

医政研発 1105 第 1 号
平成 30 年 11 月 5 日

各 { 都道府県
保健所設置市
特別区 } 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医政局研究開発振興課長
(公 印 省 略)

「再生医療等に用いるヒト ES 細胞シードストックの品質に係る認定再生医療等委員会
による審査のポイント」について

平素より厚生労働行政に御協力いただき、厚く御礼申し上げます。

さて、ヒト ES 細胞を用いる再生医療等（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「法」という。）第 2 条第 1 項に規定する再生医療等という。以下同じ。）については、早期の実用化が期待されている一方、新たな医療技術であることから、その品質及び安全性を一定程度確保するための方策が必要とされているところです。

このため、平成 27 年度～平成 29 年度再生医療実用化研究事業「臨床利用のための新規 ES 細胞の樹立とストック作製に関する研究」（研究代表者：梅澤明弘 国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所副所長）において、法第 26 条第 1 項第 1 号等に基づき認定再生医療等委員会が再生医療等提供計画の審査等業務を行う際に、ヒト ES 細胞シードストック及びヒト ES 細胞の品質及び安全性が確保されているかどうかを評価するための留意点について検討を行い、今般、別添のとおり「再生医療等に用いるヒト ES 細胞シードストックの品質に係る認定再生医療等委員会による審査のポイント」が取りまとめられました。

つきましては、その内容について御了知いただくとともに、貴管下医療機関及び関係機関に対し、ヒト ES 細胞を用いる再生医療等を提供するに当たっては別添を参考とした上で法に基づく手続を適切に行うよう周知の方お願い致します。

再生医療等に用いるヒト ES 細胞シードストックの品質に係る 認定再生医療等委員会による審査のポイント

平成 26 年 11 月、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。以下「樹立指針」という。) に記載された。本報告書は、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「法」という。) の規定に基づく再生医療等を行うにあたりヒト 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図ることを目的として、ヒト ES 細胞シードストック及びヒト ES 細胞の品質について認定再生医療等委員会が留意すべき点を記すものである。

第 1. 定義

本報告書における用語の定義は、樹立指針及び法において使用する用語の例によるほか、以下のとおりとする。

(1) ヒト ES 細胞シードストック

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をいう。通常、再生医療等を提供しようとする者によりヒト ES 細胞シードストックからバンクが作製される。

(2) 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。

(3) 製造関連物質

ヒト ES 細胞の樹立に用いられる培地、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をいう。

第 2. ヒト受精胚、ヒト ES 細胞の樹立の方法及び製造関連物質に求められる品質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。

(1) 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こと。

(2) ドナーの選択の倫理的妥当性が示されていること。

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ヒト受精胚の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により確認すること。

(3) 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、審査の対象となる再生医療等提供計画に係る再生医療等に用いられることを確認すること。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。

(4) 以下の①～④により、ドナーの適格性が示されていること。

- 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既往歴の聴取等を行うとともに、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例
- ④ ヒト ES 細胞を樹立しようとする段階で①～③の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、ヒト ES 細胞の樹立工程、ヒト ES 細胞シードストックの作製工程又はヒト ES 細胞シードストックの段階のうち適切な段階で確認すること及びその確認の時期の妥当性について樹立計画に記載されていること。ただし、ヒト ES 細胞由来分化細胞の段階又はその製造工程で行うことが可能な特定の遺伝的特徴や各種感染

症に関する調査等であって、倫理的妥当性及び科学的合理性の観点から、ヒト ES 細胞由来分化細胞の段階又はその製造工程で行うことがより適切な項目については、その妥当性を明示した上で、ヒト ES 細胞由来分化細胞の段階での検討に委ねてもよい。

- (5) ドナーに関する記録の整備・保管体制が生殖補助医療機関において確立されていることを生殖補助医療機関による文書等により確認されていること。
- (6) 上記の適格性に係るドナーに関する情報を提供する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 細胞の樹立機関への情報提供、ヒト ES 細胞の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。
- (7) 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・運搬されていること。
 - 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、取り違え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 ドナー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 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ヒト ES 細胞の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ヒト ES 細胞の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、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え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 細胞の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を考慮し、生殖補助医療機関における保存期間の終了後においても、医療情報(受精胚の適格性の判断に必要な情報に限る)をヒト ES 細胞の樹立機関で保管すること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。

- (1) 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こと。
- ✓ 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)
- (2) ヒト ES 細胞の樹立機関において、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こと。
- (3) ヒト ES 細胞の樹立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こと。

3. 製造関連物質及び製造関連事項について、以下の点を確認すること。

- (1) 必要に応じて製造関連物質等の規格を設定し、以下①～⑤のヒト ES 細胞の樹立までの培養における留意点に基づいて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の安全性について考慮されていること。
- 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は、可能な範囲で医薬品又は医薬品の原料に係る基準(生物由来原料基準(平成 15 年厚生労働省告示第 210 号))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。
 - ✓ マイコプラズマに関する適切な否定試験を行い、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こと。

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、「「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」の改定について」(平成 28 年 6 月 13 日付け医政研発 0613 第 1 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知)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 日付け医政研発第 0702001 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知)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の試験の一部を省略することができる可能性がある。

- (2) ①～⑤に関する事項の実施の記録をヒト ES 細胞の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こと。

第3. ヒト ES 細胞シードストックに求められる安全性等の審査のポイント

1. ヒト ES 細胞シードストックを作製する場合に、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こと。
 - ✓ 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
2. ヒト ES 細胞シードストックの作製を行う施設は、再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則(平成 26 年厚生労働省令第 110 号)第 89 条に規定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。

第4. シードストック化されたヒト ES 細胞の特性・品質の審査のポイント

1. 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こと。

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
- ✓ 同一性評価

2. ドナーの感染症に関する情報が得られない場合には、以下の①及び②の確認を行うこと。

① 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. マイコプラズマ及び細菌等の汚染が否定されていること。

4. エンドキシン試験が行われていること。

5. 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と。これらの試験等はヒト ES 細胞由来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、ヒト ES 細胞シードストック又はヒト ES 細胞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。

研究事業名

再生医療実用化研究事業

研究課題名

臨床利用のための新規 ES 細胞の樹立とストック作製に関する研究

研究期間

平成 27 年度～平成 29 年度

研究代表者

梅澤 明弘(国立研究開発法人 国立成育医療研究センター研究所 副所長)

再生医療等に用いるヒト ES 細胞シードストックの品質に係る認定再生医療等委員会による審査のポイントに係るワーキンググループメンバー(※)

(※)上記事業(再生医療実用化研究事業「臨床利用のための新規 ES 細胞の樹立とストック作製に関する研究」)内で立ち上げたワーキンググループ

阿久津英憲	国立成育医療研究センター
梅澤明弘	国立成育医療研究センター
金子新	京都大学 iPS 細胞研究所
佐藤陽治	国立医薬品食品衛生研究所
末盛博文	京都大学再生医科学研究所