、文書化すること。

## (3) 滅菌バリデーションに係る責任者の業務

滅菌バリデーションに係る責任者が滅菌バリデーションの手順書に基づき行う業務の例として、次の各号に掲げるようなものが挙げられる。ただし、これに限定されるものではない。なお、これらの業務を単一の責任者が行うことを求めるものではない。

- ア 滅菌バリデーションの手順書に基づき製造しようとする製品についての滅菌バリデーションの実施計画書（以下「計画書」という。）の作成
- イ 計画書に従い実施する次の滅菌バリデーション
  - (ア) 製造販売承認（認証）を受けるとき及び「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（昭和35年法律第145号。以下「法」という。）第80条第2項に規定する輸出用医療機器を製造しようとするときに受けなければならない適合性調査に当たって実施するこの基準9による滅菌バリデーション
  - (イ) 製造販売承認（認証）取得後及び法第80条第2項に規定する輸出用医療機器の製造開始後5年ごとに受けなければならない適合性調査に当たっては、次の滅菌バリデーション
    - ① この基準9による滅菌バリデーション
    - ② この基準12による適格性の再確認
- ウ 滅菌バリデーションの結果の判定及び無菌性を保証していることの確認
- エ 滅菌バリデーションの記録の作成及び保管
- オ 日常の滅菌プロセスの管理の実施

## (4) 製品実現

- ア 滅菌プロセスに関連する購買の手順を定め、管理運用すること。
- イ 製品の識別及びトレーサビリティの手順を定め、管理運用すること。
- ウ この基準の運用のための、試験用の計器を含む全ての機器の校正について手順を定め、管理運用すること。

(5) 測定、分析及び改善－不適合製品の管理

不適合と判定された製品の管理、修正、是正措置及び予防措置の手順を文書化すること。

5 滅菌剤の特性

(1) 滅菌剤

滅菌プロセスで使用する滅菌剤を特定し、文書化すること。

(2) 微生物殺滅効果の有効性

滅菌剤について広く理解されている微生物殺滅の条件以外で滅菌剤を使用する場合は、微生物殺滅効果の有効性を確立し、文書化すること。

(3) 材料への影響

滅菌剤の材料に及ぼす影響について評価し、文書化すること。

(4) 環境への配慮

滅菌剤の環境に及ぼす影響を評価し、必要な措置を文書化すること。

6 プロセス及び装置の特性

(1) プロセス変数を特定し、これらを管理及び監視する方法を定めること。

(2) 滅菌プロセスに使用する装置の仕様を文書化すること。

7 製品の定義

(1) 滅菌する製品を定め、文書化すること。

(2) 同一の滅菌プロセスで処理する製品群の判断基準を定め、文書化すること。また、それぞれの製品について、その製品群に含める根拠を文書化すること。

(3) 滅菌後の製品の安全性及び性能について、製品要求事項に適合していることを確認し、文書化すること。

(4) 滅菌プロセスの有効性が損なわれないように、必要に応じて滅菌しようとする製品のバイオーバーデンが管理されていることを保証する事項を定め実施しなければならない。これらにはバイオーバーデンと無菌性保証水準の関係

及びバイオバーデンの管理水準等を含めるのが望ましい。

## 8 プロセスの定義

(1) 製品の無菌性保証水準を定め文書化すること。

(2) プロセスの監視及び管理に必要なプロセスパラメータについて、その許容範囲を定め文書化すること。

## 9 バリデーション

(1) 滅菌バリデーションは文書化された手順書に従って実施すること。滅菌バリデーションの手順書に定められる事項の例として、次に掲げるようなものが挙げられる。ただし、これに限定されるものではない。

ア 滅菌バリデーションに係る各業務の責任者の業務範囲及び権限に関する事項

イ 滅菌バリデーションの実施時期に関する事項

ウ 計画書の作成、変更及び承認等に関する事項

エ 滅菌バリデーション実施結果の報告、評価及び承認に関する事項（記録方法も含む。）

オ 滅菌バリデーションに関する文書の保管に関する事項

カ この基準に定める日常の滅菌プロセスの管理に関する事項（ただし、製品標準書（作業手順書を含む。以下同じ。）に明確に規定されており、かつ滅菌バリデーションの手順書に製品標準書の規定に基づき実施する旨記載されている場合を除く。）

キ その他必要な事項

(2) 滅菌バリデーションは、その対象とする製品群ごとに、判定基準を含む計画を作成し、これに基づき実施すること。計画書に定める事項の例として、次に掲げるものが挙げられる。ただし、これに限定されるものではない。

ア 対象製品名

イ 当該滅菌バリデーションの目的

ウ 期待される結果

エ 検証の方法（検証結果の評価方法を含む。）

オ 検証の実施時期

カ 滅菌バリデーションを行う者（担当者）の氏名

キ 滅菌バリデーションの照査及び承認に関する事項

ク 計画書の作成者及び作成年月日並びに改訂した場合には改訂した

- 者、改訂の年月日、内容及び理由
- ケ 当該滅菌バリデーションに関する技術的条件
- コ その他必要な事項

(3) 滅菌バリデーションで用いる測定器等は校正を行うこと。

(4) 据付適格性の確認 (IQ)

- ア 装置及び附属設備が予定したとおり据え付けられたことを確認し、文書化すること。
- イ 装置及び附属設備に関する文書 (図面、取扱説明書、据付記録等) を確認し、保管すること。

(5) 運転適格性の確認 (OQ)

装置がこの基準 8 で定めたプロセスを運用できることを、負荷のない状態での運転又は試験負荷を用いて確認し、文書化すること。

(6) 稼働性能適格性の確認 (PQ)

- ア 稼働性能適格性の確認はIQ及びOQが完了し、その結果を責任者が確認した後に実施すること。
- イ PQによって、日常の滅菌に用いる装置を用い、この基準 8 で定めたプロセスによって、製品があらかじめ定めた滅菌プロセスを実現できる能力があることを立証すること。
- ウ PQで確認を行う製品は、製品群を代表するもの (最も滅菌が困難なもの) で実施して差し支えない。その場合は、その根拠を文書化すること。

(7) 滅菌バリデーションの照査及び承認

- ア 滅菌バリデーションの結果は文書化し、IQ、OQ及びPQそれぞれについて責任者がその内容について照査し、承認すること。
- イ 滅菌バリデーションの結果及びこれに対する考察に基づき、日常の滅菌プロセスの管理及び監視に必要な事項を定めること。

## 10 日常監視及び管理

滅菌プロセスの日常監視及び管理の実施に当たっては、この基準 8 及び 9 で定めたプロセスの運用基準に従い運用すること。

## 11 滅菌からの製品リリース

- (1) 製品の滅菌プロセスでの運用結果についての記録の照査の手順を定めること。
- (2) 滅菌プロセスで処理した製品の無菌性の保証についての判定基準及びその方法を定めること。これには、プロセスの定義及び滅菌バリデーションの照査及び承認の項において必要とした事項を含めること。
- (3) 日常の滅菌プロセスで処理した製品の無菌性の保証についての判定方法は、滅菌バリデーション及び日常の滅菌プロセスの管理の程度により次に分類される方法によること。
  - ア パラメトリックリリース
  - イ バイオロジカルインジケータの培養試験結果及び滅菌バリデーションの結果に基づき定めたパラメータの管理結果による判定

## 12 プロセス有効性の維持

- (1) 滅菌プロセス及びこれによって滅菌を行う製品について、滅菌バリデーションによって確認された状態を維持すること。
- (2) 変更管理

以下のような変更を行う場合、その影響を評価し、必要な場合、適格性の再確認を含む必要な措置をとること。

  - ア 滅菌装置の変更
  - イ 滅菌プロセス（手順を含む。）の変更
  - ウ 製品の変更（設計、原材料又は包装等）
  - エ 載荷形態の変更
  - オ バイオバーデンに影響を与える可能性のある変更
- (3) 再校正

装置の監視及び管理に用いる測定機器の正確さ及び精度の確認について、手順を定め、実施すること。
- (4) 装置の保守業務
  - ア 保守業務を計画し、実施すること。この記録は保管すること。
  - イ 保守業務の計画、手順及び記録は、あらかじめ定めた間隔で責任者によって照査し、その結果を文書化すること。

(5) 適格性の再確認

- ア 適格性の再確認の範囲及びその程度を含む実施基準を文書化すること。
- イ 適格性の再確認の手順をあらかじめ定め、適格性の再確認の記録を保管すること。
- ウ 適格性の再確認の結果は、あらかじめ定めた判定基準に基づき照査し、承認すること。適格性の再確認の記録は保管すること。

薬食機発0301第20号  
平成24年3月1日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局  
審査管理課医療機器審査管理室長

医療機器の製造販売承認申請等に必要な  
生物学的安全性評価の基本的考え方について

医療機器の製造販売承認申請等に際して添付すべき資料のうち、生物学的安全性評価に関する資料の取扱いについては、「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」（平成15年2月13日付け医薬審発第0213001号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）及び「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」（平成15年3月19日付け医療機器審査No.36厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡）に基づき取り扱ってきたところです。今般、医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方について別紙のとおり定めましたので、下記に御留意の上、貴管内関係団体、関係業者等への周知方お願いします。

また、これに伴い、「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」（平成15年2月13日付け医薬審発第0213001号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）及び「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」（平成15年3月19日付け医療機器審査No.36厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡）は廃止します。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、日本医療機器産業連合会会長、米国医療機器・IVD工業会会長、欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長及び薬事法登録認証機関協議会代表幹事宛て送付することを申し添えます。

## 記

1. 本通知は、医療機器の製造販売承認申請、認証申請及び届出（一部変更承認申請、一部変更認証申請及び届出事項変更届出を含む。以下「製造販売承認申請等」という。）に際しての生物学的安全性評価の基本的考え方を示したものであること。
2. 本通知は現時点において妥当とされる科学的知見に基づき作成されたものであり、科学の進歩等を反映した合理的根拠に基づくものであるならば、本通知によらずに試験を行い、その結果を申請資料等として用いても差し支えないこと。また、既に実施された試験等について、合理的根拠をもって妥当性を明らかにした上であれば、申請資料等として用いても差し支えないこと。
3. 平成25年3月31日までにを行う製造販売承認申請等に係る生物学的安全性評価に関する資料については、なお従前の例によることができること。  
また、既に実施された試験、現在実施中の試験、医療機器の製造販売承認申請等以外の目的で実施された試験又は外国での医療機器の承認申請その他の目的で実施された試験であって、本基本的考え方の意図する評価項目を満たし、得られた結果が品質、有効性評価又は、臨床上の安全性評価に足るものであると判断される試験については、個々の試験方法が本基本的考え方に示された試験方法に合致しないものであっても、判断根拠を明らかにした上であれば、原則、本基本的考え方に基づく試験に代えて差し支えないこと。

## 医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方

### 1. 目的

本文書は、医療機器の市販前の安全性評価の一環として、生物学的有害作用（毒性ハザード）のリスク評価を行うための生物学的安全性評価に関する基本的考え方を示すものである。

### 2. 定義

本文書において用いられる用語の定義は以下によるものとする。

#### 1) 原材料

医療機器の材料又は医療機器の製造工程中で用いられる材料をいい、合成又は天然高分子化合物、金属、合金、セラミックス、その他の化学物質などをいう。

#### 2) 最終製品

出荷可能な医療機器をいい、滅菌品については滅菌後の製品をいう。ただし、出荷後、用時加工・調製され使用されるものにあつては、実際に使用される状態の製品をいう。

#### 3) ハザード

人の健康に不利益な影響を及ぼす原因となりうる遺伝毒性、感作性、慢性全身毒性などの要素をいう。

#### 4) リスク

ハザードにより引き起こされる人の健康に不利益な影響の発生確率及びその影響の程度をいう。

### 3. 公的規格の活用

医療機器の生物学的安全性評価は、原則として、JIS T 0993-1 あるいは国際規格である ISO 10993「医療機器の生物学的評価」シリーズに準拠して行うこととする。すなわち、JIS T 0993-1 及び ISO 10993-1「リスクマネジメントプロセスにおける評価及び試験」に準拠して、個々の医療機器の接触部位と接触期間に応じて必要な評価項目を選定し、更に各評価項目は ISO 10993 シリーズの各試験法ガイダンスを参考として適切な試験法を選定し安全性評価を行うこととする。各試験法については、医療機器の安全性評価を適切に行える場合にあつては、他の公的規格に準拠した試験法による評価も受け入れることができる。また、ISO 10993 シリーズ中の各試験法ガイダンスでは、多くの場合、評価項目ごとに複数の試験法が列記されているが、個々の医療機器についてどの試験法をどのように適用することが適切であるか、また試験結果をそれぞれの医療機器の評価にどのように用いるべきかは明確に規定されていない。このため、試験実施にあつては、4. 以下を踏まえて適切な試験法を選択することが必要である。本文書及び別添の「医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス」では、生物学的安全性評価で留意すべき点を追記している。

なお、公的規格及び基準は科学技術の進展に伴って逐次改訂されるものであるため、試験を実施する時点における最新の規格・基準を考慮し、適切な試験法を選択する必要がある。

#### 4. 生物学的安全性評価の原則

- 1) 医療機器及び原材料の生物学的安全性評価は、JIS T 14971「医療機器ーリスクマネジメントの医療機器への適用」に示されたリスク分析手法により実施されなければならない。すなわち、意図する使用又は意図する目的及び医療機器の安全性に関する特質を明確化し、既知又は予見できるハザードを特定し、各ハザードのリスクを推定する必要がある。このようなリスク分析手法のアプローチにおいては、陽性結果は、ハザードが検出・特定できたことを意味するものであって、それが直ちに医療機器としての不適を意味するものではなく、当該医療機器の安全性は、引き続き行われるリスク評価により評価されるものである。
- 2) 生物学的安全性評価は、以下の情報や本文書に準拠して実施された安全性試験結果、当該医療機器に特有の安全性評価項目の試験結果、関連の最新科学文献、非臨床試験、臨床使用経験（市販後調査を含む）などをふまえて、リスク・ベネフィットを考慮しつつ、総合的に行う必要がある。
  - ア) 原材料に関する情報
    - イ) 原材料、製造過程からの混入物、それらの残留量に関する情報
    - ウ) 溶出物に関する情報（例えば、最終製品からの溶出物質の定性・定量）
  - エ) 分解生成物に関する情報
  - オ) その他の成分及びそれらの最終製品における相互作用に関する情報
  - カ) 最終製品の性質、特徴（物理的特性を含む）
- 3) 生物学的安全性評価は、教育・訓練が十分になされ、経験豊富な専門家によって行われなければならない。
- 4) 生物学的安全性評価が既に行われている医療機器において、以下の項目のいずれかに該当する場合には、原則として生物学的安全性評価を改めて行う必要があるが、試験の再実施などの必要性については、十分に検討すること。例えば、最終製品の溶出物が化学的に特定され、その溶出物の量が毒性学的見地から無視し得る場合や、その毒性が既知のものであって受け入れられるものである場合など、生物学的安全性において同等である場合には、必ずしも試験を再実施する必要はない。
  - ア) 原材料の供給元又は規格が変更された場合
  - イ) 原材料の種類又は配合比、製造工程、最終製品の滅菌方法又は一次包装形態が変更された場合
  - ウ) 保存中、最終製品に変化があった場合
  - エ) 最終製品の使用目的に変更があった場合
  - オ) 有害事象を予測する知見が得られた場合

#### 5. 評価項目の選択

- 1) 個々の医療機器の生物学的安全性について評価すべき項目の選択については、JIS T 0993-1 及び ISO 10993-1 に示されているとおりであり、以下に示す医療機器の接触部位及び接触期間による分類に応じて、原則として、表 1 に示す項目について評価する必要がある。分類のいずれにも該当しない医療機器を評価する場合には、最も近いと思われる分類を選択すること。また、医療機器が複数の接触期間の分類にあてはまる場合は、より長期間の分類に適用される項目について評価すること。また、複数の接触部位の分類にまたがる場合は、それぞれの分類に適用される項目について評価すること。

①医療機器の接触部位による分類

ア) 非接触機器 : 患者の身体に直接的にも間接的にも触れない医療機器

イ) 表面接触機器

○皮膚 : 健常な皮膚にのみ接触する医療機器

○粘膜 : 健常な口腔、食道、尿道などの粘膜器官に接触する医療機器

○損傷表面 : 傷ついた皮膚あるいは粘膜器官に接触する医療機器

ウ) 体内と体外とを連結する機器

○血液流路間接的 : 血管と一点で接触し、血管に薬液などを注入する医療機器

○組織／骨／歯質 : 組織、骨、歯髄又は歯質と接触する医療機器

○循環血液 : 循環血液と接触する医療機器

エ) 体内植込み機器

○組織／骨 : 主として組織又は骨と接触する医療機器

○血液 : 主として血液と接触する医療機器

②接触期間による分類

○一時的接触 : 単回又は複数回使用され、その累積接触期間が 24 時間以内の医療機器

○短・中期的接触 : 単回又は複数回使用され、その累積接触期間が 24 時間を超えるが 30 日以内の医療機器

○長期的接触 : 単回又は複数回使用され、その累積接触期間が 30 日を超える医療機器

2) JIS T 0993-1 附属書 B の B.2.2.2 「生物学的ハザードの特定」に記載されている項目に基づき、既承認医療機器又は既認証医療機器との同等性評価や、適切な公表文献による評価などを、表 1 に示す項目の評価に代えることも可能であり、必ずしも全項目の試験実施を求めるものではない。ただし、公表文献による評価を行う場合にあっては、JIS T 0993-1 附属書 C 「推奨する文献レビューの手順」を参考とし、客観性及び第三者による検証に耐え得るよう、その妥当性を明らかにする必要がある。

3) 医療機器の接触部位、接触期間、原材料の特性などに応じて、慢性毒性、発がん性、生殖／発生毒性、生体内分解性などに関する評価を実施すること。

4) 急性全身毒性、亜急性全身毒性又は慢性全身毒性試験に関しては、埋植試験あるいは使用模擬試験が、各毒性試験で必要とされる観察項目及び生化学データなどを含んでいる場合は、これらの毒性試験に代えることができる。

5) 体内植込み機器のリスク評価では、全身的影響及び局所的影響を考慮しなくてはならない。

6) 表 1 に示された項目のみで生物学的安全性評価が不十分な場合や単純には適用不可能な場合もあるため、当該医療機器の特質を十分考慮して評価項目を検討する必要がある。例えば、歯科裏装用セメントの場合の歯髄・象牙質使用模擬試験やコンタクトレンズの場合のレンズ装用試験のように医療機器固有の試験が必要となる場合や、毒性試験結果などから免疫毒性が疑われた場合に免疫毒性に関する評価が必要となる場合、細胞組織医療機器のようにここで示された試験を単純に適用するのが困難な場合もある。また、生体内で経時的に吸収されるなど、性状が変化する医療機器では、変化を考慮した試験条件などを設定することも必要で

ある。

## 6. 試験法

- 1) ISO 10993 シリーズ中の各試験法ガイダンスには、それぞれの評価項目ごとに多様な試験法が並列的に記述されており、その中のどの試験法を選択すべきかについては、明確に規定されていない。ある評価項目に関して複数の試験法の中からどれを選択すべきかについては、目的とする医療機器の生物学的安全性評価の意義との関連において、試験の原理、感度、選択性、定量性、再現性、試験試料の適用方法とその制限などを勘案して決めるべきである。なお、細胞毒性試験、感作性試験及び遺伝毒性試験については以下の点に留意すること。
  - ア) 細胞毒性試験に関しては、ISO 10993-5 細胞毒性試験に、抽出液による試験法、間接接触法（寒天重層法、フィルター拡散法）、直接接触法が示されている。これらの試験法は、感度、定量性などが異なるため、リスク評価のためのハザード検出に当たっては、感度が高く定量性のある方法（例えば、抽出液による試験法）を用いる必要がある。一般的に、抽出液による試験法は感度が高く、すべての医療機器に適用可能であることから、抽出液による試験法を第一選択とし、半定量的あるいは定性的試験法を選択する場合にはその妥当性を説明する必要がある。
  - イ) 感作性試験及び遺伝毒性試験のハザード検出に当たっては ISO 10993-12 の抽出溶媒に関する規定や ISO 10993-3 及び ISO 10993-10 に記載されている抽出法を参照し、各材料に適したものであって、かつ抽出率の高い抽出溶媒を選択して医療機器の安全性を評価することが必要である。その際、抽出溶媒の種類や抽出条件によって試料溶液中の溶出物の濃度や種類が異なることから、結果が偽陰性を示す可能性があることに留意する。
- 2) 全ての医療機器について一律の試験法を定めることは合理的ではなく、特定の試験法を固守するよう求めるものではないが、選定した試験法から得られた結果が臨床使用上の安全性を評価するに足るものであると判断した根拠と妥当性を明らかにする必要がある。

## 7. 試験試料

- 1) 医療機器の生物学的安全性試験を実施する場合の試験試料としては、最終製品、最終製品の一部及び原材料などが考えられるが、試験試料の選択においては、最終製品の安全性を十分に評価できるかどうかを検討し、その選択の妥当性を明らかにする必要がある。
- 2) 医療機器は複数の材料を組み合わせて製造されることが多く、その製造工程（滅菌工程を含む）において材料が化学的に変化することがある。製造工程において材料が変化する場合には、最終製品から切り出した試験試料、あるいは同じ条件で製造した模擬試験試料を用いて試験を実施する必要がある。一方、製造工程において材料が化学的に変化しない場合には、原材料を試験試料として試験を実施することで差し支えない。
- 3) 原材料の一部の成分を新規の化学物質に変更し、かつ、それが材料中で化学的に変化していない場合などで、原材料又は最終製品を試験試料として試験を実施するよりも当該化学物質について試験を実施する方が試験実施の上でも評価の上でも合理的な場合は、当該化学物質の試験をもって、原材料又は最終製品の試験に

代えることができる。

## 8. 動物福祉

試験に動物を用いる際の動物の取扱いについては、「動物の愛護及び管理に関する法律の一部を改正する法律（平成 17 年法律第 68 号）」、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」及び ISO 10993-2 動物福祉に関する要求事項などに従い、動物実験の代替法の 3R の原則 [1.Replacement（実験動物の置き換え）、2.Reduction（実験動物数の削減）、3.Refinement（実験方法の改善による動物の苦痛の軽減）] に則り動物の福祉に努めつつ、適正な動物実験を実施すること。

表 1 考慮すべき評価項目

下表は生物学的安全性評価項目選択のための原則である。

本文記載のとおり、表 1 は実施すべき試験項目として網羅したものではなく、適切なリスク評価を行う際に考慮すべき項目として示したものである。また、特定の医療機器では、この表に示される試験の組み合わせに加えて、慢性毒性、発がん性、生体内分解性、トキシコキネティクス、免疫毒性、生殖／発生毒性、その他臓器特異的毒性についても評価が必要となる場合がある。

医療機器の分類	接触期間（累積）	生物学的安全性評価項目									
接触部位	A：一時的接触 (24時間以内)	細胞 毒 性	感 作 性	刺 激 性 / 皮 内 反 応	急 性 全 身 毒 性	垂 急 性 全 身 毒 性	遺 伝 毒 性	発 熱 性	埋 植	血 液 適 合 性	
	B：短・中期的接触 (24時間を超え 30日以内)										
	C：長期的接触 (30日を超える)										
非接触機器											
表面接触機器	皮膚	A	○	○	○						
		B	○	○	○						
		C	○	○	○						
	粘膜	A	○	○	○						
		B	○	○	○						
		C	○	○	○		○	○			
	損傷表面	A	○	○	○						
		B	○	○	○						
		C	○	○	○		○	○			
体内と体外とを連結する機器	血液流路間接的	A	○	○	○	○			○		○
		B	○	○	○	○			○		○
		C	○	○		○	○	○	○		○
	組織/骨/歯質	A	○	○	○						
		B	○	○	○	○	○	○		○	
		C	○	○	○	○	○	○		○	
	循環血液	A	○	○	○	○			○		○
		B	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		C	○	○	○	○	○	○	○	○	○
体内植込み機器	組織/骨	A	○	○	○						
		B	○	○	○	○	○	○		○	
		C	○	○	○	○	○	○		○	
	血液	A	○	○	○	○	○		○	○	○
		B	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		C	○	○	○	○	○	○	○	○	○

本表の評価項目には、JIS T 0993-1 の附属書 A 生物学的評価試験の表 A.1 の項目に、発熱性を加えている。発熱性については、ISO では全身毒性（急性）の評価の一部としているが、評価項目として示すことがリスク評価を行う上で有用であると判断し、別項目として記載した。

(注)

掲載を省略した別添「医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス」は、以下のサイトに通知全文が掲載されているため、必要に応じて適宜確認すること。

(2017年3月現在、確認されたサイト)

(独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/files/000159081.pdf>

TC 194 国内委員会ホームページ

[http://dmd.nihs.go.jp/iso-tc194/pdf\\_files/2012\\_kiki\\_biological\\_evaluation\\_tsuchi.pdf](http://dmd.nihs.go.jp/iso-tc194/pdf_files/2012_kiki_biological_evaluation_tsuchi.pdf)

## V. 参考資料（平成 28 年度 WG 委員会議事概要）

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業  
生体由来材料分野 審査 WG  
平成28年度 第1回会議 議事概要

1. 開催日時：平成28年7月4日（月）17:00 - 19:30
2. 開催場所：東京医科歯科大学 難治疾患研究所  
22号館 マルチタスクルーム103室（東京都千代田区神田駿河台2-3-10）
3. 出席者（委員：座長以下五十音順・敬称略）  
座長：岸田 晶夫（東京医科歯科大学）  
委員：岩崎 清隆（早稲田大学）、中田 研（大阪大学）、中村 隆宏（京都府立医科大学）、二階堂 敏雄（富山大学）、八木 洋（慶應義塾大学）、山岡 哲二（国立循環器病研究センター）  
厚生労働省：藤本 尚弘、石川 由  
医薬品医療機器総合機構：鈴木 由香、小林 陽子、市川 雄大、松田 達弥、  
藤井 道子  
事務局（国立医薬品食品衛生研究所）：靄島 由二、中岡 竜介、加藤 玲子
4. 配布資料  
  
資料1：第1回審査WG会議議事次第（案）（本紙）  
資料2：委員名簿  
資料3：今年度活動計画案  
資料4：評価指標案たたき台（事務局案）  
参考資料：米国の規制状況に関するガイダンス類  
当日配布資料：講演スライド資料
5. 議事内容
  - (1) 開催挨拶  
当WG座長（岸田委員）及び当WG事務局長（靄島氏）より挨拶があった。
  - (2) 配布資料確認  
事務局より配布資料の確認・説明があった。
  - (3) 委員および参加者挨拶  
今年度より参加の国立循環器病研究センターの山岡委員、本省担当者及びPMDA担当者を始め、全参加者より自己紹介があった。
  - (4) 話題提供（講演）  
国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部長の佐藤陽二氏より「細胞・組織利用医薬品等の規制とその国際比較」のタイトルで、薬機法の改正、米国の規制との比較、生物由来原料に関する基準についてご講演いただいた。  
以下に講演後の質疑応答を記す。  
Q: 本WGで取り扱っている脱細胞スキャフォールドは再生医療等製品には入

らないということか？

A: 入らない。生きた細胞が入っていない限り、再生医療等製品の区分に入っていない。

Q: 再生医療等製品であれば、早期実用化のために条件付き承認という制度があるが、医療機器にそれが適応される可能性はないのか？

A: 条件付き承認という制度はあくまでも再生医療等製品に限った制度であり、医療機器には適応されない。

Q: 生きた細胞が入っていない場合は、生きた細胞が入っている製品よりもリスクが低いと考えられないか？

A: リスクファクターの有無や程度は製品ごとに異なることから、基準も製品ごとに違っていると想定される。なお、新法は決して再生医療のハードルを低くしているわけではない。

Q: 乾燥羊膜は米国では 361HCT/P (homologous use のみに限定) で許可されているようだが、羊膜を homologous use することは考えられない。定義と異なっているように思われるが、その点はどうか？

A: 361GTC/P で許可されているのかは分からないが、乾燥羊膜は minimum manipulation である。また、機能的に homologous であれば、使用場所は違っても homologous use と判断される。しかしながら、クリニックが 361HCT/P に該当していると言っているにもかかわらず本当に FDA がそう許可しているかは分からないことがあるので注意が必要である。

Q: 本事業では細胞は扱わないと理解して良いか？

A: 生きた細胞が入った機器は扱わないが、死んだ細胞が入っている機器は本 WG での対象に入る。

質疑応答の際、質疑とは別に、本 WG での議論方針について以下のコメントが出された。

- ・ 本 WG で作成する評価指標案に挙げるべき評価項目を検討する際、生きた細胞と比較して、脱細胞した場合は生きた細胞でのこの評価項目は不必要であると引き算で見えていく攻め方と、まず細胞がないことを担保した上で、一般的な機器の評価項目に加えて、生体由来材料を使用していることから必要になる評価項目（例えば感染因子について）を付け加えていく攻め方と二通りあると思われる。これについても議論の必要があるのではないかと？
- ・ この WG で議論する必要があるのは、最終製品の安全性と有効性をどう担保するのか、その担保に生体由来材料の品質はどうあるべきなのかという点だと考える。例えば、感染因子に関してはどのような手続やチェックをしているべきなのか、組織に関しては日本の法律に照らしたときにどういう倫理的な手続が必要か、あるいは加工のプロセス等において留意すべき点というのが議論していただくポイントで、その際、再生医療等製品の品質安全性ガイドライン等を参照すると議論しやすくなるのではないかと？

#### (5) 今年度活動計画（案）の説明

事務局より資料3を用いて説明された。

昨年度は評価指標作成のための各種調査研究と報告書を作成したが、今年度は、生体由来材料を利用した医療機器に包括的な評価指標素案を作成する。さらに、昨年度以外の調査研究および個別品目に対する付属書が必要であるかの検討を行う。必要と判断されれば、個別品目に関しては、例示的な付属書を作成する。

事務局からは、追加の調査研究および個別品目に関する付属書作成のためのタスクフォースを立ち上げ、その中で議論・文書化すること、評価指標素案を含む報告書の脱稿は年内とし、編集・校閲を重ね、2月までには完成させたいという提案が為された。

#### (6) 評価指標たたき台の説明

事務局より資料4を用いて説明された。

- ・ 昨年度の報告書を基に、事務局側で評価指標の体裁でたたき台を作成した。なお、各項目の引用部位は紐付けして示した。
- ・ 『はじめに』は昨年度報告書の岸田座長の「はじめに」を一部改編した。今後、必要に応じて岸田座長に加筆・修正いただきたい。
- ・ 『本評価指標の対象』、『本評価指標の位置付け』については、過去に発出された通知での記載を基に各委員の報告書内容を盛り込んでいる。
- ・ 『生物由来材料を利用した医療機器全般において評価・留意すべき点について』については、対象となる原材料を基に対象となる医療機器を
  - 体から採取した組織等の形態を保持したまま、加工等により生細胞を除いて使用
  - 組織から必要なタンパク質や多糖等を抽出・精製し、それを単独、あるいは他の材料と複合して再構成物とするために使用する場合の二例に大別した。
- ・ 原材料の供給元として非営利バンクを想定した場合、どのような問題をクリアすべきか、また海外バンクを想定した場合は、そのバンクが遵守している規制情報をどこまで明示すべきか等の議論が必要である。
- ・ 採取時の健康状態の確認方法については、健康の定義をどこまで書き込めばよいのかの議論が必要である。
- ・ 製造方法についての留意点を例示しているが、PMDA側に過不足がないか確認していただきたい。
- ・ 『性能及び安全性に関する規格値』については、材料が生体由来ということが生じるバラツキの臨床許容可能な規格値の設定や、脱細胞組織の場合、残存する生細胞が安全性に影響を与えることが想定されることから、安全性を担保する上で適切な処理方法、あるいは適切な規格値の設定に関する事項を記載した。
- ・ 非臨床試験については、対象の医療機器が人工的に合成・製造される機器では成し得ない特徴（生体本来の組織構造）を有していることから、適切な評価が重要であることを記載した。その上で、一般的に留意すべき点を列記した。

#### (7) 総合討議

- ・ 同じカテゴリーの製品でも使用目的が異なれば、必然的に試験デザインも変わってくることから、付属書として個別の詳細を記載することにどの程度意義があるのか疑問である。
- ・ 付属書作成には基本的に賛成であるが、あくまでも限局された機器に対しての指標作成となる。
- ・ 最終形ではなく、現在進行形で試行錯誤して行っている段階の評価方法を文書化するの如何なものか？→現在、各々で評価されている項目や方法において、学会等でコンセンサスが得られている評価項目のみを記載することにする。但

し、付属書に記載された事項すべてが一様に承認申請に使用されるものではないこと、また、必要に応じて記載されていない事項の評価を要求される可能性があることを明記しておく必要はある。(事務局)

- ・ 本事業は次世代医療機器を想定しており、今回は、対象とする承認された製品は存在しない。しかしながら、今回対象としている開発品以外の適切な対象は想定できない。次世代を「現在想定される」、あるいは「現在、臨床にいきつつある」等、初めに定義しておくのはどうか？
- ・ この分野は米国や欧州にくらべて遅れているので、迅速に開発・審査されるための道標として、当該機器に関する先行情報を提供する必要性はある。
- ・ 委員には、それぞれ開発者としての観点から臨床試験の有効性評価項目に関する考えがあると思われるので、それらを付属書に記載していただくのはどうか？本評価指標は後追いつく企業等への情報提供的な位置づけと考えている。評価指標には評価に必要と考えられる項目のみ記載し、背景やタスクフォース内での議論内容を補足説明として報告書に記載してはどうか？(事務局)
- ・ 評価すべき項目が記載してあれば、後続者にとっては非常に役立つと思われる。
- ・ 審査の経験上、同じ製品でも何を目的にするか、非臨床でどこまで評価できているか等によって、臨床試験のデザインは大きく異なることから、どのような付属書を作成すればよいのかイメージが難しい。(PMDA)→神経機能修飾装置に関する評価指標では、各論という形で各委員が開発対象としている機器に特化した評価指標を作成した。ただし、今回は開発途上の機器が多いことから、類似の形式ではなく、付属書形式がよいと思っている。このことに関しても、委員を含め本省、PMDA からもご意見をいただきたい。(事務局)→神経刺激装置に関しては、海外で使用されているし、使用目的が明確であることから、臨床試験のデザインが組みやすかった。今回の場合は、そのレベルの個別評価項目案を作成することは難しいと考えられる。
- ・ 本 WG で取り扱っている対象物は開発途中の機器が多く、開発者が実施している評価試験も妥当であるか不明な状態である。例えば類似の専門家が参加する学会等で本 WG で作成した評価項目の確認を依頼し、提出された批判や意見を含めた形で掲載するのはどうか？
- ・ PMDA との相談が終了した案件であれば評価項目を上げて問題ないが、相談段階の案件に関する評価項目を上げるのは時期尚早ではないか？→この評価指標自体は道標的な位置づけである。PMDA との事前打ち合わせでは、「臨床試験で評価すべき項目に関しては PMDA の事前相談を利用することを推奨する」の一文を評価指標案の中に入れ込むことで話を進めていたが、あまりにも情報が少なすぎると思われるため、当 WG 委員が開発されている物に関しては、あくまでも参考情報として付属書に掲載するのはどうか。(事務局)
- ・ 付属書を作成したとしても、あまりにも先の見通しがつかず、参考にならないのであれば意味がないと思うが。→意味はあると思われるが、単独では十分ではない。プラス  $\alpha$  としての位置付けになる可能性が高い。(PMDA)
- ・ 文書が一人歩きしないように位置付けを明確にしておけば、付属書を作成する意味はあると思われる。
- ・ 評価指標本文のみでは、具体的なことが示されないので、付属書には臨床のみでなく非臨床も含めた方がよいと思われる。
- ・ 付属書もまずたたき台を作成し、その内容を吟味した上で付属書とするかどうか柔軟な対応をしたらどうか？
- ・ 専門家からコンセンサスが得られている項目は出す、検討の余地がある項目は

出さないという選択があってもよいのでは？

- ・ 付属書は評価項目をあげればよいのか？→項目出しに加えて、参考になる試験法があれば載せていただきたい。例えば、ISO や ASTM 等で試験法が確立されていれば、それを適切に引用すれば良いと思われる。(PMDA) →現在開発中の試験法は報告書としてなら入れていただくことができる。(事務局)
- ・ 今回の評価指標内で使用している用語の定義が必要である。

(8) 次回委員会 (8/22) までの作業について

各作業の分担を確認した。

- ・ 評価指標案たたき台の確認・修正：全委員および PMDA
- ・ 個別品目の評価における考え方に関するタスクフォース
  - 羊膜関連：二階堂委員、中村委員
  - 脱細胞関連：岸田座長、岩崎委員、八木委員、山岡委員
  - コラーゲン関連：中田委員、必要に応じて委員以外の専門家の参加も有
- ・ 用語の定義：山岡委員、(岸田座長がサポート)

事務局側で今回の討議を踏まえて修正した評価指標案とコメントシート、および個別品目の評価における考え方のたたき台を準備するので、それを利用して作業を行う。

いずれも提出期限は 2016 年 8 月 4 日 (木) とした。

(9) その他

今秋(2016年11月23-25日、米子)に開催される日本人工臓器学会にて、本 WG の活動についてワークショップ形式で発表することになった。作成予定の評価指標の詳細を話すことはできないため、概要や活動について紹介する。学会等を通して、本 WG の活動状況や、来年度に評価指標が発出される予定であることを周知することは有意義である。

(10) 今後の会議日程について

第2回会議：8月22日(月) 17:00 – 19:00

第3回会議：10月24日(月) 17:00 – 19:00

第4回会議：12月19日(月) 16:00 – 18:00

場所：東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 第1会議室

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業  
生体由来材料分野 審査 WG  
平成28年度 第2回会議 議事概要

1. 開催日時：平成28年10月24日（月）17:00 – 19:20
2. 開催場所：東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 21号館 3階 第1会議室  
（東京都千代田区神田駿河台2-3-10）
3. 出席者（委員：座長以下五十音順・敬称略）  
座長：岸田 晶夫（東京医科歯科大学）  
委員：岩崎 清隆（早稲田大学）、中田 研（大阪大学）、中村 隆宏（京都府立医科大学）、二階堂 敏雄（富山大学）、八木 洋（慶應義塾大学）、山岡 哲二（国立循環器病研究センター）  
医薬品医療機器総合機構(PMDA)：鈴木 由香、小林 陽子、松田 達弥、藤井 道子、榎田 綾子、河西 正樹、渡邊 可奈子  
事務局（国立医薬品食品衛生研究所）：齋島 由二、中岡 竜介、加藤 玲子

4. 配布資料

- 資料1：第2回審査WG会議議事次第（案）
- 資料2：委員名簿
- 資料3：第1回審査WG会議議事概要（案）
- 資料4：評価指標案（事務局案）
- 資料5：委員等からのコメント

5. 議事内容

- (1) 開催挨拶  
座長（岸田委員）及び事務局長（齋島氏）より挨拶があった。
- (2) 配布資料確認  
事務局より配布資料の確認・説明があった。
- (3) 新規参加者紹介  
今回から参加したPMDA再生医療製品等審査部担当者より自己紹介があった。
- (4) 総合討議
  - 1：評価指標案について  
事務局より資料4・資料5を用いて評価指標案の修正箇所の確認及び検討の必要な箇所が説明され、それに基づいて討議が行われた。  
<主な討議内容>
    - ・グルタルアルデヒド処理された製品は本指標の対象から除く。
    - ・2項/第一文目の「加工した」を削除することとなった。また、「除去・死滅」をすべて「除去または死滅」と変更する。
    - ・3項にある「新規手法」を「種々の手法」に変更する。
    - ・3項に「国内外の関連ガイドライン等を参考にすること」と記載されて

いるが、具体的なガイドラインを末尾に列挙した方が、前例が少ないこの分野に関わる開発者にとって有用ではないか？→国内の関連通知は本文中に記載してある。→ASTM や ISO に関連する文書はないのか？→現段階では存在していない。

- 4/(1)項の本評価指標の対象となる生体由来材料を利用した医療機器の説明部分を「1. 生体由来組織を利用した医療機器」、「2. 細胞等から再構築した組織を利用した医療機器」、「3. 生体から抽出されたタンパク質等の再構成物を利用した医療機器」と大別する。
- 4/(2)項の順番を理解しやすいように並び替えた方がよい。→事務局で修正する。
- 4/(2)項「③材料の由来」を満たすにはどうしたらいいのか、参考基準となるようなガイダンスがあれば、記載していた方がわかり易いと思われる。→参考になる公的なガイダンスは見当たらないが、生体由来材料を用いた既存の医療機器に関する審査報告書はいくつか公開されているので、それが参考になる可能性はある。→ICH のガイドライン（例：Q5A: ウイルスの不活性化工程評価のガイドライン）には、その考え方が参考になる部分もあるかもしれないが、医薬品に対するガイドラインであることから、医療機器に適さない部分もあると考えられる。また、海外とは医療機器の規制が異なるので、海外のガイドラインを簡単には引用できないと考える。事実、生物由来材料を含む医療機器の審査では、生物由来原料基準をベースにケース・バイ・ケースで判断している。→それらのガイドラインを参考に、想定している医療機器に包括的に適用できるような概念を記載すればいいと思われる。
- 4/(2)項「④製造方法」中、留意する点として列挙されている事項に、③項と重複部分がある。→事務局で整理し直す。
- 製造工程における微生物学的スクリーニングは現実的ではないが、要求されるのか？→生体由来材料全般に要求は難しいが、製品によっては留意すべき事項になると考えられる。一方、最終製品で安全性が担保できれば当該スクリーニングが必要無いとも考えられる。→事務局・PMDA で記載内容の修正を検討する。
- 4/(2)項「⑤性能及び安全性」中、規格値に関する記述については、PMDA で修文された文章が受け入れられた。
- 4/(3)/①項の「化学的特性」に関して、生体由来材料の場合にはその評価が難しい。どのような特性を評価すれば良いのか？→この項目では、通常、製品が有する性質を記載してもらっている。製品によって記載事項が異なるため、それぞれの特徴を踏まえて工夫して記載してもらっているのが現状である。③項の「機械的安全性」との違いも分かり難いことから、サマリー・テクニカル・ドキュメント(STED)の記載要項通知や実例と照らし合わせ、生体由来材料において必要な記載事項についてPMDA でまとめる。
- 4/(3)/③/ア)項の「引張り強度」を「引張り強度、剛性等の生体力学的特性」に、イ)項の「圧縮強度」を「圧縮強度、剛性等の生体力学的特性」に修正する提案が受け入れられた。
- 「対象とする医療機器の形状、構造、使用部位、目的に応じて、ワーストケースを設定し～評価すること」とあるが、特に分解性を念頭においた

場合、具体的にどのような評価を行えばいいのか分かり難い。→例えば、*in vitro* 加速試験を実施して、経時的な評価を行うことが考えられる。→*in vitro* 加速試験は可能であるが、それを *in vivo* での挙動に外挿するのは現実的でない。一方、*in vivo* 評価を行おうとしても、機器を取り出すことができないので評価は難しい。→*in vitro* で不適合となる製品は *in vivo* では使用できないと考えられることから、まず、対象となる製品がどのような分解挙動を示すかを *in vitro* で評価することは必要だと考える。→人工関節では、*in vitro* 耐久性試験や磨耗試験などの加速試験結果が機械的安全性の根拠に用いられていることから、生体由来材料においても機械的安全性を評価するための *in vitro* 加速試験を草案することはできるのではないか。→製品によって必要となる評価項目は異なってくる。→「記載した項目は全て評価しなければならない」と誤解されないように「以下に例示した項目について必要であれば」などの但し書きを記載しておけば良いのではないか？・4/(3)/④項「滅菌」は別の位置へ移動させた方が良いのではないか？→事務局で検討する。

- ・4/(3)/⑤項において、耐久性が安全性と横並びであることに違和感がある。→一般的に医療機器では非臨床でも耐久性について確認することが要求されることから、この位置のままとする。
- ・4/(3)/⑤/ア項に「経年劣化しないこと」と記載されているが、その証明は困難である。→「(性能を担保できる有効期間) にあっては性能が維持できること」と当該文章を変更する。
- ・4/(3)/⑥項「性能評価」において、「～条件を適切に規定する」とあるが、この記載だと「具体的な数値まで示すこと」を求められるように感じる。実際、そのような数値を「規定」するのは、現状では非常に困難である。→「～条件を示す」と修正する。
- ・4/(4)/③項中、最後の一文は要求事項ではない方が良い→末尾に、「が望ましい。」を追記する

## 2：個別品目を対象とした別添について

現段階では時期尚早と思われるため、個別品目を対象とした別添は作成しないことが決定された。それに伴い、報告書には評価指標案と共に評価指標案作成過程で関係者から出されたコメント集の体裁を整えて掲載することが提案され、事務局で検討することとなった。

### (8) 次回委員会（12/19）までの作業について

本委員会での討議内容を反映した修正版を事務局側で作成し、メールベースで討議することとなった。

### (10) 今後の会議日程について

予備開催日として11月28日（月）16:00－18:00を設定していたが、この日は委員会を開催せず、メールベースで討議することとなった。

第3回会議：12月19日（月）16:00－18:00

第4回会議：1月23日（月）17:00－19:00

場所：東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 21号館 第1会議室

以上

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業  
生体由来材料分野 審査 WG  
平成28年度 第3回会議 議事概要

1. 開催日時：平成28年12月19日（月）16:00 – 18:20
2. 開催場所：東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 21号館 3階 第1会議室  
（東京都千代田区神田駿河台2-3-10）
3. 出席者（委員：座長以下五十音順・敬称略）  
座長：岸田 晶夫（東京医科歯科大学）  
委員：岩崎 清隆（早稲田大学）、中田 研（大阪大学）、中村 隆宏（京都府立医科大学）、二階堂 敏雄（富山大学）、八木 洋（慶應義塾大学）、山岡 哲二（国立循環器病研究センター）  
厚生労働省：川嶋 実  
医薬品医療機器総合機構(PMDA)：小林 陽子、松田 達弥、市川 雄大、藤井 道子、河西 正樹、渡邊 可奈子  
事務局（国立医薬品食品衛生研究所）：齋島 由二、中岡 竜介、加藤 玲子
4. 配布資料  
資料1：第2回審査WG会議議事次第（案）  
資料2：委員名簿  
資料3：第1回審査WG会議議事概要（案）  
資料4：評価指標案（事務局案）  
資料5：委員等からのコメント
5. 議事内容
  - (1) 開催挨拶  
座長（岸田委員）より挨拶があった。
  - (2) 配布資料確認  
事務局より配布資料の確認・説明があった。
  - (3) 総合討議  
事務局より資料3を用いて評価指標案の修正箇所の確認及び検討の必要な箇所が説明され、それに基づいて討議が行われた。  
<主な討議内容>
    - ・ 現時点で本評価指標の対象としている機器は、その目的を達成する過程で、自己組織に置換され、分解・吸収されることから、2項の記載を下記のように修文することとなった。  
【修正前】現時点で対象とする機器は、主に、上記目的を達成後、自己組織に置換され、～  
【修正後】現時点で対象とする機器は、主に、上記目的を達成するため、自己組織に置換され、～
    - ・ 4（1）総論での本評価指標の対象となる生体由来材料を利用した医療機器の大別1~3の定義が適切であるか再度確認する。
    - ・ 4（2）②ウ）の材料の由来の項については、「生物由来原料基準」を参考

にすれば、承認書に何を記載する必要があるかの目安になると思われるが、それだけでは具体性に欠けるため、その詳細が記載されている生物由来原料基準の運用通知や 1314 号通知を注釈としてつけることが提案され、了承された。

- 前回の討議で、4（2）ウ）(ii)に非営利のバンクからの入手を禁止と記載することが一旦受け入れられたが、法規制が変更される等、今後の展開が議論されていることを鑑みて、明確な禁止対象の記載はさけることとした。
- 4（2）エ）の表記をウ）と合わせ、下位の見出しをギリシャ数字で表記することとした。
- 4（3）非臨床試験の項において、記載されている *in vitro* 評価を全て要求しているのではないこと、例えばその評価が動物実験における評価で補完可能であれば省略できる場合もあることが指摘され、その旨を記すための文章を追記することとなった。

【修正前】以下に、一般的に留意すべき点を示す。

【修正後】以下に、一般的に留意すべき点を示すが、補完可能な評価により省略できる場合がある。

- 4（3）①物理的、化学的特性の項について、「最終製品が自己組織に置換され生体内で分解・吸収されることを意図したものである場合には、可能な場合、その分解・吸収挙動等について評価を行うこと。」と記載がある点については、2項との重複記載となっており分かりにくくなっているとの指摘があったため、読み手が理解しやすい表現に変更することとなった。また、具体的な試験項目例の列挙はあくまでも例示であることを強調するため、特性に応じた項目を適正に選択・追加して評価するよう促す一文が追記された。

【修正前】最終製品が自己組織に置換され生体内で分解・吸収されることを意図したものである場合には、可能な場合、その分解・吸収挙動等について評価を行うこと。具体的には、以下のような評価が考えられる。

【修正後】なお、本評価指標の対象は最終製品が自己組織に置換され生体内で分解・吸収されることを意図したものであるため、可能な限り、その分解・吸収挙動等について評価すること。具体的には以下のような評価項目が考えられるため、最終製品の特性等に応じた項目を適切に選択・追加して評価を行うことが想定される。

- 評価項目ア）について、生体由来材料の性質に即した項目に修正した。  
【修正前】ア）化学構造、含有成分、融点、粘度、pH、FTIR、NMR 等の化学的特性に係る情報

【修正後】ア）化学組成、含有成分、pI、FTIR 等の化学的特性に係る情報

- 4（3）④安定性及び耐久性の項で述べている安定性は、製造後から使用までのシェルフライフでの安定性を、耐久性は滅菌耐久性のことを示しているが、現行の文章では、使用後の安定性や耐久性のことを示していると誤解を生みやすいため、修文することとなった。合わせて「人工材料からなる医療機器と比較して、安定性や耐久性に劣っていることが多い」と記載されているが、断定するのは困難であることからこの部分も修文することとした。

【修正前】本評価指標が対象とする生体由来材料を原材料とする医療機器は、短期的には人工材料からなる医療機器と比較して、安定性や耐久性に劣っていることが多い。一方、生物由来材料特有の性能として、これらの

機器は自己細胞の浸潤等により長期の安定性や耐久性が期待できる場合がある。このような機器においては、どのくらいの期間で細胞浸入が起こるかを評価するため経時的データを示し、機器が組織に定常化するまでの期間に応じた評価期間を設定することが望ましい。

【修正後】本評価指標が対象とする生体由来材料を原材料とする医療機器は、人工材料からなる医療機器と比較して、安定性や耐久性に劣っていることが想定されることから、それらを考慮して以下の点を評価すること。

- ・ 4(4) 試験デザインの項で、「基本的には、既存治療等を対照としたランダム化比較試験が望ましいと思われる。」と記載されているが、今回対象となる生体由来材料を利用した医療機器の治験への適用は難しいという意見が出された。しかしながら、今回対象となる医療機器が分類されると考えられるクラス IV では、現在、原則としてランダム化比較試験が第一選択であることから、現行の表現を残したまま、文章の構成を変更することとした。

【修正前】基本的には、既存治療等を対照としたランダム化比較試験が望ましいと思われる。仮に、妥当なヒストリカルコントロールが既に存在する場合は、それとの比較が受け入れられる可能性があるが、患者背景、～

【修正後】基本的には、既存治療等を対照としたランダム化比較試験が望ましいと思われるが、妥当なヒストリカルコントロールが既に存在する場合は、それとの比較が受け入れられる可能性がある。その際は、患者背景、～

#### (4) 本年度の報告書の体裁について

事務局で作成した本年度の報告書案を出席者に閲覧し、その概略が事務局から説明された。関連資料として、評価指標案に引用されている通知類を掲載する予定であるが、全体のバランスを考え「医療機器の製造販売承認申請等に必要生物学的安全性評価の基本的考え方について」は考え方のみを掲載し、具体的な試験法部分が記載されている別添部分についてはそれが入手出来る URL の記載に留めること、また、「医療機器の臨床試験の実施に関する省令」については治験全般に必要な文書であることから、特に報告書に記載する必要は無いと思われるため省略することも検討している旨、事務局から説明があった。

#### (5) 今後の作業について

評価指標案の修正版に記載した内容に問題がないか、4(1) 総論の本評価指標の対象なる医療機器を3つに大別したそれぞれの表現が適切であるかも含めて確認した後、年内にメーリングリストへコメントを寄せることとなった。その際、今後の討議をメーリングリストベースで行うか、第4回委員会を開催し討議した方がよいかの意見もあわせて出し、年明けに事務局側で、委員からの意見や寄せられたコメントの量、質を鑑みて、次回会議開催の是非を含めた今後のWG 討議の進め方を決定することとなった。報告書の体裁は、年明けを目処に医療機器部 HP にアップされる、1) 通知類を一部省略したバージョンと 2) 会議中に閲覧したバージョンの両者の PDF を確認後、決定することとなった。

#### (6) 今後の会議日程について

第4回会議：1月23日(月) 17:00 – 19:00

場所：東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 21号館 第1会議室

以上