

**特定認定再生医療等委員会におけるヒト ES 細胞を用いる
再生医療等提供計画のヒト ES 細胞シードストック作製における品質評価の審査のポイント(案)**

再生医療に用いるヒト胚性幹細胞(ES細胞)の樹立に関する基準が、ヒトES細胞の樹立に関する指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第2号)に記載された。本報告書は、厚労省令第110号「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」(第九十六条、第九十七条、第九十八条、第九十九条、第百条)の規定に基づき、ヒトES細胞のシードストックを作製する場合における品質及び安全性の確保を明らかにすることを目的として、ヒト ES 細胞シードストック及び ES 細胞を用いる再生医療等を提供する際の品質評価において認定再生医療等委員会が留意すべき点について記すものである。

1. 定義

本審査のポイントにおける用語の定義は以下のとおりとする。

(1)シードストック

樹立機関により製造された ES 細胞を用いて作製されたストックをいう。シードストックとは、ヒト ES 細胞株の樹立者又は分配者が株化ヒト ES 細胞を分注し、一定の条件下で保管しているものであって、特定細胞加工物の製造に用いる原材料として再生医療等を提供しようとする者に提供されるもの。通常、シードストックから再生医療等を提供しようとする者によりバンクが作製される。

(2)ヒト ES 細胞

ヒト胚から採取された細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、胚でないもののうち、多能性(内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞に分化する性質をいう。)を有し、かつ、自己複製能力を維持しているもの又はそれに類する能力を有することが推定されるものをいう。

(3)ドナー

ヒト ES 細胞の樹立に用いられたヒト受精胚の提供者をいう。

(4)樹立指針

ヒト ES 細胞の樹立に関する指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第2号)をいう。

2. ヒトES細胞の製造方法、原材料及び製造関連物質に求められる安全性等の審査のポイント

(1)ヒトES細胞の樹立に用いるヒト受精胚について、以下の点を確認すること

- ・ ヒトES細胞の樹立に用いるヒト受精胚について凍結保存胚からの融解時における形態学的

特徴及び発生段階が確認されている。

- ・ ドナーの選択の倫理的妥当性が示されている。
臨床利用を目的として新たにヒトES細胞を樹立する場合には、樹立指針に基づき、ドナーの選択が倫理的に適切に行われ、かつ適切な手続きで行われたことを受精胚提供機関における倫理審査委員会の審査過程記録等を入手することより示すこと。
- ・ ヒト受精胚の提供にあたって得たドナーの同意の範囲において、当該再生医療等提供計画に用いられることを確認する。例えば、商業利用の可否、同意撤回の可能性等について同意の範囲を確認すること。
- ・ 以下の①～④により、ドナーの選択基準、適格性が示されている。
 - ① 問診及び検査(血清学的試験や核酸増幅法等)により、以下の感染症が否定されていること。
 - ✓ B型肝炎(HBV)
 - ✓ C型肝炎(HCV)
 - ✓ ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症
 - ✓ 成人T細胞白血病(HTLV)
 - ✓ パルボウイルスB19感染症
 - ② サイトメガロウイルス感染、EBウイルス感染及びウエストナイルウイルス感染については必要に応じて検査により否定されていること。
 - ③ 次に掲げるものについては既往歴の聴取、問診等を行うとともに、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が判断されていること。
 - ✓ 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
 - ✓ 血液疾患
 - ✓ 肝疾患
 - ✓ 伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の認知症
 - ✓ 重篤な代謝性内分泌疾患
 - ✓ 膠原病
 - ✓ 特定の遺伝性疾患及び当該疾患に係る家族歴
 - ④ ①～③の選択基準・適格性に関するドナーの情報を収集することができない場合には、シードストックあるいは製造工程の適切などこかの段階で解析すること及びその妥当性を明らかにするように計画されていること。特定の遺伝的特徴や各種感染症に関する調

査等で ES 細胞由来分化細胞あるいは製造工程の段階で行うことが可能で、かつ倫理的妥当性及び科学的合理性からみてより適切な項目については、その妥当性を明示した上で、ES 細胞由来分化細胞の段階での検討に委ねてもよい。

- ・ ヒト受精胚についてドナーに関する記録の整備・保管体制が生殖医療補助機関において確立されていることを生殖医療補助機関による文書等により確認されていること。
- ・ ドナーに関する情報提供の具体的方策が示されていること。例えば、生殖補助医療機関からヒト ES 細胞樹立機関への情報提供、ヒト ES 細胞樹立機関から再生医療等を行う医師・歯科医師への情報提供等を行うことにより、必要な情報を確認できる方策が示されていること。
- ・ 生殖補助医療に用いる目的で作成されたヒト受精胚であって、当該目的に用いる予定がないもののうち、提供する者による当該ヒト受精胚を滅失させることについての意思が確認されているものを用いて樹立されたものであり、以下の①～⑥により作製および保存・運搬されている。
 - ① 配偶子の採取方法及び受精の方法については、用いられる器具及び薬剤、微生物汚染防止、取り違いやクロスコンタミネーション防止のための方策が具体的に示されている。
 - ② ヒト受精胚の提供者に対するインフォームド・コンセントにおいて、臨床利用も含めて説明し、同意が得られている。
 - ③ ヒト受精胚のドナーの個人情報生殖補助医療機関において管理され、受精胚の適格性判断に必要な情報以外は樹立機関に移送されないことが示されている。
 - ④ 凍結受精胚を一定期間保存する必要がある場合には、生殖補助医療機関及び樹立機関において保存条件や保存期間及びその設定の妥当性について明らかにされている。また、取り違いを避けるための手段や手順等について、妥当性が示されている。
 - ⑤ 凍結受精胚を運搬する必要がある場合には、運搬容器、温度管理等を含む運搬手順が定められており、その妥当性について明らかにされている。例えば、微生物汚染防止および取り違い等の防止のための方策等が考えられる。
 - ⑥ ①～⑤に関する事項について、実施の記録を文書で作成し、適切に保管する方法について明らかにされている。例えば、①については生殖補助医療機関で記録の作成保管を行い、②③④⑤についてはヒト ES 細胞樹立機関において記録の作成保管を行うことが考えられる。生殖補助医療機関における医療情報の保存期間(例えば5年)を考慮し、医療情報を樹立機関で保管する等を可能な範囲で検討すること。

(2)ヒト ES 細胞の樹立について、以下の点を確認すること

- ・ ヒト受精胚からヒト ES 細胞の樹立までの方法について、以下に掲げるような事項を明確にし、

可能な範囲でその妥当性が明らかにされている。

- ✓ 凍結受精胚が胚盤胞に達していない場合は、ヒト胚盤胞を得るための方法
 - ✓ ヒト胚盤胞からの内部細胞塊の分離・培養、未分化細胞の分離及び株化の方法
 - ✓ ヒト ES 細胞樹立までの方法(各段階での培地、培養条件、培養期間)
- ・ 樹立機関において、融解した受精胚を含む培養液中の細菌、真菌等の混入について観察されている。
- ・ 実施の記録を文書で作成し、適切に保管する方法について明らかにされている。

(3)ヒト受精胚以外の原材料及び製造関連物質並びに製造関連事項について、以下の点を確認すること

- ・ 必要に応じて規格を設定し、以下①～⑤の ES 樹立までの培養における留意点に基づく適切な品質管理が行われ、原材料においては特にウイルス安全性について考慮されている。
 - ① 培地、添加成分(血清、成長因子及び抗生物質等)及び細胞の処理に用いる試薬等のすべての成分等についてその適格性を明らかにすること。
 - ② 培地に使用する成分及び水は、可能な範囲で医薬品又は医薬品原料に相当する基準で品質管理されている生物学的純度の高い品質のものを使用すること。
 - ③ 異種血清及び異種もしくは同種の血清に由来する成分については、細胞活性化又は増殖等の加工に必須でなければ、可能な限り使用を避けるよう検討すること。
 - ④ 血清等の使用が避けられない場合には、以下の点を考慮し、血清等からの細菌、真菌、ウイルス及び異常プリオン等の混入・伝播を防止するとともに、樹立したヒト ES 細胞への混入を可能な限り除去するよう処理方法等を検討すること。
 - ✓ 血清等の由来を明確にすること。
 - ✓ 牛海綿状脳症非発生地域を原産国とする血清を使用する等感染症リスクの低減に努めること。
 - ✓ 由来動物種に特異的なウイルスやマイコプラズマに関する適切な否定試験を行い、ウイルス等に汚染されていないことを確認した上で使用すること。
 - ✓ 細菌、真菌及びウイルス等に対する適切な不活化処理及び除去処理を行う。例えば、潜在的なウイルス混入の危険性を避けるために、必要に応じて放射線処理等を行うことが考えられる。
 - ⑤ フィーダー細胞を使用する場合には、厚生労働省医政局研究開発振興課課長通知・平成 28 年 6 月 13 日付け医政研発 0613 第 1 号「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」及び平成 16 年 7 月 2 日付け医政研発第 0702001 号「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」を参照にして品質評価を行い、フィーダー細胞からの細菌、真菌、ウイルス、異常プリオンの混入・伝播を防止する策を講じるとともに、使用時の分裂能不活化方法及び細胞密度の条件について明らかにすること。ただし、例えば既に臨床使用されているヒト細胞・組織製品の製造に使用され、その特性や微生物学的安全性等について評価が定まっているフィーダー細胞と同一の細胞を利用する場合には、その妥当性を示すことによってウイルス否定試験等、試験の一部を省略することができる可能性がある。

- ・ 実施の記録を樹立機関が文書で作成し、適切に保管する方法について明らかにされている。

3. ヒトES細胞のシードストック化に求められる安全性等の審査のポイント

- ・ ヒト ES 細胞をシードストック化する場合に、以下に掲げる項目等の詳細を明らかにし、妥当性が示されている。
 - ✓ シードストック化する理由
 - ✓ シードストックの作製方法
 - ✓ シードストックの特性解析
 - ✓ 保存・維持・管理方法・更新方法の各作業工程や試験に関する手順
- ・ シードストックの製造工程以降には、厚労省令第110号「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」(第八十九条)に記載される細胞培養加工施設の構造設備の基準が遵守されていることが望ましい。

4. シードストック化されたヒト ES 細胞の特性・品質評価における審査のポイント

- ・ ヒト ES 細胞としての品質の均質性並びに安定性が保持されている。
例えば、以下に示すような、各種細胞特性指標のうちから特性指標を同定してその基準を設定することが考えられる。検討に際しては、技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すればよい。
 - ✓ 細胞純度
 - ✓ 形態学的評価
 - ✓ HLA タイピング
 - ✓ 表現型特異的マーカー
 - ✓ 核型
 - ✓ 細胞増殖特性

- ✓ 多分化能
- ・ ドナーの感染症に関する情報が得られない場合には、樹立したヒト ES 細胞に関して以下の検査により感染が否定されている。
 - ✓ B 型肝炎(HBV)
 - ✓ C 型肝炎(HCV)
 - ✓ ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症
 - ✓ 成人 T 細胞白血病(HTLV)
 - ✓ パルボウイルス B19 感染症
- ・ サイトメガロウイルス感染、EB ウイルス感染及びウエストナイルウイルス感染については必要に応じて検査により否定されている。
- ・ マイコプラズマによる汚染が否定されている。
- ・ 無菌試験、エンドキシン試験が行われている。
- ・ ドナーの遺伝的特徴の情報がない場合は、ヒト ES 細胞の遺伝情報から遺伝的疾患関連因子の有無に関する解析が必要に応じて実施されている。これらの試験等は分化細胞の段階で実施しても良い。ヒト ES 細胞の樹立という趣旨からは、シードストック又はシードストックの作製に用いたヒト ES 細胞の段階で実施されることが望ましい。