

ヒト幹細胞樹立（調整）の各行程における品質管理の比較（案）

	ヒトES細胞	ヒトiPS細胞	ヒト体性幹細胞	考慮すべき点
採卵・凍結・保管	<p>あらかじめ、生殖補助医療としてヒト受精胚の作成を実施。その後、余剰胚として廃棄する意志が決定される</p> <p>【意見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 受精胚を作成してからES細胞の樹立までに約2年間を要するが、廃棄の決定を受けてからドナー・スクリーニングを実施しても一定の安全性は担保可能ではないか。 			
提供者へのインフォームド・コンセント（提供者の個人情報の保護等）	<p>余剰胚をヒトES細胞の樹立の用に供する旨についての同意の取得</p> <p>【意見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 連結可能匿名化を基本として議論すべきではないか ○ 遺伝子解析結果を提供者に開示することとするか。 	<p>倫理的に適切なドナーの選択・手続き</p> <p>【意見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 体細胞の使用方法について、予想可能な範囲で十分な説明をすべき。特に、商業利用についても同意を取得しておかないと、再生医療への応用はできないのではないか。 ○ 段階的なインフォームド・コンセントの取得は、提供者との面会の機会確保の点から實際上不可。研究への協力が強要されないか。 ○ 研究の進展を常時公開することで回避可能。 ○ 臍帯血等、提供された体細胞をバンクングする際は、HLA等の情報を取得後は提供者への連結不可能 	<p>現行指針に基づきドナーの選択・手続き（※原則、現行指針の適用を受けるものと考えられる。以下同じ。）</p>	<p>将来の商業利用の可能性までを含めた内容とするか。条件付きでの同意取得を可能とするか</p>

		匿名化の上で保存した方が良いのではないか。 ○ 特に神経への分化は駄目、というような条件付きの同意の取得も可能ではないか。 ○ 最終製品の安全性情報が被験者に全て提供できるような方式がよいのではないか。		
ドナー・スクリーニング	<ul style="list-style-type: none"> ・ ウイルス否定検査 ・ 悪性腫瘍等の既往歴を問診により否定 ・ 必要に応じて遺伝子解析 <p>【意見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 使用に近い段階でのデータも総合的に勘案して評価するため、この時点で必ずしも全ての安全性確認が必要ということではない。 ○ ドナー・スクリーニングで検査困難なウイルスを省略し、バンク化の段階での検査項目を追加してはどうか。 ○ リストや検出方法を作成して対応すべき。 ○ 受精胚は提供者本人の細胞ではないので、遺伝性疾患のリスクは軽いと思量。仮に提供者情報の追跡がなくても検査による回避は可能。 ○ 受精胚を作成してからES細胞の樹立までに約2年間を要するので、その間の提供者の情報は 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ウイルス否定検査 ・ 悪性腫瘍等の既往歴を問診により否定 ・ 必要に応じて遺伝子解析 <p>【意見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 指針には、作成時点で最も考えられるドナーの適格性に関する最低限の基準（確実に除外すべき項目を含め）を明記するべきではないか。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ウイルス否定検査 ・ 悪性腫瘍等の既往歴を問診により否定 <p>【意見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ HTLV-1、HIV、ヒトパルボウイルスB19、HBV、HCV、梅毒及びマイコプラズマは必須項目。 	ドナー・スクリーニングの内容は、現行指針にも定めがあるが、詳細を細則等に含めるか。

	<p>必要ではないか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 逆にブランクがあることで、受精胚由来の急性疾患については回避可能。提供者が罹患した未知ウイルス等が、受精胚に感染することは考えにくい。 ○ ウイルスのゲノムまでを含めたゲノム情報を評価することが必要ではないか。 			
採取		ドナーに関する記録情報管理	ドナーに関する記録情報管理	
提供機関からの移送		クロスコンタミネーションの防止に配慮した方法を定める	<p>【意見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 細胞の保存は、-150°Cのディープフリーザーでも可能。 ○ 細胞の運搬は-79°Cのドライアイスでも可能。 	ヒトES細胞は、これまで余剰胚が連結不可能で樹立機関に移送
樹立（調製）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 感染因子（血清等生物由来物質）の混入を制御 ・ 造腫瘍性は最終製品について動物実験等により試験 <p>【意見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ クロスコンタミネーションのリスク回避のために、施設で物理的隔離を行うべきか。 ○ 複数の細胞株の取扱いがなければ、手順書で回避できるのではないか。 ○ 目下、樹立可能な細胞株は数株～10株と想定。適合性への配慮は事例の蓄積により軽減されると推測。 ○ 研究者からの感染は、手順書等で回避可能か。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 受入検査 血清等生物由来物質の一部を保管、細菌・ウイルス等の不活化 ・ 樹立に使用する細胞の同定 ・ 樹立・培養方法に関する詳細の記録 ・ 取換え・クロスコンタミネーションの防止策 ・ 各調製段階における設備環境 ・ 調製の各段階での検体・手順書作成 ・ 記録の保管 <p>【意見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ インテグレーションフリー（導入遺伝子がiPSのゲノムに残らないこと）のための配慮については、個別の方法について基準を設ける 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 受入検査 ・ 樹立に使用する細胞の同定 ・ 樹立・培養方法に関する詳細の記録 ・ 取換え・クロスコンタミネーションの防止策 ・ 各調製段階における設備環境 ・ 調製の各段階での検体・手順書作成 ・ 記録の保管 <p>【意見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ クロスコンタミネーションのリスク回避については、申請者が、方針並びに対策等を研究計画に明示することで担保。 	iPS細胞の樹立については、条件をつけて本指針の対象とすべきか。現行の作業手順は妥当か

		<p>のは困難なので、樹立方法等の情報を残すことで対応してはどうか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 最新の知見により明らかな造腫瘍性を認める方法については、除外規定が必要ではないか。 ○ 造腫瘍性は、最終製品について免疫不全動物で確認すべき。 ○ 未分化iPSについても造腫瘍性を確認すべきか。 ○ 樹立・分配に関して、治療を視野に入れた具体的なストック量やロット数を示したうえでの議論が重要ではないか。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ ウシ胎児血清（FBS）については、海外での使用実績にも鑑みると、使用を排除するものではないが、狂牛病等を回避する目的上、トレーサビリティ（追跡可能性）の確保が必要。 ○ 体性幹細胞は造腫瘍性がほとんどないことが認識されており、調整段階での造腫瘍試験は不要ではないか。 ○ 免疫不全動物による造腫瘍性試験については、細胞特異性、移植部位等により個別判断されるべきではないか。 ○ 大型の免疫不全動物は、安全性評価のための有用性は低いと考えられる。 	
<p>品質管理（ES細胞およびiPS細胞についてはバンク化の段階を含む）</p>	<p>バンク化が前提、バンク化の時点で品質検査</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ロット単位で品質管理 ・ ロットを構成しない場合は、別途品質基準を設定 ・ 細胞生存率は、最終製品、各工程で測定 ・ 生理活性物質に関する検査項目を設定 ・ 細胞の純度試験 ・ 無菌試験 ・ マイコプラズマ否定試験 ・ エンドトキシン試験 ・ ウイルス試験 ・ ロットの均一性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ロット単位で品質管理 ・ ロットの均一性 ・ 細胞生存数は、分配時に測定 ・ 重要な細胞特性指標を選択して、目的細胞であることを確認 ・ 細胞の純度試験 ・ 不純物試験 ・ 無菌試験 ・ マイコプラズマ否定試験 ・ エンドトキシン試験 ・ ウイルス等の試験 ・ 効能試験 ・ 力価試験 ・ 力学的適合性試験 <p>【意見】</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 最終調製物を試験検査し、ロットごとに記録 ・ 細胞の回収率及び生存率 ・ 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験 ・ 細胞の純度試験 ・ 不純物試験 ・ 無菌試験 ・ マイコプラズマ否定試験 ・ エンドトキシン試験 ・ ウイルス等の試験 ・ 効能試験 ・ 力価試験 ・ 力学的適合性試験 <p>【意見】</p>	<p>現行指針の管理項目は妥当か</p> <p>【意見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ PMDAの科学委員会での意見と整合性

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 遺伝子解析（樹立初期、バンク） <p>【意見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ バンクで様々な試験を行うことを前提に、原材料の全ての安全性確認は不要ではないか。仮に患者情報がなくても、バンクのレベルで安全性の担保が可能。 ○ ドナー・スクリーニングで検査困難なウイルスを省略し、バンクでの検査項目を追加してはどうか。 ○ 分化指向性の情報は必要かもしれないが、直ちに安全性を担保できるものではないと思量。 ○ ウイルス否定試験について、必要に応じて、罹患頻度の高いウイルスの追加検査の余地があるのではないか。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ iPS細胞としての安定性、純度、ウイルス・不純物混入の有無が必要最低限の規格と考えられる。また、ロット内のみならず、ロット間の同等性、均質性が重要ではないか。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 細胞の保存は、-150℃のドライフリーザーでも可能。 ○ 細胞の運搬は-79℃のドライアイスでも可能。 ○ アレルギーのリスクを低下させる試験（評価）が重要ではないか。 	
樹立（調製） 機関から使用 機関への分配 （移送）	<p>バンク化の時点で品質評価するので、出荷に当たり検疫等は不要</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 温度管理の措置を講ずる ・ 出荷・受取について確認方法を明示 ・ 感染等を避けるために、一般的な培養細胞の輸送容器と同等以上の措置が必要 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 方法（凍結試薬・手順、運搬容器・手順）を明記 ・ 調製されたiPS細胞の分配についての手順書の明記、記録・管理 ・ ロット内の一定数を保管 	<p>温度管理その他の必要な措置</p> <p>【意見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 細胞の保存は、-150℃のドライフリーザーでも可能。 ○ 細胞の運搬は-79℃のドライアイスでも可能。 	
使用 （被験者への インフォーム ド・コンセン	<p>保存・運搬の後に再培養を行った際の細胞の特性に関する検討</p> <p>【意見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 仮に提供者情報がない場合、感 	<p>保存・運搬の後に再培養を行った際の細胞の特性に関する検討</p> <p>【意見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 特に造腫瘍性について、想定外の 	<p>【意見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 想定外のリスクが起こることについて、また対応について、説明及び情報共有が必要。例えば、EMA 	

<p>ト)</p>	<p>染等のリスクを数値で示すことが、特に必要ではないか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ QOLが悪い難治性疾患等でのリスクを含めた容認については、倫理審査委員会の立場が重要ではないか。 ○ 被験者から第三者への感染のリスクの可能性は現段階では不明。 ○ 感染リスクを含めたES細胞の製品情報を全て開示するような方向が適切ではないか。 	<p>リスクが起り得ることについて、被験者に説明すべき。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 最終産物に対する現時点で施行可能な造腫瘍性の評価に加えて、それでもなお将来起こりうる腫瘍化リスクの評価等についても指針に盛り込むことが重要ではないか。 ○ iPS細胞の自家移植に関しては、現行指針でも対応可能と考えられるが、特化した規定を新たに設けるか。 ○ トレーサビリティ確保の観点から、試験結果や判定結果だけでなく、解析方法の詳細、生データ、さらにはサンプル(検体)の保管も系統的に行っておくことが重要ではないか。 ○ 運搬の距離や継代数を実際よりも大きく設定した条件下で、特性解析を実施し、基準を設定することがよいのではないか。 	<p>(欧州医薬品庁)等の例にならない、細胞組織製品の使用に当たっては、リスクマネジメントプランの提出が必要ではないか。さらに、静脈注射など、簡便な手法で可能となる全身投与等については、見過ごされがちだが、本来はより慎重な配慮がなされるべきはないか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ リスクを層別化し、高リスクか低リスクかを説明し、また医師でも不明な部分が多いことを詳細に説明しておくことが重要ではないか。 ○ 専門施設において、専門医によるインフォームド・コンセントを取得の上での実施が望ましいのではないか。 ○ 同意文書の作成に当たり、患者団体の意見を参考にすべきではないか。 ○ 被験者が研究に参画するという形で説明文書を作成することが良いのではないか。 ○ ヒトの体内で、造腫瘍性を獲得するリスクについては、細胞特性、移植部位、被験者の免疫状態等に応じて検討すべき。 ○ 被験者モニタリングは必要ではないか。また、市販後も調査が必要ではないか。 ○ 自家移植の場合の造腫瘍性に関する臨床的評価法は不明。 	
-----------	--	--	---	--