

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<sup>※1</sup>(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、厚生省令第 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及び生命倫理への配慮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作成した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 細胞を用いて作製及び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する際の品質評価において留意すべき点について記すものであるし、かつ、提供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。

※注1)「(2)ヒト胚性幹 ES 細胞」とは、

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卵の提供者をいう。

### (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。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)を言う。

## 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細胞の樹立に使用する用いるヒト受精胚の起源及び由来について説明されている。

・ 受精凍結保存胚からの融解時について、おける形態学的特徴及び発生段階を記録が確認されている。

・ ドナー<sup>※2</sup>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<sup>※3</sup>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によってを入手することより示すこと。

※2)ヒトES細胞の樹立に用いられた受精胚の作製に用いた配偶子の提供者をいう。

※3)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。

・ 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を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例歴

- 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中間製品製造工程の適切などこかの段階で徹底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それ以降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可能な限り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。

- ・ 可能な範囲で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余剰うち、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(第一次樹立)されたものであり、以下の①～⑧により作成・作製および保存・運搬されている。

① ヒト受精胚を作製して使用する場合には配偶子の採取者及び採取医療機関等に求めるべき技術的要件について、明らかにされている。

② 受精胚の作製方法を示し、これらが科学的妥当性及び倫理的適切性を担保されていることが明らかされている。

③ 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。

④ ②配偶子ヒト受精胚のドナー提供者に対する説明及び同意の内容をインフォームド・コンセントにおいて、臨床利用も含めて規定されて説明し、同意が得られている。

⑤ ③配偶子ヒト受精胚のドナーの個人情報は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転しない移送されないことが示されている。

- ⑥④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、取り違えを避けるための手段や手順等については、妥当性が示されている。
- ⑦⑤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え等の防止のための方策等が考えられる。
- ⑧⑥①～⑦⑤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、①②③については生殖補助医療機関で記録の作成保管を行い、④⑤⑥⑦②③④⑤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

- ・ 次に掲げるような、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 培地成分については、以下の点に留意すること。~~
  - 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。
  - ~~✓ 培地に使用する成分は主成分のみでなく使用するすべての成分について明らかにし、~~

記録を保管すること。

- 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 細胞から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。
    - ✓ 牛海綿状脳症発生非発生地域からのを原産国とする血清を極力避ける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、必要に応じて加熱処理、フィルター処理、放射線処理又は紫外線処理等を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、以下に挙げた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

- ・ シードストック以降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及び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、技術的境界もあり、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得られない場合は、ヒト ES 細胞自体の遺伝情報から遺伝

コメント [PMDA1]: 参考となる「ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について (平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 6 号)」では、DNA フィンガープリンティングも例示されていますが、あえて省略(記載しない)しているのか、確認したいです。

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。)