

<別添>

異種移植の実施に伴う 異種移植片由来感染症の リスク管理に関するガイドライン

令和5年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業
「遺伝子改変を行った異種臓器の移植に関する再生医療等安全性確保法の適用と運用
および公衆衛生上の安全性の確保に向けた調査研究」
研究代表者 山口照英（金沢工業大学 加齢医工学先端技術研究所）

内容

前書き	4
1 総則	5
1.1 目的	5
1.2 定義	5
1.3 基本原則	6
1.3.1 異種移植を実施する前提	6
1.3.2 感染症法	6
1.3.3 家畜伝染病予防法	7
1.3.4 薬機法	7
1.3.5 臓器の移植に関する法律	7
1.3.6 再生医療等安全性確保法	7
1.3.7 臨床研究法	7
1.3.8 遺伝子治療	7
1.3.9 その他の法令・指針	7
1.3.10 個人情報の保護	7
1.3.11 国際的な情報共有	7
1.4 本文書の見直し	8
2 異種移植の実施及び審査の体制	8
2.1 異種移植チーム	8
2.1.1 異種移植提供計画	8
2.1.2 異種移植チームの構成	8
2.2 実施責任者	9
2.3 異種移植提供機関の管理者	9
2.4 審査委員会	9
2.4.1 審査委員会の業務	9
2.4.2 審査委員会の設置	10
2.4.3 審査委員会の構成	10
2.5 異種移植提供機関	10
3 異種移植提供計画の内容及び審査	10
3.1 異種移植提供計画の内容	10
3.2 異種移植提供計画の審査	11
3.3 インフォームド・コンセントの方法及び内容	11
3.3.1 インフォームド・コンセントの方法	11
3.3.2 インフォームド・コンセントの内容	11
4 ドナー動物	13
4.1 ドナー動物の条件	13
4.1.1 原則	13
4.1.2 動物種の選択	13
4.1.3 留意事項	13
4.2 動物飼育施設	14
4.2.1 動物飼育施設の要件	14
4.2.2 標準操作手順書	14
4.3 ドナースクリーニングの考え方	16
4.3.1 感染症検査法の開発と妥当性評価、及び非臨床試験での評価	16
4.3.2 検査法の見直し	17
4.3.3 採用前の検査方法の評価	17
4.3.4 具体的な検査方法	17
4.4 コロニー又は閉鎖系の集団の品質管理	18
4.4.1 品質管理における基本的要素	18
4.4.2 記録する管理内容等	18
4.4.3 感染因子の検査の計画	18

4.4.4	検査する感染症等	18
4.5	動物個体の品質管理及びスクリーニング	19
4.5.1	潜伏期間中の外界との隔離	19
4.5.2	異種移植片の無菌性の確保	20
4.5.3	記録の閲覧及び保存	21
4.5.4	異種移植片を摘出した後に病原体が検出された場合の対応	21
4.6	異種移植片の採取・加工及びスクリーニング	21
4.6.1	採取・加工を実施する区域	21
4.6.2	受動的サーベイランスの実施等	21
4.6.3	標準操作手順書の作成	21
4.6.4	異種移植片の移植前の一時的な保管	22
4.6.5	異種移植片を採取した後のドナー動物	22
4.7	ドナー動物の記録及び試料の保管	22
4.7.1	保管の責任者	22
4.7.2	記録の保存	22
4.7.3	試料の保管	22
4.7.4	保管する試料	23
4.8	その他の基準	23
5	移植後の感染対策・感染因子監視（サーベイランス）	23
5.1	移植患者	23
5.1.1	移植患者の感染因子監視	23
5.2	移植患者又は緊密に接触する第3者（患者家族等）	25
5.3	異種移植提供機関における感染対策	25
5.3.1	感染対策実施法	25
5.3.2	急性症状出現時の手順	25
5.3.3	医療従事者	26
5.4	移植患者等の記録	27
5.4.1	記録の保存	27
5.4.2	保存施設の変更	27
6	公衆衛生上の対応	28
6.1	報告	28
6.1.1	異種移植の実施に関する対応	28
6.1.2	異種移植片由来感染症又はその疑い事例の発生時の対応	28
6.1.3	報告におけるプライバシーの保護	29
6.2	試料等についての照会	29
別添1	国外で異種移植を受けた患者等への対応	30
別添2	ドナーブタからヒトへの感染の危険性が排除されるべき病原体リスト	30
別添3	異種移植において3T3細胞（J2株及びNIH株）をフィーダー細胞とした上皮系の再生医療を実施する際の考え方	32
研究班	35	

前書き

本文書は、2001 年度に第一版が作成された。その前文にはその作成の趣旨として、動物細胞を利用した体外灌流装置等の開発、遺伝子改変動物作製を見据えた新たな技術開発が進んでいることを念頭に、異種移植に用いる細胞、組織又は臓器に随伴した異種動物由来感染症については、ウシ伝達性海綿状脳症（BSE）からの新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等動物由来の感染症の発生や、ブタ細胞と共培養したヒト細胞にブタ内在性レトロウイルス（PERV）が感染したことを指摘する研究等があり、現時点では未知の感染症の発生及び伝播が起こらないことを保証できる段階になく、同種移植とは異なる予測困難な問題が残されていると記され、このような技術開発とそれに対応する安全対策の観点から、異種移植における感染症伝播のリスクに対応する考え方が示された。

その後、科学技術の進歩に伴い、異種移植の分野にも大きな進展がみられた。2008 年には世界保健機関（WHO）により異種移植を安全に推進するための国際協力の方針が示され、2009 年の国際異種移植学会では異種膵島移植開始に必要な事項に関する統一見解が発表された。さらに、2014 年には、国内の「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。以下「安確法」という。）が施行され、細胞加工を伴う組織移植も同法の適用となり、異種移植は、最も高いリスクが予想される第 1 種再生医療等技術に分類され、厳格な対応が求められることになった。このような背景から、2015 年度に、臨床応用への進展の可能性が高いブタ膵島を用いた異種膵島移植に焦点をおいた文書改定が行われた。

一方、2022 年に米国で遺伝子改変を行ったブタ由来の心臓が医療として初めてヒトに移植され、さらに 2023 年にも遺伝子改変を行ったブタ由来の心臓移植が行われた。2024 年には遺伝子改変を行ったブタの腎臓が医療としてヒトに移植された。このようなブタ由来臓器の移植においては、様々な拒絶反応を制御するために複数の遺伝子改変が必須とされている。特に、遺伝子改変として超急性拒絶に関連する Gal エピトープのノックアウトが必須とされている。一方で、この Gal エピトープのノックアウトやその他の遺伝子改変は、遺伝子改変を行った動物に内在する感染因子の特性（細胞指向性）を変化させてしまう可能性があり、そのために種の壁を超えた新たな人獣共通感染症を引き起こすリスクが指摘されている。本改定では、遺伝子改変を行ったブタ臓器移植の実用化を見据えて、このような新規技術に伴って想定されるリスクのうち、特に感染症について取り上げ、レシピエントやレシピエントの接触者への感染症の伝播リスクに加え、市中での感染伝播など広く公衆衛生の視点も考慮した改定を行うこととした。

本文書は、公衆衛生学的な見地から、異種移植片に由来して発生する可能性のある感染症に関する問題を扱うものであり、言い換えると異種移植に起因して出現するかもしれない感染症に対して、どのような検査を行うか、また投与後の長期に亘る感染症の発症のモニタリングと共に公衆衛生を含めた安全性確保に資することを目的として、そのリスク管理の考え方を示したものである。本文書は、異種移植そのものの有効性、倫理性等の確保及び移植患者における安全性の確保を目的とするものではなく、安確法、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（平成 10 年法律第 114 号。以後「感染症法」という。）、「家畜伝染病予防法」（昭和 26 年法律第 166 号。）、「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「薬機法」という。）、「臨床研究法」（平成 29 年法律第 16 号）や「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和 3 年 3 月 23 日文科科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）の他、異種移植を実施する際に関わる法や指針が適用される場合については、これらの法令・指針を前提として、技術的観点から参考として併せて用いることを念頭に置いて作成した。なお、本指針の異種移植実施に伴う異種移植片由来感染症の発生リスクの管理の観点から、国外で異種移植を受けた患者等についても、国内で異種移植を受けた患者と同様な感染因子監視等の対応がなされることが望まれる。このような異種移植提供機関以外にも求められることが推奨される事項については、別添 1 に記載した。

1 総則

1.1 目的

公衆衛生学的な観点から、異種移植片に由来する既知及び未知の感染症に対して、その発生及び感染伝播を防止するためのリスク管理の方法を示すことを目的として、異種移植を実施する上で最低限検討すべき技術的事項をまとめたガイドラインである。特に近年、免疫応答性を制御するために遺伝子改変を行った動物由来の臓器の移植開発が進められてきており、このような遺伝子改変によって生じる可能性のある感染因子の種のバリアーを超えた伝播に対する考え方も示している。なお、異種移植の実施にあたっては、本文書を参考としつつ、関係法令等の遵守を前提に、研究計画に則った個別具体的な適切なリスク管理計画を策定することが重要である。

1.2 定義

用語	定義
異種移植	(1) 本文書において、異種移植とは、次に掲げることをいう。 a ヒト以外の動物に由来する生理的な機能を有する細胞、組織又は臓器をヒトに移植、埋め込み又は注入すること。 b 体外において、ヒト以外の動物に由来する生理的な機能を有する細胞、組織又は臓器に接触（※）したヒトの体液、細胞、組織又は臓器をヒトに移植、埋め込み又は注入すること（ヒト多能性幹細胞をヒト以外の動物体内で分化させた細胞、組織又は臓器を含む）。 (2) したがって、動物由来のものであっても、自律的に生理的な機能を有さない、例えば、心臓弁、インスリン、ゼラチン、アテロコラーゲン等の材料又は薬剤をヒトに使用することは、異種移植に含めない。
異種移植片	異種移植において、ヒトに移植される、埋め込まれる若しくは注入される、又はヒトの体液等と接触するヒト以外の動物に由来する細胞、組織又は臓器をいう。
感染因子	ドナー動物及びヒトへの感染性を有する微生物及び感染性タンパク粒子（プリオン）を指す。ドナー動物又はヒトに対する病原性が現時点では不明であるものを含む。
異種移植片由来感染症	異種移植片の人体の移植によって、異種移植片が有していた感染因子が移植患者に伝播し、発症しうる感染症を指す。
ドナー動物	異種移植に用いる異種移植片を提供する動物をいう。
コロニー	遺伝的に均一なドナー動物の集団をいう。
閉鎖系の集団	同一の閉鎖空間で飼育されたドナー動物の集団をいう。

DPF (Desinged Pathgen Free)	ブタをドナー動物とする場合に、ドナー動物において、移植患者に感染する危険性が排除されるべき既知の病原体（別添2）が現時点の手法では検出されていないこと。
ドナースクリーニング	動物が、異種移植片を提供するための適格性を満たしているかどうかを決定するための診断及び検査を行い、適格性を判断することをいう。
感染因子監視	ドナー動物、移植を受けた患者及び患者と密接に接触する第三者や医療従事者等に対して、血清学的検査等の適切な方法を用いて、感染因子の感染の有無を継続的に調べることをいう。未知のウイルスや迷入ウイルスを含めて感染症が顕在化した場合の対応として、移植を受けた患者やこれらの第三者の検体を保管し、サーベイランスを行うこと。 - 能動的サーベイランス：感染症の顕在化の前に種々の解析手法を用いて感染が起きていないか検査すること。 - 受動的サーベイランス：疾病や感染症の疑い事例の通報に基づくサーベイランス。発症時ばかりでなく、過去の検体を検査することによって感染の有無の判断が可能になることや、どの時期に感染したのかの情報が得られる場合もある。
医学的記録	移植を受けた患者についての、異種移植実施前後における健康状態及び感染因子監視の結果を記録したものをいう。
健康管理記録	ドナー動物個体又はそのコロニー又は閉鎖系の集団の由来（交配に関することを含む。）、品種、医薬品の投与歴、飼育状態、感染因子監視（検査を含む。）等の結果を記録したものをいう。

※ 共培養による間接的な接触については、別添3を参照すること。

1.3 基本原則

1.3.1 異種移植を実施する前提

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

しかし、異種移植については、ドナー動物に由来する感染因子の移植患者への感染及び伝播による公衆衛生学的な危険性を、現在の医学では完全には排除し得ないおそれがあるため、既知のみならず未知の感染症の伝播を防止するための検査を含むサーベイランス等、感染症対策を十分に行うことができることが実施の前提となる。

1.3.2 感染症法

ドナー動物に由来する異種移植片に由来する感染因子やそれによって生じる感染症は、感染症法に規定される病原体等や感染症に該当する場合がある。感染症法に規定する感染症を疑う場合や診断した場合、未知の感染症の発生を疑う場合には、同法に基づき届出の義務が生じることもあるため、最寄りの保健所に相談し、その指示に従うこと。また、異種移植片に由来する感染因子やそれによって生じる感染症については、専門的見地が必要

な場合があることから、厚生労働省及び国立感染症研究所（令和7年4月1日以降は国立健康危機管理研究機構。以下に同じ。）への連絡・相談が必要な場合がある。

1.3.3 家畜伝染病予防法

家畜伝染病予防法の対象となる場合には、これに従うこと。

1.3.4 薬機法

薬機法の対象となる場合には、これに従うこと。

1.3.5 臓器の移植に関する法律

「臓器の移植に関する法律」（平成9年法律第104号）の対象となる場合には、これに従うこと。

1.3.6 再生医療等安全性確保法

安確法の対象となる場合には、これに従うこと。動物由来の臍島細胞の移植については、第1種再生医療等に分類されている。異種臓器移植や遺伝子改変された異種臓器の移植についても、基本的には安確法の対象となる。なお、2024年6月14日に「再生医療等の安全性の確保等に関する法律及び臨床研究法の一部を改正する法律」（令和6年法律第51号）が公布され、2025年5月31日に施行される。これまで「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」（平成31年2月28日厚生労働省告示第48号。以下「遺伝子治療指針」という。）に基づき実施されてきた遺伝子治療等臨床研究については、同法の施行以降は改正された安確法の対象になる場合があることに留意する必要がある。

1.3.7 臨床研究法

「臨床研究法」（平成29年法律第16号）の対象となる場合には、これに従うこと。

1.3.8 遺伝子治療

遺伝子を導入ないしは改変を行った異種移植片を使用する移植等のうち、遺伝子治療等臨床研究に該当する場合は、遺伝子治療指針に準拠する必要がある。

1.3.9 その他の法令・指針

上記記載した法令・指針の他、遵守すべき法令・指針等がある場合、それらにも従うこと。

1.3.10 個人情報の保護

異種移植に関係する者は、個人情報保護法等に基づき、個人情報の管理を徹底すること。なお、当該者が異種移植に関係する者でなくなった後においても、同様とすること。

1.3.11 国際的な情報共有

異種移植では移植患者やその家族等の第三者のみならず公衆衛生にかかわる感染症が発生するリスクがあることから、2011年にWHOが異種移植における規制要件を公表し、異

種移植に伴う感染症のリスク管理の重要性を指摘している。異種移植の感染症リスクについては海外で異種移植を受けることを含め国際的な情報共有が必要とされる。したがって、異種移植に関係する者は、国際的な情報共有に積極的にかかわることが求められる。また、そうした感染症の発生時には、国際保健規則(2005)に基づき、WHOへの報告が必要になる場合も想定されることから、感染症法に基づく対応を行うとともに、疑う事例が発生した際には、厚生労働省及び国立感染症研究所への迅速な報告が必要である。

1.4 本文書の見直し

本文書は、科学技術の進歩、異種移植片等の取扱いに関する社会情勢の変化等を勘案して、必要に応じて見直すことが必要である。

2 異種移植の実施及び審査の体制

2.1 異種移植チーム

2.1.1 異種移植提供計画

異種移植チームの実施責任者の下で、異種移植提供計画を作成、遵守し、異種移植を実施すること。また、移植実施後の監視等を適切に実施すること。なお、当該異種移植が安確法の下で実施される場合には、当該異種移植提供計画は、第一種再生医療等提供計画として作成される必要がある。

2.1.2 異種移植チームの構成

異種移植を実施する場合、ドナー動物及び移植患者における微生物学監視を含む感染症のサーベイランスを実施することができる十分な専門的知識と技術を有することが必要である。したがって、担当医のほかこれらの専門分野に精通した複数の専門家から成るチーム（以下「異種移植チーム」という。）によって行い、当該チームは、下記の条件を満たすこと。

- (1) チームを総括する責任者（実施責任者）をおくこと。
- (2) 移植手術についての責任医師が含まれること。
- (3) 次に掲げる専門家が含まれること。
 - a 人獣共通感染症、免疫抑制下における感染症を熟知した臨床感染症学の専門家
 - b ドナー動物種の畜産学と感染症（特に人獣共通感染症）を熟知した獣医師
 - c 移植医療機関での院内疫学又は感染管理の専門家
 - d 微生物的検査・診断の専門家
 - e 遺伝子改変を行った動物由来の移植片を用いる場合には、遺伝子改変によって生じる新たな感染症リスクについてリスク評価を実施可能な専門家

2.2 実施責任者

実施責任者は、次の業務を行うものとする。

- (1) 異種移植提供計画を作成し、異種移植を提供する医療機関（以下「異種移植提供機関」という。）の管理者の了承を求めること。
- (2) 異種移植提供計画の変更等について、異種移植提供機関の管理者の了承を求めること。
- (3) 異種移植チームを総括し、当該異種移植に参加する専門家に必要な指示を行うこと。
- (4) 異種移植提供機関の管理者に対し、必要な報告を行うこと。

2.3 異種移植提供機関の管理者

異種移植提供機関の管理者は、異種移植の実施について次の業務を行うものとする。

- (1) 異種移植を行うことの適否についての審議を行わせるため、異種移植提供機関に審査委員会を設置すること。
- (2) 実施責任者から異種移植の実施又は変更の了承を求められた際に、異種移植の実施について審査委員会に意見を求め、その意見に基づき、実施責任者に必要な指示を与え、異種移植提供計画等に反映させ、実施の適否を判断すること。審査委員会が異種移植を実施することが適当でない旨の意見を提出した場合、実施を了承しないこと。
- (3) 異種移植の実施の適否の判断について、書面により、実施責任者に伝えること。安確法の対象となる場合には、同法に従い実施の適否が判断されるが、その際に本文書を合わせて遵守することが求められる。なお、具体的な実施の適否の判断に係る手続きとしては、認定再生医療等委員会の審査を経て、厚生労働大臣へ再生医療等提供計画の提出を行い、厚生科学審議会の意見を聴いて安全性等について確認を受けることとなる。
- (4) 実施責任者等から当該異種移植の実施についての報告を受け、必要に応じ、実施責任者等に指示を与えるとともに、厚生労働大臣に対し、報告を行うこと。
- (5) 審査委員会の記録を含め必要な記録及び試料（ドナー動物及び患者試料）を適切に保管し、保健所、厚生労働省、国立感染症研究所等から求めがあった場合に、開示する等の協力を行うこと。

2.4 審査委員会

2.4.1 審査委員会の業務

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

2.4.2 審査委員会の設置

審査委員会は、異種移植提供機関の管理者が設置する。異種移植提供機関に所属しない者を構成員に含めること。

2.4.3 審査委員会の構成

臨床研究等を審査する既存の倫理審査委員会（「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和3年3月23日文科科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）に規定する倫理審査委員会）の要件に加え、以下に掲げる要件を満たさなければならない。

- (1) 異種移植片由来の感染症の発生及びその感染伝播に関するリスク評価・管理体制を審査するため、人獣共通感染症及び免疫抑制剤の使用や免疫不全患者における感染病態など感染症の基礎医学、臨床感染症学、検査学、疫学、公衆衛生行政について、各領域の専門家を有していること。特に遺伝子改変を行ったドナー動物を用いる場合には遺伝子改変に伴う感染症の伝播リスクを評価可能な専門家が参画すること。
- (2) ドナー動物の適格性を審査するため、ドナー動物のスクリーニングの頻度、感染因子の潜伏期間中の外界との隔離期間等の管理条件に関する疫学的事項を十分に評価できる獣医学の専門家を有していること。
- (3) 異種移植チームに含まれる研究者は、委員として審査委員会に参画しないこと。
- (4) 委員会の活動の自由及び独立が保障されるよう適切な運営手続が定められていること。また、委員会の構成、組織及び運営並びに公開その他審査に必要な手続に関する規則が定められ、透明性が確保されていること。

2.5 異種移植提供機関

異種移植提供機関は、次に掲げる要件を満たさなければならない。

- (1) 異種移植提供機関は、公衆衛生学的見地から、ヒト及び動物に由来し、通常の検査手法では検出が困難な感染因子の同定を行うため、そのような能力を保有する国立感染症研究所等との連携体制を確保する。また、通常の検査手法では検出が困難な感染因子の同定に関する経験及び知識を有する者が参画する研究体制をとらなければならない。
- (2) 移植実施後も引き続き移植患者の管理、試料の保管・管理等が可能であること。
- (3) 異種移植提供機関は、実施する異種移植に相同な同種移植が存在する場合には、その経験、専門知識及び設備を有すること。

3 異種移植提供計画の内容及び審査

3.1 異種移植提供計画の内容

異種移植提供計画には、以下の内容を含めること。

- (1) ドナー動物のコロニー又は閉鎖系の集団についての製造や品質管理に関する事項：参照 4.1、4.2、4.3、4.4

- (2) ドナー動物個体の品質管理・スクリーニングに関する事項：参照 4.1、4.2、4.3、4.5
- (3) 異種移植臓器や組織等の採取・調製に関する事項：参照 4.6
- (4) 異種移植片のスクリーニングに関する事項：参照 4.6
- (5) 移植患者のインフォームド・コンセントやアセントの方法・内容に関する事項：参照 3.3
- (6) 移植後の移植患者の監視・管理（モニタリング）に関する事項：参照 5.1
- (7) 移植患者の接触者への十分な説明に関する事項。移植を受けた患者が日常医療を受ける際の留意事項。公衆衛生に及ぼす影響：参照 3.3、5.2
- (8) 異種移植提供機関における感染対策に関する事項：参照 5.3
- (9) ドナー動物と移植患者に関する記録・試料に関する事項：参照 4.7、5.4 他

3.2 異種移植提供計画の審査

異種移植提供計画は、異種移植チームのすべてのメンバーによる内部審査終了後、異種移植提供機関の管理者の了承を求め、審査委員会の審査を受けなければならない。

ただし、安確法に基づきの実施される異種移植の提供のうち、2.4.3 の要件を満たす認定再生医療等委員会で異種移植提供計画の審査を受けた場合には、当該認定再生医療等委員会において当該提供計画の再生医療等提供基準への適合性が確認されたことをもって、審査委員会の審査に代えることができる。

3.3 インフォームド・コンセントの方法及び内容

3.3.1 インフォームド・コンセントの方法

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

3.3.2 インフォームド・コンセントの内容

異種移植片由来の感染因子に感染する可能性について、移植患者に適切な説明を行い、移植患者の日常生活や医療機関への受診等で配慮されるべき事項の説明が可能な対応をとることにより、移植患者自身の健康及び公衆衛生に対するリスクを低減できるようにすること。

移植患者の接触者への対応の説明内容には、以下の事項を含めること。なお、異種移植提供機関は、移植患者が接触者に説明する際に用いるための説明資料を作成すること。

- a. 異種移植片由来感染因子に感染する危険性及びそれに伴う感染症が発生する可能性が否定できないこと。
- b. ヒトからヒトへ病原体を感染させる可能性のある行為（例えば、物理的バリアーを用いない性的交渉、授乳、同じ注射針を用いての薬の使用等血液又は体液への接触を伴う行為）についての情報及びその危険性を最小限に抑える方法。
- c. 移植患者自身に原因不明の症状が見られた場合、異種移植提供機関の担当医に直ちに報告する必要があること。

移植患者に対する説明事項には、少なくとも以下の事項を含めること。

- (1) ドナー動物に由来することが判明している病原体による感染の可能性のみならず未知の感染因子の感染の有無を定期的に検査する必要があること。
- (2) 異種移植片由来の未知の感染因子の感染の可能性。その危険性が現時点では未知であること、このため発症時期やどんな病状を示すか予測できないこと。そのため長期に亘って感染症の発症をモニタリングする必要があること
- (3) 異種移植片由来感染因子は、移植患者に接触する家族や性的交渉相手等体液に接触する可能性のある者に伝播する可能性が否定できないこと。
- (4) (1)～(3)に示す接触者への感染因子の感染は、例えば、性的交渉時には体液に対するバリアーとなる用具を使用すれば危険性が低下する可能性があること、乳幼児、妊婦、高齢者、慢性疾患患者及び免疫抑制状態にある者に対しては感染の危険性が増す可能性があること等を説明するなど感染の伝播の防止に関すること。
- (5) 入院中の隔離の必要性（予想される隔離期間）と退院後の特別な注意点（食事、旅行等）。
- (6) ドナー動物となった動物種と移植患者とが、それぞれに、種を超えた感染症の伝播における危険因子となる可能性があり、その危険性を最小限にするため、退院後に注意が必要となること。
- (7) 当該異種移植の技術に伴う感染症リスクの科学的知見は未確立であり、長期間、感染因子監視を行う必要があるため、当該知見が確立するまでの間、定期的に、かつ、必要に応じて細胞や血清を採取して検査を行う必要があること。その期間は一生懸命となる可能性があること。また、受動的サーベイランスを目的として定期的に患者検体の保管が必要なこと。感染因子監視を目的とする検査を含む移植実施後の診察のスケジュールはできる限り明確にしておく必要があり、あらかじめ診察のスケジュールを移植患者に伝えること。
また、移植患者又は接触者に重篤又は原因不明の症候（症状・徴候）が現れたときは、直ちに異種移植提供機関の担当医に報告しなければならないこと。
- (8) 採取された試料（検体）及び医学的記録を移植実施後30年間は保管し、診療、研究及び感染症の原因究明の目的で使用する。
- (9) 移植患者は、当該異種移植の技術に伴う感染症リスクの科学的知見が確立するまでの間、移植後全血、血清、血球、骨髓液、さい帯血、臓器、組織、乳汁、卵子、精子、その他身体のどの部分もヒトへの使用を目的として提供してはならないこと。
- (10) 将来、出産する場合は、妊娠期間中、出産及び授乳の際に、児に異種移植片由来の感染因子の伝播が生じる可能性を否定できないこと。
- (11) 長期間の健康管理のために、移植患者は、住所、電話番号等の変更があった場合、必ず異種移植提供機関の担当医に連絡すること。
- (12) 死後、剖検を実施し、臓器等が採取・保存され、研究及び感染症の原因究明の目的で使用されることへの協力。また、剖検を実施する必要性を、家族に伝えておくこと。
- (13) すべての医学的記録は、関係する行政機関（厚生労働省、国立感染症研究所、保健所等）に法に基づき開示される可能性があること。また移植以外で手術等の医療を受ける場合、異種移植を受けたことの情報を共有されること。ただし、移植患者のプライバシーは最大限守られること。
- (14) 異種移植片が拒絶又は摘出された場合であっても、上記のすべての項目が適用されること。

4 ドナー動物

異種移植を受けた免疫抑制状態にある患者では、既知の人獣共通で病原性を示す微生物だけでなく、ドナー動物に対しては無害であり体内に常在する微生物や共生生物がヒトに疾患を起こす可能性がある。したがって、移植に用いられる場合、異種移植片の感染因子の検査を徹底的に行うべきであるが、異種移植片そのものに完璧な検査を行うことは技術的に困難であることから、以下に示す事項を実施することにより、異種移植片由来の感染因子が移植患者に感染する危険性を最小限に抑える必要がある。

4.1 ドナー動物の条件

4.1.1 原則

異種移植片（細胞・臓器等）は、閉鎖環境で生産・飼育された、由来が明確な動物から得られたものでなければならない。感染因子を媒介する可能性のある節足動物等の施設への侵入を防止する対策がとられている必要がある。動物は、ドナー動物又は移植患者に感染する危険性のある感染因子をできる限り有しないコロニー又は閉鎖系の集団から得なければならない。特にブタをドナー動物とする場合については、ドナー動物から移植患者への感染する危険性が排除されるべき病原体（Designated Pathogen）のリストは別添2のとおりであり、ドナー動物において、このようなリストの病原体が検出されないことをもって「Designated Pathogen Free (DPF)」と定義される。一方で、ドナー動物に感染している、あるいは感染している可能性のある感染因子については新たに見出されることがあり、この表の中に記載された感染因子の検査で十分とみなせるわけではなく、感染因子の新たな動向にも着目し、必要に応じて追加の検査を実施すること。このような検査を含めて適切な対策をとることにより異種移植片由来感染症のリスクを低減することが重要である。

また、閉鎖系のよく管理された環境で飼育されたコロニー又は閉鎖系の集団であっても、検査等により目的とする異種移植手術に適した状態であることが確認できた個体のみを使用しなければならない。

4.1.2 動物種の選択

動物種の選択にあたっては、内在性レトロウイルス等の動物種ごとの微生物学的特性を考慮すること。

4.1.3 留意事項

上記の観点から、下記の事項に留意すること。

- (1) 野生又は野外で生活していた動物は、ドナー動物としてはならない。
- (2) 輸入動物又はその一代目の子孫については、その動物が国内で入手不可能な種又は系である場合に、ドナー動物とすることができる。なお、輸入動物の使用については、ドナーとしての特性（適格性）が提供動物飼育施設により国内と同様に証明されている場合に限る。
- (3) プリオン病（例えば、伝達性海綿状脳症）が報告されている種をドナー動物とする場合は、脳神経系疾患がないことが証明され、食餌源もよく管理された閉鎖系の集団から入手したものでなければならない。また、そのような種の動物については、

発生の危険性の高い国を原産国とする動物の細胞、組織又は臓器を異種移植に用いてはならない。

- (4) 屠畜場の動物は、一般に、閉鎖系で飼育されておらず、また、健康管理記録を得られないこと等から、屠畜場から得た動物の細胞、組織又は臓器は、異種移植に用いてはならない。
- (5) ヒト以外の霊長類をドナー動物とすることは、現在のところ、微生物学的特性が十分に解明されていないために適切でない。
- (6) 開放的な管理（例えば、柵内での放し飼い）を受けていた動物は、節足動物や他の生物と偶発的に接触することにより感染因子に感染している可能性があることから、ドナー動物としてはならない。さらに閉鎖系であっても、節足動物等の侵入を厳格に防止できるような隔離対策が取られていることが必要である。
- (7) ワクチン接種を受けたことのある動物個体は、抗体検査等の感染因子監視で陽性（偽陽性）と判断される可能性があるため、ドナー動物としてはならない。
- (8) 胎盤に感染するウイルス等の有無に関する検査を実施し、その感染が否定された健康な動物母体から帝王切開により摘出され、アイソレーター内で飼育した外来性の感染因子に対する無菌状態が保たれた動物個体、又はそのような動物を基に繁殖を継続された閉鎖系の集団に由来する動物個体の作出と維持管理技術が確立された動物種が利用できる場合には、それらの動物を用いること。
- (9) ドナー動物の生産にクローン胚を用いる場合、クローン胚作成用の卵子を供与する動物、及び遺伝子改変を行った細胞の核を得るために細胞を単離する動物についても、ドナー動物と同様に感染因子や健康状態などその適切性が確認されていること。
- (10) ドナー動物を得るためにクローン胚を調製する動物やクローン胚を移植する借腹動物を用いる場合、これらの動物の感染因子の検査を実施すること。

4.2 動物飼育施設

4.2.1 動物飼育施設の要件

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

- (1) 当該動物飼育施設は、「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」（平成 18 年環境省告示第 88 号）に準拠すること。
- (2) 当該動物飼育施設は、該当する異種移植チームの適切なメンバーによる監査委員会（以下「監査委員会」という。）の査察を受けること。
- (3) 当該動物飼育施設は、標準操作手順書、文書化された動物の健康管理簿及び感染因子監視システムを有すること。
- (4) 当該動物飼育施設は、当該動物種の感染症を熟知した獣医師をスタッフに有すること、さらに微生物検査室による監視体制を維持すること。

4.2.2 標準操作手順書

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

a 動物の導入基準

内部で出産した場合を除いて、育種コロニーに導入するすべての動物は、あらかじめ定めた隔離室に、一定期間留置しなければならない。適切な動物の育種生殖の点からは、人工授精、胚移植、早期離乳、子宮切開又は子宮摘出、養親などの工程についても十分な安全対策やモニタリング、検査を行うことで感染因子の感染リスクの低減化を行うべきである。

b 疾病及び感染因子監視の基準

感染因子監視については、4. 3、4. 4 及び 4. 5 を参照し、適切な方法を採用しなければならない。

c 有症状又は検査陽性の動物の隔離と排除の基準

d 施設入域者の健康診断と感染因子監視の基準

e 施設の入退時の管理法

f 施設の清掃方法

g 飼料、水、用具及び医薬品等の出所と供給について

医薬品や他の添加物を含めたすべての餌成分はドナー動物の少なくとも 1 世代前から記載されていなければならない。さらに、遺伝子改変胚を得るために体細胞や動物胚を用いる場合には十分に系統の明確な管理された群から得ること。乳はその有効成分に影響を与えない範囲で感染因子の不活性化工程を採用することが推奨される。プリオン関連疾患や遅発性の感染症の防止及び他の感染因子の感染の予防に重要であることから、餌中にプリオン等の汚染リスクのある動物性物質が使用されていないことの記載が特に必要である。プリオン感染は臨床的な潜伏期間が長く、発症すると重症となり、現在の検査法では早期の検出が難しいことなどから、その危険因子を除去することが重要である。

h 節足動物等対策

感染因子を媒介する節足動物や他の生物が飼育施設に迷入しないような十分な対策がとられていること

i 動物の輸送に当たっての配慮

個々のドナー動物の最終スクリーニングと品質管理や異種移植片の採取・調製を行う間の施設内での動物の輸送は、連続的に一匹ずつ輸送するよりも、各段階でバッチごと又は全動物まとめて行うほうが、感染因子と接触する可能性を少なくすることができる。動物の 1 バッチを輸送した後は、動物飼育施設の検疫区域及び異種移植片調製区域は、次の動物バッチを受け入れる前に洗浄し、消毒する。また輸送においては、外部環境に対する隔離の逸脱が起こらない対策が求められる。一方、異種臓器など採取後速やかに患者に移植される必要がある場合で移植施設、ないしは移植施設の近くで移植臓器を取り出す必要がある場合には、輸送等による感染因子の汚染を十分に防ぐ体制をとるべきである。また採取に際しての環境や採取方法が感染因子の汚染が起きないことを十分に検証しておくことが必要である。

j 死体の処置

想定外に死亡した場合の原因究明等の手順について検討しておくことが必要である。

k 供給したドナー動物の記録方法

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

l 保管する試料の範囲及びその保管方法（再検査が可能な条件で保管すること）

m 保存する記録及びその保存方法

次に掲げる記録を保存し、これらの記録に含まれる情報を容易、正確、迅速に照合するために、各情報がリンクされるような動物の番号付け等（個体識別用のマイクロチップの植込み等）による個体識別法を施行しなければならない。

(a) 供給した動物の誕生以来の飼育記録及び健康管理記録

(b) 動物集団の健康管理記録（餌の記録を含む。）

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

(2) 動物飼育施設が業務を取り止める場合は、(1) l 及び m に規定する試料及び動物健康管理記録を、それぞれの異種移植提供機関又は保管業務を引き継ぐ施設に移管すること。また異種移植提供機関に遅滞なく新たな記録や検体の保管の移管について報告すること。

4.3 ドナースクリーニングの考え方

ドナー動物の母集団、個々のドナー動物及び異種移植片における感染因子に対するスクリーニングについては、バイオ医薬品に用いる細胞基材のウイルス検査ガイドライン ICH Q5A(R2)等の最新のものを参照するとともに、次に掲げる要件又はこれと同等以上の要件を満たす方法を採用すること。

4.3.1 感染症検査法の開発と妥当性評価、及び非臨床試験での評価

異種移植の開発では既知及び未知を含めてどのような感染症を診断の対象とすべきか、また、そのためにどのような感染因子の検査を実施すべきか等、ドナー動物やその疫学的特性等を含めて適切な試験を行う必要がある。さらに既存の試験法が十分でない場合には新たな検査法の開発も考慮すべきであり、開発した試験法の感度・精度等の評価を行う必要がある。採用した検査法については、異種移植片を用いた臨床試験前に実施する非臨床試験を通じてその妥当性の評価を行わなければならない。非臨床試験では、異種移植片内の感染因子の同定は、そのドナー動物種の疫学的特性等を踏まえて実施しなければならない。また同定された感染因子がヒトに病原性を示し、疾病を発病させる可能性があるかどうかを検討しなければならない。ドナー動物種の細胞、組織又は臓器に存在する内在性レトロウイルスや持続感染性の微生物のヒトへの病原性の解明は特に重要である。一方で、感染した微生物が潜在化したまま持続感染している可能性についても検討を行うこと。例えば、非常に幅広いウイルスに指向性を持つ細胞との共培養なども考慮すべきである。これらの非臨床試験等によって得られたデータに基づいて臨床使用に向けた異種移植片の品質管理のための適切なスクリーニング検査法を定めなければならない。

なお、ブタについて、スクリーニング検査法を定める際に現時点で考慮しなければならない感染因子については、4.1 で示したとおり別添2に掲げるドナー動物からヒトへの感染の危険性が排除されるべき病原体リストを、参照すること。ただし、これらのリストに挙げられた微生物の検査を省略する場合は、省略できる科学的な根拠に基づかなければならない。ブタ内在性レトロウイルス（PERV）については、一般的にブタにおいて、DNAレベルでは検出されるものであり、定期的な発現・感染のモニターを必要とする。本表に記載されていない新たな感染因子も見出されてきており、未知の感染因子が存在する可能性を見据えた検出法の開発や適用を投与後も見据えて感染因子の監視プログラムの策定を行うことが求められる。場合によっては移植後に免疫抑制剤を投与することにより潜在化している感染因子が顕在化する可能性も考えられる。また、ドナー動物由来異種臓器をサル等に移植するような試験では、用いる免疫抑制剤のみならず臓器そのものへの強い免疫応答が惹起されるために感染因子の挙動が影響する可能性があることから、得られたデータの解釈について十分に考慮すること。

遺伝子改変をしたドナー動物を用いる場合には、導入された遺伝子等によって本来感染性が知られていない感染因子が感染しているリスクも想定され、目的とする動物種に限定せず、より広範囲な検査を実施すること。また補体制御因子などヒト由来遺伝子を導入している場合には、本来ヒトにしか感染しない感染因子がドナー動物に感染してしまう可能性があり、より広範な感染因子を対象とした検査を実施する必要がある。

動物飼育等に従事する者の健康管理を行うこと。ヒトから動物への感染伝播や動物からヒトへの感染の両面から検査を実施すること。

4.3.2 検査法の見直し

異種移植チームは、新たな感染因子が出現する可能性や未知の感染因子が混入するリスクを想定し、スクリーニング方法の適切性について適宜見直すことが求められる（医薬品や医療機器、血液製剤で収集される感染症定期報告の確認など）。コロニー又は閉鎖系の集団、個々のドナー動物及び異種移植片における既知の感染因子の検査法は、ドナー動物種と臨床での使用法に合わせて確立され、感染症の知識の進歩にあわせて随時更新しなければならない。

4.3.3 採用前の検査方法の評価

コロニー又は閉鎖系の集団、個々のドナー動物及び異種移植片の感染因子検出のためのすべての検査法は、採用に当たってその感度、特異性及び精度について十分に検証されていなければならない。開発途上の検査法については、スクリーニングの補助として行い、結果を評価したうえで臨床試験での検査を実施しなければならない。

4.3.4 具体的な検査方法

非臨床試験では、異種移植片からの試料をドナー動物に潜在する可能性のある一連のウイルスを検出できる適切な指標細胞との共培養試験を行い、内在性レトロウイルスを含めヒトに感染する可能性のある異種動物由来のウイルスの増殖と検出を試みなければならない。共培養における一連の指標細胞の選択は、異種移植片を採取するドナー動物とその臨床使用法に基づいて選択するのみならず、未知のウイルスを含め迷入ウイルスの存在も想定した細胞と検出系を選択する必要がある。具体的な検査法については、ICH Q5A (R2) 等のバイオ医薬品に用いる細胞基材のウイルス検査ガイドラインの最新版を適宜参照すること。

例えば、ヒトの中枢神経系に関連した異種移植の場合、神経向性ウイルスを検出するために、異種移植片から採取した試料と当該ウイルスを増殖させる可能性の高い細胞株とを共培養すること、また高感度に検出するための長期継代培養、細胞障害性や病巣形成の観察、逆転写酵素活性測定及び電子顕微鏡観察など広範なウイルスが検出できるような検査系や感染指標を適用することが必要と考えられる。そのような培養に加え、免疫学的あるいは遺伝子工学的手法（酵素抗体法、免疫蛍光抗体法、サザンブロット法、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）などの核酸増幅法、次世代シーケンシング（NGS）法）、又は近縁種を用いた生体内（in vivo）での培養技術なども併用することが有効である。潜在性ウイルスの検出は、化学物質又は放射線を用いて活性化することにより容易に検出できる場合もある。ただし、これらの手法を多面的に用いることにより未知のウイルスも含めて迷入ウイルスを検出できる可能性が高まる。また、汚染リスクの高い細菌の検出には、適切なPCR プライマーの使用が有用と考えられ、異種移植片のスクリーニングに用いることができる。

特に多様なウイルスに指向性をもつ複数の in vitro 試験の組合わせが未知ウイルスを含めた迷入ウイルスの検出に有効であるが、その一方で評価に時間を要することからドナー動物の試験としては適応が困難であるかもしれない。その場合には、ドナー動物の血液を

あらかじめ検査することやドナー動物と同じ飼育をされた他の動物を代替とすることも検討すること。

4.4 コロニー又は閉鎖系の集団の品質管理

4.4.1 品質管理における基本的要素

異種移植に用いるドナー動物としてのコロニー又は閉鎖系の集団の品質管理のために推奨される基本的要素は次のとおりである。

- (1) コロニーの維持は閉鎖系の環境で行われること。
- (2) 感染性病原体についての適切な感染因子監視プログラムがあること。

コロニー又は閉鎖系の集団の健康維持と感染因子監視プログラムは、その使用目的、使用方法などの特性に見合ったものである必要があり、動物飼育施設の標準作業手順書に明記されなければならない。これらの手順は監査委員会又はそれに相当する委員会により承認されなければならない。コロニー又は閉鎖系の集団及び移植用に供給される個々の動物の健康管理記録は動物飼育施設において少なくとも移植実施後 30 年間は保存しなければならない。

4.4.2 記録する管理内容等

動物飼育施設は、動物飼育施設で実施される採血、生検等の非経口的処置を行う場合には、滅菌済み器具を用いて無菌的に行う等標準的な方法を用いた獣医学的管理（例えば、寄生虫の駆除）に基づいたコロニー又は閉鎖系の集団の健康管理を実施し、健康管理記録として記録すること。また、コロニー又は閉鎖系の集団の健康に影響を及ぼす可能性のある事象（例えば、施設の環境維持装置の破損、病気の発生、動物の突然死）も併せて記録し、その原因究明を行い、その結果を含めておくこと。特に、スクリーニングにおける血清反応の検査結果の解釈に必要であるため、スクリーニング検査計画は詳細に記載すること。異種移植を提供する医療機関の責務として、これらの記録やスクリーニング検査計画等を動物飼育施設から入手し、保管すること。

4.4.3 感染因子の検査の計画

標準的な獣医学的管理に加えて、臨床的に症状を示さない感染因子のコロニー又は閉鎖系の集団への侵入を監視する体制を構築すること。標準作業手順書には感染因子の検出に用いる身体所見並びに臨床検査の種類及びスケジュールを含む監視計画について記載しなければならない。

4.4.4 検査する感染症等

コロニー又は閉鎖系の集団に対して実施する検査は、国内に生息する同種の飼育動物に存在が確認されている人獣共通感染症を重視すること。ただし、国内では見られないか、又は野生で生活している動物にのみ認められる感染因子については、どの程度の監視を行うかはその疫学状況を考慮すること。ただし、繁殖元の検査やコロニー又は閉鎖系の集団の閉鎖系の維持が十分になされていることが求められる。コロニー閉鎖系の集団の地理的な由来は、当該コロニー又は閉鎖系の集団に存在する感染因子の可能性を考察する上で有効な情報である。

ドナー動物の地理的な面も含めた開発履歴を参考に、発祥地や飼育地で流行している地域固有の感染性病原体についても十分な知識をもった獣医師の参画が求められる。

検査に関する留意事項は、次のとおりである。

- (1) 感染因子監視プログラムの一環として、コロニー又は閉鎖系の集団から無作為抽出した動物から定期的に血液等の試料を採取し、その一部は必要な検査が生じた場合に解析可能な条件で保管しなければならない（例えば、 -70°C 保管）。これらの試料はその動物種で問題となる感染因子及び疫学的曝露の可能性がある病原体について検査されなければならない。個々の動物において感染症の徴候を疑う臨床所見が見られたときは、更に血清学的検査又は病原体の分離培養検査を行わなければならない。もし感染症の検査が陽性であった場合には、過去の採取した検体についても検査の実施が求められる。集団の中で1頭だけの動物が感染した場合であっても、残りの動物について包括的な臨床的、疫学的調査が必要である。コロニー又は閉鎖系の集団、個々のドナー動物、移植患者又はその接触者に、不測の病態が見られた場合の検査に備え、血清試料は、動物飼育施設において移植実施後少なくとも30年間保管する。
- (2) 急性感染症を引き起こす病原体が検出された場合、その動物をコロニー又は閉鎖系の集団から排除し、検査するとともに、コロニー又は閉鎖系の集団に対しては、当該病原体の潜伏期を越える期間にわたって、当該動物の母集団における感染の有無を監視する感染因子監視体制をとらなければならない。
- (3) 胎仔の死産又は流産を含むすべての原因不明又は不明確な動物の死については、解剖の上、十分に検査し感染に起因するか否かを評価し、記録しなければならない。
- (4) モニタリングのため、コロニー又は閉鎖系の集団の一部の動物を死亡するまで飼育しなければならない。
当該動物を生体観察することにより、臨床症状が現れにくく、潜伏感染する又は遅延発症する病原体やプリオンのような感染因子を検出できる可能性を増すことができる。

4.5 動物個体の品質管理及びスクリーニング

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

4.5.1 潜伏期間中の外界との隔離

個々のドナー動物は異種移植片採取前に、少なくとも3週間の外界との隔離期間を設けなければならない。ただし、新生仔から異種移植片を採取する必要がある場合など、ドナー動物で十分な外界との隔離期間をとることが難しい場合には、母動物などに対しても適切な外界との隔離を実施すること。

移動に際して外界との隔離に懸念が生じる移送等が必要な場合には、特に配慮が必要である。ドナー動物がコロニー又は閉鎖系の集団から輸送される直前に曝露した感染因子による急性疾患が、このような移送操作による曝露によって発症するリスクが生じうるためである。この外界との隔離期間は、ドナー動物の母コロニー又は閉鎖系の集団の特性や感染因子監視の状態、臨床上の緊急性を考慮して最適なリスク低減策を講じること。外界との隔離期間が短縮された場合、その理由を書面で明記し、理論的には異種移植片由来の感染症の危険性が増加し得ることをインフォームド・コンセントの文書に明記しなければならない。

外界との隔離期間における留意事項は以下の通りである。

- (1) 外界との隔離期間中、ドナー動物候補には感染因子、特に細菌、真菌、寄生虫、ウイルスの有無を確認するため、獣医師等により血清学的検査、病原体分離培養検査、血球数、末血スメア、便の寄生虫検査を行わなければならない。ウイルスで人

獣共通と認知されていないが、ヒトやヒト以外の霊長類の細胞に生体内（in vivo）や共培養（in vitro）で感染することが報告されているものについては、十分に考慮すること。遺伝子組換え（recombination）若しくは相補

（complementation）により、又はエンベロープが異なるタイプの細胞に感染するウイルスのものと置き換わることにより、ウイルスの細胞指向性の変化

（pseudotyping）が認められることには特に注意しなければならない。これらの検査はなるべく移植に近い時期に実施するのが望ましいが、少なくとも臨床使用の前に結果が判明していなければならない。

- (2) さらに、異種移植片をヒトに投与した場合の免疫拒絶を低減化するために様々な遺伝子改変が行われたドナー動物では、その改変によって内在している感染因子の指向性が変化する可能性がある。特に懸念されるのはエンベロープを持つウイルスであり、動物個体の遺伝子改変によってエンベロープの特性に大きな変化をもたらされることがあり、特に α 1-3 Gal エピトープのような種の壁を担っている分子の遺伝子をノックアウトした場合、これまで知られていなかったウイルスのヒトへの感染が生じる可能性がある。あるいはヒト遺伝子を導入することにより、ヒト由来ウイルスのドナー動物への感染やヒトに指向性を有する新たな細胞指向性を持つ動物由来ウイルスの出現をもたらす可能性もある。したがって、遺伝子改変によって引き起こされる新たな感染特性を持ったウイルス等に着目した検査の実施が求められる。
- (3) 急性感染症を引き起こす病原体が検出された場合、その動物をドナー動物としてはならない。当該動物が由来するコロニー又は閉鎖系の集団に対しては、当該病原体の潜伏期間を越える期間の外界との隔離を実施し、当該動物の母集団における感染の有無を監視する感染因子監視体制をとらなければならない。一方、日和見感染や潜伏感染を起こす病原体の場合でも、ゲノム改変を行ったドナー動物由来の場合にはその特性が変化している可能性があり、さらに移植後の免疫抑制剤の投与により難治性の持続感染症を引き起こす可能性がある。したがって、検査で陽性となった場合には使用すべきではない。どのような検体を用いて検査を行うかは、感染因子の特性を考慮して複数の検体を対象として実施すること。場合によっては移植を行う異種移植片に隣接する組織等を対象とすることが有用な場合もあるが、検査の結果が移植後になる可能性もあり、その代替となる検体を使用することも考慮すべきである。
- (4) 最初のスクリーニングと品質評価が完了してから、一定期間が経った場合（例えば、計画した異種移植片が使われなかった時又は同一動物から2番目の異種移植片を得る時）、又は動物が外界との隔離後、異種移植片を採取するまでの間に外界との隔離を行っていない動物と接触した場合は、再度ドナー動物候補のスクリーニングが実施されなければならない。
- (5) ドナー動物を輸送することによって、コロニー又は閉鎖系の集団において確保された無感染状態が損なわれる恐れがある。ドナー動物を微生物学的に隔離するために、輸送状況に細心の注意を払い、輸送中の病原体への暴露を最小にとどめる対策を講じると共にその検証を行っておくこと。ドナー動物が到着した後、長期間の外界との隔離（最低3週間とする。適当な根拠がある場合には、短縮してもよい。）と厳密なスクリーニングを行うこと。異種移植片は、動物飼育施設で採取・調製され、移植に用いる形で輸送することを推奨する。

4.5.2 異種移植片の無菌性の確保

調製されたすべての異種移植片は、基本的に無菌状態でなければならない。潜伏感染する微生物（ウイルス等）が同定されたドナー動物の使用は避けること。ただし、微生物が気道や消化管など解剖学的に特定の場所で検出された場合であっても、異種移植片にその微生物が存在しないことが十分に確認され、採取行為を通じて目的とする移植片の無菌性やウイルス等の感染因子の検証が実施されていれば、その動物の使用を可とできる場合もありうる。

4.5.3 記録の閲覧及び保存

個々のドナー動物及びそのコロニー又は閉鎖系の集団の健康管理記録は、監査委員会が閲覧可能でなければならない。個々のドナー動物の健康管理記録と、コロニー又は閉鎖系の集団の健康管理記録は、正確に相互照会ができるようにすること。それらの記録は、候補動物の選出や、異種移植片の採取・調製前に閲覧できるようにし、また、過去にさかのぼって検索できるように移植実施後少なくとも 30 年間保存すること。個々のドナー動物の記録の写しは、異種移植片に添付されなければならない。

4.5.4 異種移植片を摘出した後に病原体が検出された場合の対応

動物飼育施設は、異種移植片を供給した後に供給源の動物個体又はその母集団に感染性病原体が同定された場合（例えば、モニタリング用動物に遅発性のプリオン病が発症したような場合）、異種移植提供機関の管理者に直ちにその旨を通知し、適切な対応を取る必要がある。既に移植が行われていた場合には、患者の健康状態や感染因子の検査のために末梢血等の採取を行い、モニタリングを実施すること。

4.6 異種移植片の採取・加工及びスクリーニング

4.6.1 採取・加工を実施する区域

異種移植臓器・組織、細胞等の採取・加工は、汚染を最小限に抑えるため無菌条件下で行わなければならない。そのための適切な措置を講ずること。例えば、異種豚島細胞の加工ではグレード A の無菌性が保たれた空間で実施すること。ドナー動物からの臓器の採取は、清浄性が十分に担保された手術室等で実施すること。作業に必要な施設又は設備を設け、これらの作業区域は、施設内の他の作業区域と区分されていること。

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

4.6.2 受動的サーベイランスの実施等

異種移植片については、機能を損なわない範囲で可能な限り生検を実施し、移植前に感染症に関する適切なスクリーニング検査と組織学的検査を行い、その結果を記録しておくこと。すべての検査結果は、異種移植片の臨床使用前に動物飼育施設の責任者及び移植チームの実施責任者によって確認されなければならない。これらの記録と同時に採取された検体を再検査可能な条件で保存しておくことにより、移植患者に何らかの感染の徴候が認められた場合に、保管検体を用いて感染因子の検査を実施し、保管時の記録とともに参照することにより、感染の有無、感染因子の同定、感染の時期等について有用な情報が得られる可能性がある（受動的サーベイランス）。免疫抑制剤の投与を受けることによる新たな感染との区別も可能になるかもしれない。

4.6.3 標準操作手順書の作成

採取・調製及びスクリーニングにおいて行われる各操作について、標準操作手順書を作成すること。採取・調製操作及びスクリーニングの精度管理を確認するため、あらかじめ予備的操作等により評価しておくこと。

4.6.4 異種移植片の移植前の一時的な保管

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

4.6.5 異種移植片を採取した後のドナー動物

異種移植片を採取した動物については、肉眼的及び顕微鏡的な病理検査、微生物検査を含む全身剖検を行うこと。異種移植片がドナー動物を生存させたまま得られた場合、その動物の健康状態を終生監視しなければならない。安楽死を含めその動物の死亡時には、異種移植片の採取・調製から死亡するまでの期間にかかわらず、全身剖検を行うこと。剖検の結果は、当該動物の一生の健康管理記録に記入し、少なくとも移植実施後30年間は保存しなければならない。剖検の所見で、移植患者の健康に関連があると思われる感染症の所見を認めた場合（例えば、プリオン病の所見）、その動物に由来する異種移植片を提供したすべての異種移植提供機関の管理者に直ちに報告すること。また、感染症法に規定される感染症を診断した場合には届出を行うこと。移植した組織や臓器に隣接している組織片を対象として感染症の検査を実施するべきである。

4.7 ドナー動物の記録及び試料の保管

ドナー動物の健康管理記録（特に、検査に関する記録）と試料は、異種移植片由来の感染症の発生時の公衆衛生学的調査と感染因子監視のために必須であり、次に掲げる事項を遵守し、移植患者の医学的記録とドナー動物の健康管理記録及び保管試料は、迅速かつ正確に照合できるよう、系統的に保管しなければならない。これらの保管は異種移植提供機関の責務として行うこと。

4.7.1 保管の責任者

ドナー動物及びそのコロニー又は閉鎖系の集団に関する記録と試料の保管は、動物飼育施設の責任で行い、管理及びその取扱いの責任者について、異種移植提供計画に明記すること。ただし、異種移植提供機関が患者に使用したドナー動物に関する記録と試料の保管については、異種移植提供機関の責任においても実施すること。その取扱いについては、異種移植提供計画に明記すること。施設の廃止等により保管場所を変更せざるを得ない場合には、異種移植提供機関の管理者の了承を求めた上で、新たな保管の責任者を決定し、引き続き適切に保管するよう措置を講ずること。

4.7.2 記録の保存

異種移植片の供給源のコロニー又は閉鎖系の集団の健康管理記録、個々のドナー動物の健康管理記録、異種移植片のスクリーニング記録は、少なくとも移植実施後30間は保存しなければならない。個々のドナー動物に関する健康管理記録の要旨及び異種移植片のスクリーニング記録の写しは、移植患者の医学的記録の一部として異種移植提供機関で保存すること。

4.7.3 試料の保管

過去にさかのぼって公衆衛生学的調査検討をするために、異種移植片の採取・調製時に採取したドナー動物の試料は、移植実施後少なくとも30年間は保管しなければならない。

い。保管されたドナー動物の試料はいつでも取り出すことが可能で、ドナー動物の健康管理記録及び移植患者の医学的記録との照合が容易でなければならない。

4.7.4 保管する試料

各ドナー動物のどのような試料を保管しておくかについては、対象とする異種移植片（細胞、組織、臓器等）や適用方法、などに応じて適切なものを選択することが必要である。また、血漿や血球成分のほか、移植組織や臓器に隣接する組織片なども採取しておくべきである。また、感染性の評価が必要になったときのために、適切な保存液や保存温度を選択するべきである。さらに、感染因子ゲノムの検出を想定して、DNA や RNA を抽出して保存しておくことも有用である。主要臓器（例えば、脾、肝、骨髄、中枢神経系）のパラフィン包埋、ホルマリン固定又は凍結固定した組織試料を、異種移植片の採取・調製時にドナー動物から作製しておくこと。一方、これにより適切な条件に保管が可能であれば、再解析が可能であることを確認の上、その方法による保管も可能である。異種臓器移植でより適切な検体が想定される場合には、再検査を含めて適切な保管条件で保管すること。

さらに移植した組織や臓器に隣接している組織片のみならず対になっている臓器等で移植に用いられなかった組織・臓器の保管も検討すること。

4.8 その他の基準

上記の事項に加え、施設の製造管理や品質管理等については、「薬局等構造設備規則（昭和36年厚生省令第2号）」、「医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を参考とすること。

5 移植後の感染対策・感染因子監視（サーベイランス）

5.1 移植患者

5.1.1 移植患者の感染因子監視

移植患者の移植後の感染因子監視は、異種移植片由来感染症や遺伝子改変によってもたらされる感染症の発生及び伝播を監視する上で重要である（4.5.1 参照）。胎児への異種移植を提供した場合には、その母親も異種移植と同様のリスクが生じると想定され、移植患者と同様の感染因子監視が求められる。この感染因子監視の実施とその記録の作成・保存は異種移植提供機関の管理者の責務であり、少なくとも30年間は生物学的監視が続けられなければならない。以下に、基本的な監視方法を述べる。

- (1) 異種移植片由来の感染因子によって引き起こされる可能性のある感染症について、移植後、定期的に調べること。
- (2) 異種移植片由来の感染因子について過去にさかのぼって検査できるよう、移植の内容に応じた、その種類と量を検討し、必要な検査試料を採取し、保管すること。これらの検査試料は公衆衛生学的調査のために用いられることを明確にしておくこと。この検体として、例えば血液等を安定な条件（例えば -70°C 以下）に保管しておき、移植患者に感染症が認められた場合に移植によるのか別の要因によるのかの解析に資す

るとともに、未知の感染因子の感染が起きていたのかの調査に資することが出来るようにしておくべきである。

例えば、血清あるいは血漿、末梢血単核球等を採取、保管することが想定される。血漿を保管する場合には、試験実施を想定して複数検体の保管を考慮すること。感染性を評価可能な条件に白血球分画を凍結、保管すること。遺伝子解析に供するために、白血球等から抽出した DNA 及び RNA を分注し、保管する。採取された異種移植片の組織試料（例えば、異種移植片の拒絶後又は移植患者の死亡時に採取可能な異種移植片）も保管する。移植の内容に応じてより適切な検体が採取・保管されるのであれば、そのような選択も可能である。異種臓器移植では、より適切な検体が想定される場合には、再検査が実施できるような適切な保管条件で保管をすること。

試料採取タイミングとしては以下の点を考慮して採取を行うことが望ましいが、より適切なタイミングでの採取が望ましい場合もある。

- a 移植前 1 カ月おきに 2 回。これが無理な場合には、できるだけ時期をずらして採取する。
 - b 移植直後及び 1 カ月、6 カ月後
 - c 移植 1 年後及び 2 年後
 - d その後の試料は移植患者が生存する限り 5 年毎に採取する。異種移植提供計画書に基づいて、又は移植患者の医学的経過により、必要に応じてさらに頻繁な採取を行うこと。
- (3) 移植患者が死亡した時は、少なくとも、急速冷凍固定試料、パラフィン包埋用試料、電子顕微鏡用試料等として剖検時に異種移植片から採取し、また、死因となった臨床症状に関連したすべての主要臓器の試料も採取する。これらの試料は、公衆衛生学的調査のために移植実施後少なくとも 30 年間保管する。採取する臓器等については、死因に応じて他の専門家とも必要に応じて協議の上、異種移植チームにおいて決定すること。
- (4) 異種移植提供機関の管理者は、記録や試料を継続的に正確に保管する責任を負うことから、長期間の保管を確実にするように、適切な装置（例えば、監視警報装置付き冷凍庫の使用、別個の冷凍庫に標本を分割して保管する。）を用いて保管し、移植患者の医学的記録及び供給したドナー動物のデータと迅速に検索、照合できるようにすること。
- (5) 非臨床試験等により、移植実施後に異種移植片にドナー動物由来の感染因子の存在が判明した時又はそれが疑われた時には、移植患者に、当該施設の管理者ないし提供計画の責任者によって感染因子監視プログラムに沿って臨床検査を実施しなければならない。この検査の目的は、一般へ感染が伝播する前に移植患者に潜伏している感染を検出することである。移植した組織中に存在することが判明した感染因子の検索を、移植患者の血清、末梢血単核球又は組織について、移植後定期的に行わなければならない。感染因子監視は、術直後にはより頻回（例えば術後 2、4、6 週間目）に行う必要があるが、その後、臨床症状が認められなければ頻度を減らすことができる。未知の感染因子を検出するためのメタゲノム解析も有用である。臨床症状がなくても持続性潜伏感染を起こす微生物（例えば、ヘルペスウイルス、レトロウイルス）を検出するための検査も実施しなければならない。対象とする動物由来の感染因子と類似の感染因子がヒトにも存在する場合、両者を区別する検査法を採用しなければならない。移植患者の免疫抑制状態によっては血清学的検査が信頼できないこともあり、細胞との共培養法に適切な検査法と組合せて実施することも考慮する。移植実施に際して計画した検査法の感度、特異性及び精度は、予め評価し、異種移植提供計画に記載しておくこと。

なお、遺伝子改変によってヒトのウイルスの受容体が導入された動物では、人獣共通感染症ばかりでなくヒト由来のウイルスが感染する可能性も考慮した微生物監視を考慮すること。

- (6) 臨床症状から予想される異種移植片由来の感染因子への感染への対策のために、保管された試料を検査する際は、厚生労働省及び国立感染症研究所とも相談の上、公衆衛生学的重要性を評価するための疫学調査を併せて実施すること。
- (7) 何らかの理由により、異種移植提供機関において、移植患者の定期的な検査ができなくなる場合には、別の医療機関において実施するよう措置すること。なお、引き継ぐ医療機関は、検査及び試料の保存、施設内の感染対策等移植後の感染対策について異種移植提供機関と同等の対応が可能な施設でなければならない。

5.2 移植患者又は緊密に接触する第3者（患者家族等）

3.3.2(5)に掲げたとおり、移植患者には、その接触者に対して生じる可能性のある未知の感染症が惹起される可能性についての十分な説明を実施するとともに、適切な患者マニュアルを用いて、日常生活での注意事項、医療機関等での受診時に伝えるべきことなど情報を提供すること。異種移植提供機関は、万が一感染症が起きた場合に必要な検査に協力することを依頼しておくこと。

5.3 異種移植提供機関における感染対策

実施責任者は異種移植提供機関の感染対策責任者とも相談の上、当該機関での感染症対策を異種移植提供計画に記載し、必要に応じてSOPを作成し異種移植に従事する者及び感染対策従事者に周知すること。

5.3.1 感染対策実施法

- (1) 日常生活において、適切な手洗い、物理的バリアーによる予防、針及び他の鋭利な器具の使用と廃棄時の注意などを含む標準的感染予防対策を医療従事者に徹底させること。
- (2) 感染経路別感染予防策（空気予防策、飛沫予防策、接触予防策等）については、異種移植提供機関の感染対策責任者と異種移植チームの感染症の専門家の判断に基づいて行うこと。入院中の感染予防策の内容は、異種移植の種類、免疫抑制の程度、移植患者の臨床状態等により異なるものであることから、感染防止対策については移植実施前に十分な検討を行い、さらに患者の病状の変化、退院並びに再入院又は感染症の確定診断があったときに再検討されなければならない。必要な感染予防策は、異種移植片由来感染症の発症が疑われたのち、完治するまで、又は疑いがなくなるまで続けること。
- (3) 異種移植チームは、医療器具の使用法と消毒又は殺菌法及び感染性廃棄物の処分について、異種移植の特性を十分に勘案した手順書を作成し、厳格に順守すること。

5.3.2 急性症状出現時の手順

流行性の急性ウイルス感染症のような症状の出現時において、病原体が同定されることは必ずしも多くはない。異種移植患者においては、免疫抑制に伴う日和見感染症の危険性、更に異種移植片由来感染症のリスクが伴うことから、このような症状が現れた時には、同種移植患者と比べて、同等以上のリスクも想定して対処することが望まれる。このことから、標準的な診断法によって明らかな原因が判らない場合には、体液及び組織試料の検査をさらに厳密に行うこと。異種移植提供機関の感染症の専門家は、下記事項に留意の上、異種移植チーム及び疫学の専門家、獣医師、臨床微生物学者等と協議して、診断及び適切な感染管理に務めること。

- (1) 免疫抑制状態にある移植患者では、能動免疫が働かず、抗体を検出する血清学的診断法では感染症を同定できないことがある。この場合、多数の病原体を同時に検出可能な遺伝子増幅検査や幅広いウイルスが感染可能な細胞を用いた共培養検査、ゲノム解析等の他の技術を用いることにより疾患を診断できる可能性がある。したがって、異種移植提供機関には、培養 (*in vitro*) 及び生体内 (*in vivo*)、生体外 (*ex vivo*) の方法で幅広いウイルスを検出できる設備がなければならない。外部委託をする場合には、異種移植を受けた患者の検体であることなどの適切な情報を提供して検査を実施させること。未知の異種移植片由来病原因子の検出法については、医学と獣医学の両方における感染症の専門家、国立感染症研究所等の未知の病原体検査の専門家、ウイルスに関する生物学的安全性の専門家などと協議して行われなければならない。
- (2) 移植患者に、異種移植片由来感染症又は同種移植の場合には想定できない感染症を診断した場合、公衆衛生学的に問題となり得る感染症が疑われる場合又は通常の臨床検査で診断が困難な未知の感染症を疑う症候を認めた場合には、実施責任者は、異種移植提供機関の管理者に直ちに報告するとともに、最寄りの保健所及び厚生労働省に直ちに相談すること。また、異種移植を行うことが想定される医療機関の多くは、感染症法第14条第1項に規定する厚生労働省令で定める疑似症について、都道府県知事への届出が義務付けられている疑似症定点医療機関に指定されていることが想定されるため、異種移植患者に重篤な感染症を疑う症候を認め、報告基準に合致する場合の届出手順については、あらかじめ院内の感染対策責任者と相談しておくこと。また、急性期と回復期の血清試料等については、感染症の専門家又は院内疫学専門家の判断に基づいて可能な限り保管すること。これにより、過去にさかのぼった研究が可能となり、臨床症状の原因を診断できるようになる。

5.3.3 医療従事者

異種移植に伴う危険性の教育と医療従事者における感染の感染因子監視を実施するための健康管理計画をつくる必要がある。労働安全衛生法又は国家公務員法に基づく人事院規則10-4（職員の保健及び安全保持）に準拠し、動物飼育施設、動物病院又は屠畜施設において実施されている安全管理基準と同等の管理を行った場合、異種移植前に動物の組織や臓器を取り扱う医療従事者における感染リスクは、前者のリスクを上回ることはないと考えられる。しかし、異種移植後に患者を直接的又は間接的に診療又は看護する医療従事者の感染リスクについては推測が困難である。就労内容の制限や免疫力の低下した従業員の配属は、異種移植提供機関の管理者の責任で決定しなければならない。健康管理計画には次のことを含まなければならない。

(1) 医療従事者の教育

すべての異種移植提供機関は、各業務に見合った適切な職員用の教材を作成し、十分な教育を行うこと。教育訓練を実施した場合は、必要に応じ教育内容に応じた適切な方法で教育訓練の効果を評価し、記録に残すこと。評価方法として、技能試験（熟練者と比較して技能や技能モニタリング）やテスト形式での理解の確認、面談、レポート提出等を活用することができる。教育訓練の結果、資格認定する基準に基づき、担当職員が当該業務に従事可能と認定し、認定日と教育訓練結果を記録しておくこと。

これらの教材には、標準的予防対策の重要性とともに、感染経路別感染対策として用いる個人防護具（例えば、手袋、ガウン、マスク等）の使用等の一般的な感染予防対策に加え、異種移植の過程とその過程に関連する既知及び未知の感染症のリスクについて記載すること。異種移植患者と医療従事者の間に起こりうる感染因子への曝露と伝播を最小限に抑えるために、感染リスクが最も高いと考えられる医療活動の手法については、特に強調しておくこと。

(2) 医療従事者の感染因子監視

異種移植チームをはじめ異種移植患者の診療に従事する医療従事者、異種移植片や移植後の異種移植患者の生体試料を扱う臨床検査技師等については、異種移植片や移植患者と接する前に血清を採取して保管しておくこと。保管血清は、感染因子に曝露し

た時に採取された血清と比較するための対照に用いることで、感染症の原因究明に役立つ可能性がある。これらの監視計画を設定しておくこと。

(3) 医療従事者の異種移植患者の血液・体液等への曝露後の評価と管理

針刺し事故のように、異種移植患者の血液や体液等に曝露した場合、当該医療従事者の曝露記録を作成するとともに国へ速やかに報告すること。

医療従事者に曝露が発生した時には、異種移植チームの感染症専門家に直ちに報告するように指導すること。記録には、日付、曝露の種類、関わった異種移植の過程、異種移植患者情報（感染因子監視情報を含む。）、曝露後にとった処置（例えば、カウンセリング、検査や生活上の注意など曝露後管理、検体保管を含めた追跡調査）、その後の経過等を明記すること。この記録は、医療従事者が職場を変えた場合、又はその施設が異種移植を中止した場合でも、移植実施後少なくとも 30 年間は保存しなければならない。

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

5.4 移植患者等の記録

5.4.1 記録の保存

異種移植提供機関の管理者は、次に掲げる記録を移植実施後少なくとも 30 年間は保存し、管理すること。これらの記録は常時更新し、正確に相互照合ができるものでなければならない。系統的にデータを維持することは、有害事象が発生した際にその原因を疫学的に究明する上で役立つ。

(1) 異種移植のすべての過程を記した異種移植記録

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

(2) 曝露記録

院内において異種移植提供計画に関連し、また、5.3.3(3)を含む異種移植片由来の感染症への曝露の危険性のあるすべての事象の日付と関わった人及び状況を記載すること。

(3) 各移植患者の医学的記録

移植患者の医学的記録には、4.5.3 に規定する個々のドナー動物の健康管理記録のコピーを併せて保存すること。

5.4.2 保存施設の変更

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

6 公衆衛生上の対応

6.1 報告

6.1.1 異種移植の実施に関する対応

異種移植の実施により、異種移植片に由来する既知又は未知の感染症が発生する可能性があること、国際機関等により監視（サーベイランス）制度の必要性が唱えられていることを踏まえ、異種移植を実施した場合は、必要な情報を厚生労働省に報告すること。なお、薬機法の対象となる異種移植については、6.1.1の対象とせず、薬機法に従って報告等を行うこと。

- (1) 報告責任者は、異種移植提供機関の管理者とする。
- (2) 報告は、移植の実施より7日以内に行うこと。
- (3) 報告先は、厚生労働省医政局研究開発政策課とする。
- (4) 報告内容
 - a 異種移植提供機関の名称、住所等連絡先及び異種移植チームの実施責任者の氏名
 - b 異種移植患者の性別及び年齢
 - c 異種移植に至らしめた疾患名、ドナー動物名及び移植した細胞、組織又は臓器の名称
 - d ドナー動物の記録及び試料の保管場所の名称、住所等連絡先（変更があった場合は、その旨を速やかに報告すること。）

6.1.2 異種移植片由来感染症又はその疑い事例の発生時の対応

異種移植片由来感染症や同種移植の場合には想定できない感染症を診断した場合、公衆衛生学的に問題となり得る感染症が疑われる場合又は通常の臨床検査で診断が困難な未知の感染症を疑う症候を認めた場合には、診断及び適切な感染管理に努めるとともに、速やかに6.1.1(3)と同じ部署を通じて、健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策課に報告すること。

重篤な感染症を疑うが病原体が同定できない場合には、国立感染症研究所において専門的な検査を行うことが可能であることから、異種移植提供機関の管理者は、6.1.1(3)と同じ部署を通じて、健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策課に相談することができる。

当該感染症またはその疑い事例の感染管理を含む臨床上の管理について、支援が必要な場合には、国立研究開発法人国立国際医療研究センターの支援を受けることが可能であることから、異種移植提供機関の管理者は、6.1.1(3)と同じ部署を通じて、健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策課に相談することができる。

再生医療等安全確保法に基づき異種移植を実施している場合には、提供機関管理者は、同法第17条及び第18条の規定に基づき、必要に応じて、認定再生医療等委員会及び厚生労働大臣に疾病等の報告を行うこと。

薬機法に基づく治験を実施している場合には、治験の依頼をした者又は自ら治験を実施した者は、同法第80条の2第6項に基づき、厚生労働大臣に報告すること。

なお、感染症法において求められている届出が必要な感染症を診断した場合には、別途同法に従い、届出を行うこと。なお、異種移植を行うことが想定される医療機関の多く

は、同法第 14 条第 1 項に規定する厚生労働省令で定める疑似症について、保健所への届出が義務付けられている疑似症定点医療機関に指定されていることが想定されるため、同疑似症の症例定義を満たす感染症の疑似症を診断した場合には、施設内の感染管理責任者及び施設管理者に相談のうえ、直ちに届出を行うこと。

厚生労働省、こども家庭庁又は日本医療研究開発機構の研究費の助成を受けて異種移植を実施している場合には、必要に応じて、健康危険情報の通報を行うこと。通報の必要性の判断及び手続きについては、それぞれの研究助成の公募要領、「健康危険情報の取扱いについて」（令和 5 年 9 月 1 日付け厚生労働省大臣官房厚生科学課事務連絡）、「子ども家庭庁が行う研究助成事業等による研究における健康危険情報の取扱いについて」（令和 5 年 4 月 3 日付け子ども家庭庁成育局母子保健課、厚生労働省大臣官房厚生科学課事務連絡）を参照し、必要と判断された場合には、所定の手続きに従って速やかに健康危険情報の通報を行うこと。

6.1.3 報告におけるプライバシーの保護

可能な限り移植患者のプライバシーの保護に留意すること。また、一般公衆衛生に危険が及ぶことを防ぐために必要がある場合を除き、報告された内容は、一般に公開されることはない。

6.2 試料等についての照会

各項目に定めた記録及び試料については、厚生労働省、保健所等の求めに応じ直ちに提供できるよう適切に管理しておくこと。

別添 1 国外で異種移植を受けた患者等への対応

本文書の異種移植片由来感染症のリスク管理の視点から、国外で異種移植を受けた患者等についても、国内で異種移植を受けた患者と同様な感染因子監視等の対応がなされることが望まれる。

同様の理由で、国内で異種移植を受ける国外の患者等に関しても、5.1.1(7)の十分な対応が望まれる。

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

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

〔ウイルス〕

ブタパルボウイルス、オーエスキー病ウイルス、アフリカ豚熱ウイルス、ブタポックスウイルス、ブタエンテロウイルス、ブタ水疱病ウイルス、ブタ水疱疹ウイルス、水疱性口炎ウイルス、豚熱ウイルス、日本脳炎ウイルス、ブタ伝染性胃腸炎ウイルス、ブタインフルエンザウイルス、口蹄疫ウイルス、脳心筋炎ウイルス、狂犬病ウイルス、ブタアデノウイルス、アストロウイルス、ゲタウイルス、ブタ繁殖・呼吸障害症候群ウイルス、ブタ流行性下痢ウイルス、レオウイルス、ブタサイトメガロウイルス、ブタ血球凝集性脳脊髄炎ウイルス、ブタ呼吸器型コロナウイルス、ブタブルブルウイルス、カリシウイルス、ブタリンパ球向性ヘルペスウイルス、ブタE型肝炎ウイルス、メナングルウイルス、ニパウイルス、ハンタウイルス、東部・西部ウマ脳炎ウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、ボルナウイルス、アポイウイルス、ポリオーマウイルス、牛ウイルス性下痢ウイルス、牛伝染性鼻気管炎ウイルス、ロタウイルス、ブタトルクテノウイルス、ブタ内在性レトロウイルス (注3)

〔細菌〕

エルシニア菌、気管支敗血症菌、クロストリジウム属、結核（ヒト型、ウシ型、鳥型菌）、サルモネラ菌、大腸菌、炭疽菌、ブタ丹毒菌、パスツレラ菌、ブタ赤痢菌、ヘモフィルス菌、ブドウ球菌、ブルセラ菌、マイコプラズマ属、リステリア菌、アクチノバチルス菌、連鎖球菌、緑膿菌、ブタアクチノミセス、アクチノバチルス属、キャンピロバクター属、クラミジア、コクシエラ、ローソニア、レプトスピラ属

〔真菌〕

糸状菌、酵母状真菌、トリコフィトン属他皮膚糸状菌

〔原虫〕

トキソプラズマ、コクシジウム、バランチジウム、クリプトスポリジウム、サルコシステイス、パベシア、トリパノソーマ属、ブタ回虫、トキソカラ、エキノコッカス、紅色毛様線虫、蛭状鉤頭虫、肺虫、糞線虫、有鉤条虫、繊毛虫、毛様線虫、ブタ鞭虫、その他外部寄生虫

〔海外からの導入を含め、最も厳密にコントロールされているミニブタに残っている可能性がある微生物〕：

ブタサイトメガロウイルス、ブタサーコウイルス、ブタスピューマウイルス

注1 本リストは、ブタについてのスクリーニング検査法を定める際に現時点で考慮しなければならない病原体を掲げたものである。掲載されている病原体に関する検査については、動物施設の地域に病原体が存在しない、細胞として培養後に利用するために培養中に確認ができるなどの科学的な根拠がある場合には、その実施を省略することができる。新たな病原体が確認された場合には、可及的速やかに本リストに加える。

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

注3 ブタ内在性レトロウイルス (Porcine Endogenous Retrovirus: PERV) については、すべてのブタの遺伝子に PERV-A と PERV-B が組み込まれ、一部のブタの遺伝子に PERV-C が組み込まれていることから、危険性を完全に排除することが困難とされていたが、近年ゲノム編集技術を用いて PERV をノックアウトすることが可能になりつつある。一方、ブタを用いたヒトへの異種移植は、これまでの 35 年間に世界で 200 例以上実施されているが、現時点では移植患者への PERV 感染確認例はない。しかし、PERV-A、PERV-B 及び PERV-A/C リコンビナントは、ヒト培養細胞に感染することが示されており、移植組織から患者に感染する可能性は否定できない。したがって、以下のように、ブタドナーにおける PERV ゲノムと感染性ウイルスの存在状況、及び移植患者ならびにその接触者の PERV 感染の有無についてモニターすることが有用であるが、PERV の検査だけで十分というわけではない。

1) ドナーブタに存在する PERV-A 及び PERV-B 感染性ウイルスの検出においては、ブタ末梢血単核球をマイトジェンにより刺激後、感染しやすいとされるヒト 293 細胞と共培養し、ヒト細胞への感染を調べる。感染性ウイルスのゲノムについては、リアルタイム逆転写 PCR により検出・定量する。ヒト細胞に感染しない PERV-C は、この方法では検出できない。ドナーブタとしては、PERV-A 及び PERV-B プロウイルスのコピー数が少なく、感染性ウイルスが上記の方法で検出できない動物を選択すべきである。一方異種臓器移植の開発では PERV 遺伝子をノックアウトしたドナー動物が開発されているが、このような操作で PERV 全てを排除できるわけではなく、少なくとも PERV の感染性の確認を行うべきである。

2) 移植患者は、移植前と移植後、定期的かつ生涯にわたり、PERV のモニターを受ける必要がある。モニターでは、PERV に対する抗体検出と核酸増幅による PERV ゲノム検出試験を行うこととする。同時に、マイクロキメリズム（動物細胞がヒト体内で免疫寛容となり細胞そのものが同定できる状態）と感染を区別するために、ブタ細胞の検出試験を行う。健康状態に関する問診、症状などの記録を行うこととする。

別添 3 異種移植において 3T3 細胞（J2 株及び NIH 株）をフィーダー細胞とした上皮系の再生医療を実施する際の考え方

1. 定義

用語	定義
フィーダー細胞	ヒト由来の細胞を増殖させるために共培養されるヒト以外の動物に由来する細胞をいう。
培養組織	ヒトに移植するため、ヒトの細胞をフィーダー細胞との混合培養により増殖させた組織をいう。
マスターセル	実際のフィーダー細胞を作製するための元となる細胞をいう。
ワーキングセル	実際にフィーダー細胞として使用されるマスターセル由来の細胞をいう。
種細胞株	フィーダー細胞に用いる細胞株の起源となった細胞をいう。
マスターセルバンク	種細胞株を一定の培養条件下で最低限の継代数を経て増殖させたマスターセルの均一な細胞集団を複数のアンプル等に分注したもの。
ワーキングセルバンク	マスターセルバンクの 1 個又は複数個のアンプル等から得た細胞を一定条件下でさらに増殖させたワーキングセルの均一な集団を複数のアンプルものに分注したもの。

2. 品質管理

2.1 確認試験

培養組織にフィーダー細胞が存在するか否かの確認試験を実施すること。

2.2 マスターセル及びワーキングセルの品質管理

各異種移植提供機関は、マスターセルについて「3.フィーダー細胞に用いる 3T3 細胞の品質管理」に掲げる品質管理を実施し、病原体に感染していないことを確認すること。ワーキングセルについても必要な検査を行うこと。これらは、3T3 細胞 J2 株及び NIH 株をフィーダー細胞とした上皮系の再生医療を実施する際に求められる品質管理であり、その他の細胞をフィーダー細胞として用いる場合には、それぞれ細胞の由来や特性に応じて適切な試験を実施すること。

2.3 継代培養

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

2.4 その他

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

3. フィーダー細胞に用いる 3T3 細胞の品質管理

3.1 記録

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

3.2 マスターセルバンクの細胞に行う試験

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

3.2.2 細菌・カビ・マイコプラズマ否定試験を行う。

3.2.3 ウイルス試験を行う。

- (1) MRC-5(ヒト胎児肺由来正常二倍体線維芽細胞)、Vero 細胞(アフリカミドリザル腎由来細胞)等のインジケーター細胞に細胞溶解液を接種し、細胞変性効果(CPE)の出現を観察する。さらにニワトリ、モルモット、アカゲザルの赤血球の凝集試験、吸着試験を行う。
- (2) マウス（成獣及び幼獣）、モルモットに細胞溶解液を接種し、成獣マウスとモルモットは 28 日後、幼獣マウスは 14 日後に安楽殺して臓器を回収する。臓器のホモジネートを再度幼獣マウスに接種し、14 日間観察する。発育鶏卵の尿膜腔に細胞溶解液を接種し、尿膜腔液の赤血球凝集試験（ニワトリ、モルモット、人 O 型赤血球）を行う。発育鶏卵の卵黄嚢に細胞溶解液を接種し 10 日観察する。必要に応じ、さらに卵黄嚢でのパッセージを繰り返す。
- (3) 異種指向性(Xenotropic)マウスレトロウイルスの有無を延長 S+L-フォーカスアッセイ（ミンク S+L-細胞を用いたもの。）で、同種指向性(Ecotropic)マウスレトロウイルスの有無を延長 XC プラークアッセイ（SC-1 細胞）で調べる。細胞を透過型電子顕微鏡で観察し、レトロウイルス様粒子の有無を観察する。細胞溶解液の逆転写酵素活性を測定する。
- (4) その他の感染性微生物の否定試験を行う。細胞溶解液をマウスに接種する。血清ないし血漿の乳酸脱水素酵素(LDH)活性を測定し、高ければ乳酸脱水素酵素ウイルスの感染を疑う。細胞溶解液を接種したマウスにリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV)を接種する。抗体が無ければ感染で死亡する。細胞溶解液を接種したマウスから 28 日後に血清を回収し酵素免疫測定法(ELISA)、赤血球凝集抑制法(HI)、間接蛍光抗体法(IFA)で既知の齧歯類ウイルスに対する抗体の有無を調べる。対象となるウイルス

は、エクトロメリアウイルス、マウス脳脊髄炎ウイルス GDVII 株、LCMV、ハンタウイルス、マウス微小ウイルス、マウスアデノウイルス、マウス肝炎ウイルス、マウス肺炎ウイルス、ポリオーマウイルス、K ウイルス、レオウイルス 3 型、マウスロタウイルス、マウスサイトメガロウイルス、マウス胸腺ウイルス、センダイウイルスである。

- (5) 培養にウシ血清を使う場合は、ウシウイルスの否定試験を行う。BT(bovine turbinate)細胞をインジケーター細胞とし、細胞溶解液を接種後、14 日間 CPE を観察する。CPE が出現したら、細胞を固定し IFA によってウイルス抗原を調べる。対象となるウイルスは、牛ウイルス性下痢ウイルス、牛アデノウイルス 3 型、牛パルボウイルス、牛ヘルペスウイルス 1 型、牛パラインフルエンザウイルス 3 型である。

- 3.2.4 細胞に腫瘍原性がないことを確認する。細胞を軟寒天培地で培養し、コロニー形成を調べる。

3.3 ワーキングセルバンクの細胞に行う試験

- 3.3.1 細菌・カビ・マイコプラズマ否定試験を行う。
- 3.3.2 ウイルス否定試験のうち、上記（１）及び（２）を行う。
- 3.3.3 細胞に腫瘍原性がないことを確認する。

3.4 フィーダー細胞に行う試験

- 3.4.1 レトロウイルス活性化の有無を調べるため、放射線照射やヨードデオキシウリジン(IUdR)、ブロモデオキシウリジン(BUdR)等で処理したフィーダー細胞について、ウイルス試験のうち、上記（３）を行う。
- 3.4.2 培養組織を取り外した後に、培養器に残存するフィーダー細胞の染色体数と腫瘍原性について（例えば寒天内コロニー形成能、単層増殖を維持しているかなど）検討する。

研究班

金沢工業大学	山口 照英
愛知医科大学	小林 孝彰
岐阜大学	塚田 敬義
大阪大学	宮川 周士
自治医科大学	小澤 敬也
国立医薬品食品衛生研究所	内田 恵理子
大阪はびきの医療センター	松山 晃文
東京大学	真下 知士
千葉大学	後藤 弘子
医薬品医療機器総合機構	丸山 良亮
京都大学	中村 克樹
医薬基盤・健康・栄養研究所	保富 康宏
国立感染症研究所	水上 拓郎