

厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働科学特別研究事業)
再生医療実用化加速に資するヒト幹細胞由来製品及び関連要素の品質及び安全性確保
に関する総合的研究

分担研究報告書

ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 (案)
—総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について—

研究分担者 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座心臓血管外科学教授 澤 芳樹

細胞・組織加工医薬品等による再生医療は、ヒトの臓器や組織の確保が難しいわが国の医療状況下において強く期待されており、研究の進歩に伴う技術的な実現可能性の高まりとともに、医療としての実用化を望む声がますます強くなっている。

その中で、わが国を挙げて再生医療の実用化に向けた動きが急速に進められており、特にヒト由来の多能性細胞、すなわち間葉系幹細胞などの体性幹細胞、胚性幹細胞 (ES 細胞)、さらには人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) について、近い将来に予想される製品の評価を円滑に進めるための準備を早期に行う必要がある。各種幹細胞の実用化の為に必要な要件を開発早期から示すことは、これらをより迅速に実用化するために必須である。

そこで、厚生労働省は平成 20 年度から厚生労働科学研究事業として「ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究班 (班長：早川堯夫)」を立ち上げ、検討を行うこととした。

本研究では、ヒト幹細胞の細胞・組織加工医薬品等への利用に関連した学問・技術の進歩、倫理上の重要ポイント、各種規制、国際動向等を調査・研究し、適切な安全性評価基準の作成や規制のあり方を検討することにより、ヒト幹細胞由来製品の実用化の推進を図ることを目的としている。

20 年度中における研究結果から、ヒト間葉系幹細胞等を中心とする体性幹細胞、iPS 細胞、ES 細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請 (治験開始 (First-in-Man))、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的な留意事項、安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの 3 種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。

この方向性を受けて、その後の研究活動として、平成 20 年 2 月及び 9 月に通知された自己細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト (自己) 由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 (薬食発第 0208003 号)」をベースとして、ヒト (自己) 体性幹細胞及びヒト (自己) iPS (様) 細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案 (中間報告) を作成した。また、平成 20 年 9 月に通知されたヒト同種由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト (同種) 由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 (薬食発第 0912006 号)」をベースとして、さらに、学問/技術の進歩、欧米の規制担当者や国内外の研究者への聞き取りなども含めて深く掘り下げて調査・研究し、ヒト ES 細胞由来の細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案作成のもととなる、総則、並びに製造方法のうち、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項についてまとめた。この結果を他の研究分担者の報告と併せてヒト ES 細胞由来の細胞・組織加工医薬品等に関する指針案 (中間報告) とし

た。この中間報告については、広く関係者に公開し、ことの推移を周知のものとするとともに、コメントを頂く機会とすることは非常に意義があると考え、日本再生医療学会誌に論文として公表した（再生医療，9(1) 166-180, 2010）。その後、さらにより詳細な検討を進め、その結果を公表するに至った（再生医療，10(3) 129-140, 2011）。特に留意すべき点は、(1) ES 細胞については分化細胞株の有効活用、(4) ES 由来製品における未分化細胞の存在についての関心と対応である。

これを、行政通知化し、また、パブコメ対応やQ&Aを同定することによる施行及び解釈・運用の円滑化を図るため、行政当局との意見交換をはじめ、必要な科学的検討を行った。その結果、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）の発出に至った。

A. 研究目的

本研究は、ヒト幹細胞の細胞・組織加工医薬品等への利用に関連した学問・技術の進歩、倫理上の重要ポイント、各種規制、国際動向等を調査・研究し、適切な安全性評価基準の作成や規制のあり方を検討することにより、ヒト幹細胞由来製品の実用化の推進を図ることを目的とする。

B 研究方法

わが国の再生医療を適正な規制のもと推進していくために平成 18・19 年度の厚生労働科学研究事業で急速に発展する学問・技術、倫理上の観点、国際的動向等を反映した安全性評価基準の作成など規制のあり方について検討し、通知の改定案を作成した。この案を基に、平成 20 年 2 月に「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第 0208003 号）」及び平成 20 年 9 月に「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第 0912006 号）」がそれぞれ通知された。これらの改定案は治療に使用される細胞・組織加工医薬品等全般に関するものである。ヒト間葉系幹細胞、ヒト iPS 細胞等のヒト幹細胞をより早期に実用化するためには、これらに特化した留意事項についてさらに深く検討する必要がある。そのため、平成 20 年度の研究結果から、ヒト間葉系幹細胞等を中心とする体性幹細胞、iPS 細胞、ES 細胞などに

由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、並びに安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの 3 種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。

この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、その後、平成 20 年 9 月に通知されたヒト同種由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第 0912006 号）」をベースとして、さらに、学問/技術の進歩、欧米の規制担当者や国内外の研究者への聞き取りなども含めて深く掘り下げて調査・研究し、ヒトES細胞由来の細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案作成のもととなる、総則、並びに製造方法のうち、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項についてまとめた。

C. 研究結果

C.1 研究の経緯と視点

本研究の経緯については、C.1 項¹⁾において詳細に述べた。本稿ではそのうちヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関連の深い事

項、特に総則、並びに製造方法のうち原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項についてその要約を述べる。

厚生労働省は平成 20 年度からヒト幹細胞の細胞・組織加工医薬品等への利用に関連した学問・技術の進歩、倫理上の重要ポイント、各種規制、国際動向等を調査・研究し、適切な安全性評価基準の作成や規制のあり方を検討することにより、ヒト幹細胞由来製品の実用化の推進を図ることを目的として厚生労働科学研究事業「ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究班（研究代表者：早川堯夫）」を立ち上げ、検討を行うこととした。

20 年度中における研究結果から、ヒト間葉系幹細胞等を中心とする体性幹細胞、iPS 細胞、ES 細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請（治験開始（First-in-Man）、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの 3 種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。

この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、平成 21 年度の研究活動では、平成 20 年 2 月及び 9 月に通知された自己細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第 0208003 号）（ヒト自己親指針）」²⁾をベースとして、ヒト（自己）体性幹細胞及びヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案（中間報告）^{3, 4)}を作成した。また、平成 20 年 9 月に通知された同種細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第 0912006 号）（ヒト同種親指針）」⁵⁾をベースとして、

ヒト（同種）体性幹細胞、ヒト（同種）iPS 細胞及び ES 細胞加工医薬品等に関する指針案（中間報告）を作成し、公表した⁶⁻⁸⁾（ヒト ES 細胞関連：再生医療，9(1)，166-180、2010）。その後、これをベースにさらに諸外国での状況、その後の当該分野の進歩、さまざまな観点からの論議を踏まえて最終案を作成した。

以下に、ヒト ES 細胞を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件に関する指針案作成のもととなる、総則、並びに製造方法のうち原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について提示した。本稿における提示と、他報における「最終製品の品質管理」⁹⁾及び「非臨床試験及び臨床試験関連留意事項」¹⁰⁾とを併せてヒトヒト ES 細胞加工医薬品等に関する指針最終案となる。

分化能及び自己複製能が有限である体性幹細胞と比較した場合、ヒト ES 細胞はその幅広い多能性ゆえに、いままで入手が困難であった各種細胞を作製することのできる素材となることが期待され、またその無限の自己複製能ゆえに、ひとたび目的細胞への効率的分化誘導方法が確立すれば、再生医療に利用できる細胞を大量に、安定に供給することが可能となることが期待されている。最近米国では、再生医療におけるヒト ES 細胞の活用について、治験開始の試みが具体的になされるまでに至っている。しかし、ヒト ES 細胞が人の生命の萌芽であるヒト胚を滅失させて樹立されたものであること、また、すべての細胞に分化する可能性があること等の生命倫理上の問題が存在することから、ヒト ES 細胞の樹立・使用には慎重な配慮が必要とされる。

我が国ではヒト ES 細胞の樹立及び分配・使用においては、人の尊厳を侵すことのないよう、平成 21 年 8 月 21 日付文部科学省告示第 156 号「ヒト ES 細胞の樹立及び分配に関する指針」及び告示第 157 号「ヒト ES 細胞の使用に関する

指針」を遵守することが求められている。これら2指針では個人情報の保護やヒトES細胞の樹立・使用目的の要件など、生命倫理上の観点から遵守すべき基本的な事項が定められている。これら2指針によれば、ヒト受精胚を用いたヒトES細胞の樹立及び使用は「ヒトの発生、分化及び再生機能の解明」又は「新しい診断法、予防法若しくは治療法の開発又は医薬品等の開発」に資する基礎的研究を目的とする場合に限定されている。

「新しい診断法、予防法若しくは治療法の開発又は医薬品等の開発」に資する基礎的研究」の出口とは治療法の開発や医薬品等の開発に他ならない。そこで本指針では、そのような出口からみた製品開発のあり方を想定して、ES細胞の樹立から製品の品質及び安全性確保上の留意事項を明らかにするべく作成された。

現実的なことを考慮すると、本研究班が目指す指針案が対象とできるものは当面、既に存在するES細胞由来分化細胞を加工して製造された医薬品等になる可能性が高い。しかし、将来的にヒトES細胞を新たに樹立して医薬品等の製造を意図する場合も当然考えられる。ヒトES細胞を細胞・組織加工医薬品等の原材料となる細胞の供給源として捉えた場合、最終製品の品質・安全性確保の観点から必要とされる原材料の特性・適格性等に関する情報は、原則的には「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第0912006号）」に示されているものと同等のものがあることが望ましい。しかし、文部科学省告示第156・157号と薬食発第0912006号とではそもそも立脚する観点が異なるため、前者2指針を遵守して受精胚提供者の個人情報を十分に保護した場合、後者の指針で必要とされる原材料の情報のすべてを得ることが不可能となる等の問題も想定される。また、ヒト受精胚からES細胞株樹立を経て分化細胞株を作製する基礎的研究の段階に関与する不妊治療や基礎的研究の現場に、臨床応用を見据

えた医薬品製造レベルの品質管理を求めることは困難であるという問題もある。今回の指針案の目的・趣旨はこれらの課題の解決策のすべてを提供しようとするものではない。

今回の指針案はあくまで、関係者がヒトES細胞を新たに樹立して医薬品等の製造を意図する場合に、なすべきこと、課題を乗り越え、目標に達成するために留意すべき方策や事項を示したものである。ちなみに本指針案では、医薬品等の製造にまでを想定又は意図していることの趣旨に関する説明と同意をドナーに徹底して行った上で第2章製造方法、第1項原材料及び製造関連物質、1体外受精胚に記載された必要情報が可能な限り提供できるよう措置し、さらに連結不可能匿名化を行い、しかる後、同第2章、第1項の3ヒトES細胞株及びヒトES細胞株由来分化細胞株の記載に準拠して適切な方策を講じ、その妥当性について説明する必要があるとしている。これは、文部科学省告示の2指針をふまえつつ、基礎的研究が医薬品製造面で必要とされる情報の取得にも配慮して遂行されれば、その過程において樹立されたヒトES細胞由来分化細胞株を医薬品原材料として受け入れられることを示し、基礎から実用化への橋渡しを図ろうとする方策である。なお、ヒトクローン胚を用いて樹立（第二次樹立）されたES細胞の使用は、多くの議論を要すると考えたので本指針案では適用外とした。

生物起源の医薬品等（バイオリジクス）は、原材料において非特定起源からの由来や複雑さのために品質特性解析及び管理が必ずしも必要十分にはなし得ず、最終製品においても量的制約や複雑な品質特性のために、必要十分な管理ができないことが多い。それらを補完する上で、あらゆるバイオリジクスに通底する最も重要な概念及び方策は、製造工程の一定性・恒常性を確保するということである。その中核をなす最も重要な要素は、全工程のある段階において、最も

徹底した品質特性解析及び管理が可能で、次の段階へのステップを常に確実にかつ安定して進行させ、ゴールとしての最終製品に向かうことを可能にするベースキャンプたる医薬品製造基材である。

細胞・組織加工医薬品等の安定的な製品製造における最も理想的なベースキャンプは、十分に解析され、安定で、増殖性を有し、更新も、安定供給も可能で、かつ目的細胞に適切に分化できる細胞（バンク）や中間細胞株である。ある製品においては、原材料段階での困難な検討や解析結果にウエイトをおくよりも、中間製品としての細胞株（中間細胞株：バンク）を適切に、確実に樹立することが、安全な最終目的製品を安定的に製造する上で重要であり、むしろ科学的にも合理的な場合がある。もちろん、そのような方策を選択した場合は、その利点と妥当性を説明しておく必要がある。その際、別の表現型を示す細胞株を段階的に樹立する際は、それぞれの細胞株樹立までの方法（分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養及び株化の方法、細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等）を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにする必要がある。このような中間細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種特性指標（細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、分化能など）のうちから重要指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示す必要がある。

本指針では、体外受精胚から始まり、最終のヒト ES 細胞加工医薬品等に至る製造方法について、留意すべき事項を挙げ、必要な情報を明らかにすることを求めている。これらの情報等は、最終目的製品の品質や安全性等の確保に資するとともに、品質の恒常性を製造方法面から保証するために重要なものである。しかし、品質・安全性やその恒常性確保は、

製造方法全体で相互補完的方策により達成され、その方策が合理的で合目的性に叶うことが最も肝要である。したがって、上述したようにバンクや中間製品、さらには最終製品における品質試験や管理あるいは製造過程における管理において、品質や安全性及びその恒常性の確保という目的が達成されるのであれば、その科学的妥当性を明示した上で指針に列挙された措置や情報の一部を省略しても差し支えないともしている。その意味で、ES 細胞由来分化細胞株あるいはそれ以外のベースキャンプたる医薬品製造基材（中間細胞株等）の徹底解析と管理、以降の目的最終製品に向けての製造工程の一定性・恒常性が確保されていれば、科学的な観点からみる限り、より上流の情報に関しては、必ずしも全てが充たされなければならないというものではない。

ES 細胞由来製品においては、最終製品における未分化細胞の存在が異所性組織形成や腫瘍形成・がん化の可能性など安全性上の重要な関心事である。これは ES 細胞の最大の特徴の裏返しであり、ES 細胞のレベルで、これに対策を講ずることは、きわめて困難であると考えられる。ES 細胞を特徴できる固有の内因性な要素を取り除くことは原理的に二律背反であり、困難であると考えられる。したがって、将来的には ES 細胞レベルでの安全性を主題にするのではなく、製造工程や工程管理を工夫することにより、より安全性の高い最終製品を創出する戦略や戦術が大きな意味を持つてくるのではないかと考えられる。それ故、本指針案では、可能な限り、セル・バンクや中間製品段階等での徹底的な解析により、混在の可能性を否定するか、あるいは、目的細胞から未分化細胞の効果的分離・除去法や不活化法の開発、適用により、混在の可能性を最小限にする努力を求めている。さらに、投与経路等の選択も安全性上の懸念を最小限にするための有用な方策であることも示唆している。ES 細胞からより安全、安定、特性が

明確で、適切な原材料となり得る任意の体性幹細胞の作製を可能にする技術や品質・特性解析技術の開発研究の重要性にも言及している。個々の細胞由来 ES 細胞の多能性や分化できる細胞の種類を予め見極める「検査技術」や、効率よく確実に目的とする細胞に分化誘導したり、分化細胞を未分化細胞から分離する「加工技術」の研究開発は、新たなビジネスチャンスを生むことになると考えられる。

本指針案を作成するに当たっては、以上のような ES 細胞をめぐる課題も盛り込むことにした。一般の体性幹細胞以上に多分化能を有し、かつ自己複製能力を維持している ES 細胞から加工した製品は、加工内容や適用部位に応じて、元来の細胞とは異なり、また、存在していた、あるいは存在すべきであった細胞環境とは異なる状態のものとして临床上適用される可能性が高い。これらの点に関する留意事項がベースとなった「ヒト同種親指針：薬食発第 0912006 号」に付加された部分である。

なお、本指針を解釈し、運用していくにあたって、前提と考えるべきことがある。本来の目的は再生医療という新たな医療によって病に苦しむ患者さんが救われる機会を提供することである。指針の役割は、最も効率的、効果的に所定の目標に達するための要素と方策の提示である。指針にはさまざまな事態、状況を想定して、網羅的に留意事項が記述されているが、これらは、細胞の特性や臨床目的、適用法等によって取捨選択されるべきものであり、また適用項目についても適切、柔軟に解釈・運用すべきものである。新たな治療法への可能性が期待できること (Proof of Concept: POC)、ヒトに初めて適用しても差し支えない程度に既存の知見の中で想定し得る安全性上の問題がクリアされていること、倫理的妥当性の確保・堅持 (ヘルシンキ宣言遵守、ドナー/患者に対する徹底的な説明と同意や自己決定権が前提) は当然であるが、手段である指針への遵守が

主となり、他に代え難い患者さんへの医療機会の提供という目標が従になるような解釈や運用は本末転倒であり、避けなければならない。

再生医療実用化の推進が、国民の保健衛生の維持・向上のために重要課題であることは、自明の理である。革新的医薬品等や医療技術の開発は、国 (民) 益に叶い、国際益 (公衆衛生益) にもなる。人類共通の遺産の創出という平和的な国際貢献に繋がるからである。ここにおける国の役割は、臨床研究や産業化推進のアシスト役であり、規制や指針はこうした共通のゴールに向かって科学的、合理的、効率的、効果的に進むための方策である。全関係者は同じピッチに立ち、共にゴールに向かうプレーヤーであり、英知を結集して、より早く患者さんのもとに画期的な細胞・組織加工医薬品等や革新的医療技術が届けられるよう、より高い達成度を目指して努力する必要がある。

.....

C.2 ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 (案) —総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について— 修正意見と研究班コメント交換一覧及び対応結果

修正意見と研究班コメント交換一覧

修正意見 (Q) 及び最終対応	研究班回答 (A) 及び新規提案 (C)
<p>全般</p> <p>◆Q: 確認申請に関する事項の削除</p> <p>◆Q:</p> <p>「First-in-Man」の記載が複数個所に入れられているが、確認申請廃止に伴い、確認申請に係る記載が削除されると、First-in-Man でない場合（海外臨床使用実績、国内臨床研究での使用実績がある等）は指針に適合しなくても良いと解釈される可能性があるもので、</p> <p>「First-in-Man」は削除する。</p> <p>◆Q: 通知等の改定に伴う記載を整備する。</p> <p>◆Q: 字句の整備</p> <p>第2章 総則</p> <p>第2 定義</p> <p>◆Q: ES 通知中において、原材料として「組織」という用語は不適切なので用いない。</p> <p>はじめに 2.</p> <p>◆Q: 「これらすべての情報を開示した上で患者の自己</p>	<p>全般</p> <p>◆A: 修正了解</p> <p>第2章 総則</p> <p>第2 定義</p> <p>◆Q: 了解</p> <p>はじめに 2.</p> <p>◆A: 原文は、申請者と審査官が患者目線でみることを</p>

<p>決定権に委ねると いう視点を持つこと」の後に、「すなわち、リスク・期待されるベネフィットの情報を開示した上で治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うということも重要である」、との記述を追加する。</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆研究班コメントのとおり修正する。</p> <p>第1章 総則</p> <p>第1 目的</p> <p>◆Q: 冒頭で定義しているので、冗長な部分を以下のよう に削除</p> <p>「本指針は、ヒト胚性幹細胞（ES細胞）を加工した医薬品又は医療機器（以下「ヒト ES 細胞加工医薬品等」という）の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件について定めるものである。」</p> <p>第2章 製造方法</p> <p>第1 原材料及び製造関連物質</p> <p>2 体外受精胚、既存</p>	<p>言っており、行為者は申請者と審査官である。しかし「すなわち」で始まる文章は、このままだと治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うということ、行為者は患者になる。指針としてどうか？「すなわち」という文言で結ばれる文章同士ではないと思えるが、「患者が行うという視点で評価することも重要である」と修文すれば、結びつく文章になると考えられる。</p> <p>第1章 総則</p> <p>第1 目的</p> <p>◆A: 修正了解</p> <p>第2章 製造方法</p> <p>第1 原材料及び製造関連物質</p> <p>2 体外受精胚、既存</p>
---	---

<p>の ES 細胞及び ES 細胞由来分化細胞以外の原材料及び製造関連物質</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆研究班コメントを採用する</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆研究班コメントを採用する</p> <p>(1) 細胞の培養を行う場合 ④フィーダー細胞を使用する場合 ◆Q: 感染性因子の混入・伝搬を完全に防止できるとは断言できないと考えるため、「」の文中に“<u>策を講じる</u>”を追記する。 ...、「フィーダー</p>	<p>の ES 細胞及び ES 細胞由来分化細胞以外の原材料及び製造関連物質</p> <p>◆C: 本項の表題を「2 体外受精胚、既存の ES 細胞及び ES 細胞由来分化細胞以外の原材料及び製造関連物質並びに製造関連事項」とする。併せて文中の記載も整合させる。</p> <p>◆C: 本項末尾に以下の記述を追加する。 「なお、この項に記載された技術要件は、ES 細胞作製の原材料となる配偶子から体外受精杯の作製、ES 細胞から ES 細胞由来分化細胞、最終製品に至る分化誘導過程において該当する場合に留意されるべき事項である。」</p> <p>(1) 細胞の培養を行う場合 ④フィーダー細胞を使用する場合 ◆A: 修正了解</p>	<p>細胞からの細菌、真菌、ウイルス、異常プリオン等の混入・伝播を防止する「<u>策を講じる</u>」とともに..」</p> <p>(2) 非細胞成分と組み合わせる場合 ③細胞と適用部位を隔離する目的...</p> <p>◆Q: 「オ 「目的細胞由来の目的生理活性物質の薬理効果に期待し、かつ」の記述に関して、目的細胞由来の目的生理活性物質の薬理効果に期待しない場合であっても、細胞と適用部位を隔離する目的で非細胞成分を使用するのであれば、細胞の漏出については確認する必要があると考えるので、削除してはどうか。</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆研究班コメントのとおりとする。</p> <p>(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合 ◆Q: 下記の記述は QA 等で詳細を記載すべき内容ではないか。</p>	<p>(2) 非細胞成分と組み合わせる場合 ③細胞と適用部位を隔離する目的...</p> <p>◆A: 目的細胞由来の目的生理活性物質の薬理効果に期待しない場合に隔離膜を使用するようか、疑問である。また、自己体性幹細胞指針との整合性もあり、「目的細胞由来の目的生理活性物質の薬理効果に期待し、かつ」をあらためて挿入し、原文に戻して頂きたい。「目的細胞由来の目的生理活性物質の薬理効果に期待し、かつ」の前提条件がある場合の隔離に対して適切な助言と考えられるので、記述する必要がある。</p> <p>(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合 ◆A: 重要なメッセージと考えるので原文のまま残したい。</p>
---	--	--	--

「上記の記述にかかわらず、細胞に導入される遺伝子が、化学的にも、機能的にも最終製品の一部を構成せず、製造工程中の試薬として使用される場合は、使用の目的に適う品質及び安全性が確保されていることを明らかにすることによい。」

[最終対応]

◆ “下線” 部分を追記した上で、原文を記載

「上記の記述にかかわらず、“最新の知見に基づき、” 細胞に導入される遺伝子が、… 試薬として使用される“と判断された” 場合は、…」。

◆Q：(4)細胞にタンパク質を導入する場合の項を追加し、①～⑥を記述する。

[最終対応]

◆追加せず、現行のままとする。

◆A：具体例があるか、想定されるかによる。当面想定されなければ本文に記載せず、必要ならば Q&A で解説する方が良いと思われる。原材料としての iPS 細胞を樹立する際の初期化の手段としてタンパク質を使う報告が既にあるので iPS (様) 細胞指針の方では本文に記載しているが、ES

細胞にタンパク質を導入する場合にはそれとは意味合いが違うので、表現の仕方も差別化した方が良く考える。

3 ヒト ES 細胞株及びヒト ES 細胞由来分化細胞株

◆Q：本項全般を他指針と同様に、細胞株の樹立は製造工程の項目に記載してはどうか。

[最終対応]

◆研究班コメントのとおりとする。

3 ヒト ES 細胞株及びヒト ES 細胞由来分化細胞株

◆A：ES 細胞株は一般に原材料であり、その樹立も原材料のところに記載すべきと考える。また、『はじめに』に「本指針は、当面、既に存在する ES 細胞由来分化細胞を主たる医薬品製造基材として、これを加工して製造された医薬品等に適用されることを想定している。」とある。研究班原案ではその前提のもとで ES 細胞株については「原材料」としての扱いをしてある。そっくり「製造工程」に移動してしまうと、その想定が崩れてしまい『はじめに』の文言が何を意味しているのか分からなくなるし、原材料としての「分化細胞株」と製造工程中の「中間細胞株」とを書き分けた意味が全く分からなく

<p>(1)ヒトES細胞株の樹立</p> <p>◆Qその1:冒頭の記述で「ヒトES細胞の樹立及び分配に関する指針」に「準じて」と表記せず「参照すること」と表記する理由。</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆研究班の指摘とおり、文科省指針は基礎研究用の指針である。そのため、参照引用部分は、本文中から削除し、QA等で紹介すればよいと考える。</p>	<p>なる。</p> <p>研究班としては、原材料で記載すべきこととして元に戻し、詳細に記述することを提案したい。関連事項も追記した。</p> <p>(1)ヒトES細胞株の樹立</p> <p>◆A:文科省ヒトES細胞(hES)樹立及び分配に関する指針では、「ヒトES細胞の使用に関する指針に規定する使用の要件を満たしたヒトES細胞の使用の方針が示されていること」が樹立要件の一つであり、さらに「ヒトES細胞の使用に関する指針に基づき使用計画を実施する使用機関に対してのみ分配をすること。」となっている。また文科省hES使用指針では使用の要件として基礎研究目的であることを定めている。従って、臨床使用目的のES細胞株の樹立分配を文科省hES樹立分配指針に「準じて」行うことは不可能ということになる。ヒト幹臨床研究指針にhES使用要件が明記される</p>	<p>◆Qその2:内容について、厳しくなりすぎていないか再確認して欲しい。行政的には現場が問題なければ案どおり記載したいと思うが、今後の研究開発の妨げとならないか若干懸念している。</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆研究班コメントとおりとする。</p> <p>4 ヒトES細胞株及びヒトES細胞由来分化細胞株の保存及び運搬方法</p> <p>◆Q:本項自体については「2 製造方法(7)」として追加記載を提案したところである。内容について、厳しくなりすぎていないか再確認して欲しい。行政的には現場が問題なければ案どおり記載した</p>	<p>までは文科省hES使用指針を「参照すること」とした方がよと思われる。</p> <p>◆A:第3パラグラフの(注)は細胞特性解析に際しての特異的マーカーに加えての網羅的解析に関する詳細な技術情報である。適用に関する柔軟性も保証する観点からQA等で情報提供する方が適切と考えられるので、テキストからは削除し、代わりに「検討に際しては、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すれば良い。」との記述を入れることを提案する。</p> <p>4 ヒトES細胞株及びヒトES細胞由来分化細胞株の保存及び運搬方法</p> <p>◆C:上記3項に関連して樹立した細胞株等の保存及び運搬の際の留意事項を安定性への留意事項も含めて充実記載することを提案したい。</p>
--	---	---	--

<p>いと思うが、今後の研究開発の妨げとならないか若干懸念している。</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆研究班コメントのとおりとする。</p>	<p>◆A：これら細胞株の保存及び運搬方法についての内容は他の指針と同様の留意点であり、また、「2 製造方法(7)」に追加記載が求められたり、安定性の考で記載されていたもので、特に厳しいと云うことはない。ヒトES細胞株及びヒトES細胞由来分化細胞株はいわば製品でもあるが、最終製品からみれば原材料である。その位置づけから保存や運搬の対象となる可能性が考えられる。以下の記述とする。</p> <p>「4 ヒトES細胞株及びヒトES細胞由来分化細胞株の保存及び運搬方法 ヒトES細胞株や製造に使用される場合のヒトES細胞由来分化細胞株について、保存・流通期間及び保存形態を十分考慮して、細胞の生存率及び力価等に基づく適切な安定性試験を実施し、貯法及び</p>	<p>有効期限を設定し、その妥当性を明らかにすること。特に凍結保管及び解凍を行う場合には、凍結及び解凍操作による細胞株の安定性や規格への影響がないかを確認すること。また、必要に応じて標準的な保存期間を超える長期保存についても検討し、安定性の限界を可能な範囲で確認すること。ただし、細胞株を樹立後直ちに使用するような場合はこの限りではない。</p> <p>また、ヒトES細胞株やヒトES細胞由来分化細胞株を運搬する場合には、運搬容器及び運搬手順(温度管理等を含む)等を定め、その妥当性について明らかにすること。」</p> <p>5 記録の作成及び保管方法</p> <p>◆Q：内容について、厳しくなりすぎていないか再確認して欲しい。行政的には現場が問題なければ案どおり記載したいと思うが、今後の研究開発の妨げとならないか若干懸念し</p>	<p>有効期限を設定し、その妥当性を明らかにすること。特に凍結保管及び解凍を行う場合には、凍結及び解凍操作による細胞株の安定性や規格への影響がないかを確認すること。また、必要に応じて標準的な保存期間を超える長期保存についても検討し、安定性の限界を可能な範囲で確認すること。ただし、細胞株を樹立後直ちに使用するような場合はこの限りではない。</p> <p>また、ヒトES細胞株やヒトES細胞由来分化細胞株を運搬する場合には、運搬容器及び運搬手順(温度管理等を含む)等を定め、その妥当性について明らかにすること。」</p> <p>5 記録の作成及び保管方法</p> <p>◆C：上記2-4項に関連して記録の作成及び保管方法について元の位置に復活させることを提案したい。</p>
---	---	--	--

<p>ている。</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆研究班コメントのとおりとする。</p> <p>第2 製造工程 2 製造方法 (2) ヒトES細胞株の樹立</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆研究班コメントのとおりとする。</p>	<p>◆A: 記録の作成及び保管方法についての内容は他の指針の関係部分と同様の留意点であり、特に厳しいと云うことはない。以下の記述とする。</p> <p>「5 記録の作成及び保管方法 2~4 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すること。」</p> <p>第2 製造工程 2 製造方法 (2) ヒトES細胞株の樹立</p> <p>◆C: 製造工程の流れとしての位置づけで項立てし、以下のように記載した。詳細は第2章第1 3 (1) を参考とした。</p> <p>「(2) ヒトES細胞株の樹立 製造者が採用した製造方法中における位置づけを明確にすること。留意事項については第2章第1 3(1)を参考にすること。」</p>	<p>(3) ヒトES細胞由来分化細胞株の樹立</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆研究班コメントのとおりとする。</p> <p>(4)ヒトES細胞由来の中間細胞株の樹立</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆研究班コメントのとおりとする。</p> <p>(6) 細胞のバンク化</p> <p>◆Q: セル・バンクの特性解析の ()</p>	<p>(3) ヒトES細胞由来分化細胞株の樹立</p> <p>◆C: 製造工程の流れとしての位置づけで項立てし、以下のように記載した。詳細は第2章第1 3 (2) を参考とした。</p> <p>「(3) ヒトES細胞由来分化細胞株の樹立 製造者が採用した製造方法中における位置づけを明確にすること。留意事項については第2章第1 3(2)を参考にすること。」</p> <p>(4)ヒトES細胞由来の中間細胞株の樹立</p> <p>◆C: これも1種のバンクになりうるので末尾にその旨追加記述する。記述内容は以下のとおり。</p> <p>「なお、このように樹立した中間細胞株をバンク化して活用する場合も考えられるが、その際は、(6) で記述を参照すること。」</p> <p>(6) 細胞のバンク化</p> <p>◆A: セル・バンクの特性解析の ()</p>
--	---	--	--

内の具体例は記載するか。

(8) 記録の作成及び保管方法

◆Q：(1)～(6)に関する事項について記録の作成及び保管方法に関する記載が必要と考えられる。

3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析

◆Q：本テキストの(注)内の事項以降の記述は、これでよいか。

「... 患者に製品を適用する際に選択すべき重要細胞特性指標を明らかにしておくこと

(注：特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば1) CGH ゲノム、2) エピジェネティクス (DNA メチル化)、3) RNA、4) 糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すればよい)。適用後に体内での増殖等を期待する場合

内の具体例の記載は他指針でも述べたとおり記載しない。削除する。

(8) 記録の作成及び保管方法

◆A：了解する。

3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析

◆A：(注)内の具体的事項は、現時点で想定される主なものを例示しているが、こうした具体的事例は、最終瀬衛品中の細胞の種類によっても異なり、全てを包含あるいは一律適用と誤解されることは意図していない。また、科学技術の進歩と共に変化していく可能性もあるので、必要に応じて Q/A 等に対応する方が適切と考えられる。

なお、当該箇所には「検討に際しては、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すればよい。適用後に体内

には、設定された基準による継代数又は分裂回数で期待された機能を発揮することを明らかにすること。」

[最終対応]

◆研究班の見解を了解する

5 製品の保存及び運搬

[最終対応]

◆了解。追記編集する。

での増殖等を期待する場合には、設定された基準による継代数又は分裂回数で期待された機能を発揮することを明らかにすること。」というメッセージを残すことは重要と考える。

5 製品の保存及び運搬

◆追C：「製品の保存及び運搬」については、第3章に記載があるが、製造工程における一連の要素を網羅しておくため、「第2製造工程 5」として以下の記述を追記したい。これにより、現行の5以下は1つずつ繰り下げになる。

「5 製品の保存及び運搬

中間製品又は最終製品を保存及び運搬する必要がある場合には、保存方法や期間及び運搬容器、運搬手段(温度管理等を含む。)を定め、その妥当性を明らかにすること(第3章参

<p>6 製造方法の恒常性</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆研究班のコメントのとおりとする。</p>	<p>照)。」</p> <p>6 製造方法の恒常性</p> <p>◆C：文中、「試験的検体を用いてあらかじめ評価しておくこと。」の記述は、要求事項となっており、不適切である。</p> <p>「試験的検体を用いてあらかじめ評価しておくこと。この際、試験的検体を用いても良い。また…」の記述に修正したい。</p>
---	--

上記の様な行政担当部署と研究班との検討の結果、パブコメ案が最終的に作成された。以下に検討箇所を明示した案を提示する

C.3 ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針の修正コメント見え消し (パブコメ) 案

—総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について—

はじめに

1. 本指針は、ヒト由来の胚性幹細胞 (ES 細胞) を加工した医薬品又は医療機器 (以下「ヒト ES 細胞加工医薬品等」という) の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件について定めるものである。

しかしながら、本指針は、当面、既に存在する ES 細胞由来分化細胞を主たる医薬品製造基材として、これを加工して製造された医薬品等に適用されることを想定している。将来的にヒト ES 細胞を新たに樹立して医薬品等の製造を意図する場合には、その趣旨に関する説明と同意の **手続き** をドナーに徹底して行った上で第 2 章製造方法、第 1 項原材料及び製造関連物質、1 体外受精胚に記載された必要情報が可能な限り提供できるよう措置し、さらに必要に応じて連結不可能匿名化等を行い、しかる後、同第 2 章、第 1 項の 3 ヒト ES 細胞株及びヒト ES 細胞株由来分化細胞株の記載に準拠して適切な方策を講じ、その妥当性について説明する必要がある。なお、ヒト ES 細胞加工医薬品等は、その種類や特性、臨床上の適用法は多種多様であり、また、本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩である。本指針を一律に適用したり、本指針の内容が必要事項すべてを包含しているとみなしたりすることが必ずしも適切でない場合もある。したがって、個々の医薬品等についての試験の実施や評価に際しては本指針の目的を踏まえ、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・バイ・ケースで柔軟に対応する

ことが必要であること。

2. 平成11年7月30日付け医薬発第906号厚生省医薬安全局長通知「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」による確認申請時点における本指針への適合性の確認の趣旨は、当該ヒト ES 細胞加工医薬品等の治験を開始する (First-in-Man) に当たって支障となる品質及び安全性上の問題が存在するか否かの確認にある。 (薬事戦略相談あるいは治験相談におけるヒト体性幹細胞加工医薬品等の治験を開始する (First-in-Man) に当たっての基本的留意点は、当該製品にヒトへの適用により支障となる品質及び安全性上の明らかな問題が存在するか否か、臨床で得られた知見との関係性を照合できる程度に品質特性が把握され、その一定範囲の恒常性が確保されているか否かを確認することにある。) その際、明らかに想定される製品のリスクを現在の学問・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、なお残る「未知のリスク」と、重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患、身体の機能や形態を一定程度損なうことにより QOL を著しく損なう疾患などに罹患し、従来の治療法では限界があり、克服できない「患者が『新たな治療機会を失うことにより被るかも知れないリスク』とのリスクの大小を勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で患者の自己決定権に委ねるという視点を持つこと、すなわち、リスク・期待されるベネフィットの情報を開示した上で治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うという視点を入れて評価することも重要である。したがって、確認申請 (治験開始 (First-in-Man)) の場合、その申請に当たって添付すべき資料について本指針に示された要件や内容を

すべて満たすことを必ずしも求めている訳ではない。製造販売承認申請時における品質及び安全性の確保のための資料は治験の進行とともに本指針に沿って充実整備されることを前提に、確認申請では、当該 (治験開始 (First-in-Man)) 時点でその趣旨に適う条件を充たし、合理的に作成された適切な資料を提出すること。

また、確認申請 (治験開始 (First-in-Man)) に必要とされる資料の範囲及び程度については、当該製品の由来、対象疾患、対象患者、適用部位、適用方法及び加工方法等により異なり、本指針では具体的に明らかでないことも少なくないので、個別に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談することが望ましい。

4. 本指針に記述された事項、試験方法、基準その他の技術要件は、それぞれ目的に適う内容と程度をもとに考慮、選択、適用、及び評価されるべきことを意図しており、必ずしも常に同一 (最高) 水準での解釈、運用を求めている訳ではない。この趣旨を踏まえ、申請者は、考慮した背景、選択、適用、及び評価した内容と程度がそれぞれの目的に相応しく、科学的合理性からみて妥当であることを明らかにすること。

第1章 総則

第1 目的

本指針は、ヒト胚性幹細胞 (ES 細胞) を加工した医薬品又は医療機器 (以下「ヒト ES 細胞加工医薬品等」という)の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件について定めるものである。

第2 定義

本指針における用語の定義は以下のとおりとする。

- 1 「ヒト胚性幹細胞」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。

- 2 「細胞・組織の加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖・分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。
~~組織の分離、組織の細切、~~細胞の分離、特定細胞の単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は加工とみなさない。
- 3 「製造」とは、加工に加え、~~組織の分離、組織の細切、~~細胞の分離、特定細胞の単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等、当該細胞・組織の本来の性質を改変しない操作を含む行為で、最終製品であるヒト ES 細胞加工医薬品等を出荷するまでに行う行為をいう。
- 4 「表現型」とは、ある一定の環境条件のもとで、ある遺伝子によって表現される形態学的及び生理学的な性質をいう。
- 5 「HLA タイピング」とは、ヒトの主要組織適合性抗原型である HLA（ヒト白血球抗原）のタイプを特定することをいう。
- 6 「ドナー」とは、ヒト ES 細胞加工医薬品等の原料となる細胞を提供するヒトをいう。精子と未受精卵の提供者がドナーである。
- 7 「遺伝子導入構成体」とは、目的遺伝子を標的細胞に導入するための運搬体、目的遺伝子及びその機能発現に必要な要素をコードする塩基

配列等から構成されるものをいう。

第2章 製造方法

製造方法について、下記の事項に留意し、必要な情報を明らかにすること。これらの情報等は、最終目的製品の品質や安全性等の確保に資するとともに、品質の恒常性を製造方法面から保証するために重要なものである。しかし、品質・安全性等の確保や品質その恒常性保証確保は、製造方法全体で相互補完的方策により達成され、その方策が合理的で合目的性に叶うことが最も肝要である。したがって、最終製品や中間製品における品質試験や管理あるいは製造過程における管理において、品質や安全性及びその恒常性の確保という目的が達成されるのであれば、その科学的妥当性を明示した上で下記の措置や情報の一部を省略しても差し支えない。

第1 原材料及び製造関連物質

3 体外受精胚

(5) 起源及び由来、選択理由

ヒト ES 細胞株の樹立に使用する体外受精胚の起源及び由来について説明し、当該体外受精胚を選択した理由を明らかにすること。

(6) 体外受精胚の特性と適格性

④ 生物学的構造・機能の特徴と選択理由

体外受精胚について、その生物学的構造・機能の特徴を、例えば、形態学的特徴、増殖特性、その他適切な指標から適宜選択して示し、当該体外受精胚を原材料として選択した理由を説明すること。

⑤ ドナーの選択の倫理的妥当性

本指針発効以降に、臨床利用を目的として新たにヒト ES 細胞株を樹立する場合には、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、体外受精卵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示すこと。本指針発効よりも前に樹立されているヒトES細胞株に関しては、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ES細胞加工医薬品等の製造者の責任において明確にすること。

⑥ ドナーの選択基準、適格性

年齢、性別、遺伝的特徴、病歴、健康状態、採取した配偶子細胞・組織を介して感染する可能性がある各種感染症に関する検査項目、免疫適合性等を考慮して、選択基準、適格性基準を定め、その妥当性を明らかにすること。ドナーのゲノム・遺伝子解析を行う場合は、平成136年132月2928日(平成16年12月28日全部改正、平成20年12月1日一部全部改正)文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従うこと。

感染症に関連しては、特に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感染症については、問診及び検査(血清学的試験や核酸増幅法等)により否定すること。また、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すること。

この他、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判断すること。

- ・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
- ・重篤な代謝及び内分泌疾患
- ・膠原病及び血液疾患
- ・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
- ・特定の遺伝性疾患や家族歴

なお、ドナー情報について体外受精胚と連結不可能匿名化がなされている場合には、可能な範囲で上記③の選択基準・適格性基準に関するドナーの情報を収集すること。しかし、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。

ES細胞由来分化細胞を原材料とした場合は、当該細胞について可能な限り、上記に関する情報を収集すること。また、さらに分化が進んだ段階(中間製品)において、上記に関する検討を行い、妥当性を示すことでも良い。

いずれにしても、原材料あるいは中間製品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ことが肝要である。

(7) ドナーに関する記録

体外受精胚について、安全性を確保するために必要な情報が確認できるよう、可能な限りドナーに関する記録が整備、保管されていること。また、可能な範囲で情報提供の具体的方策を示すこと。

(8) 配偶子の採取・体外受精胚の作製及び保存・運搬

ヒトES細胞株樹立のために使用する配偶子の採取・体外受精胚の作製及びこれらの保存・運搬については以下の①～⑧に従うこと。ヒトES細胞株の樹立及び分配は、平成21年8月21日付文部科学省告示第156号「ヒトES細胞の樹立及

び分配に関する指針」に準じて行うものとする。ヒト ES 細胞はヒト体外受精胚を用いて樹立（第一次樹立）されたものであること。なお、ヒトクローン胚を作成し、作成したクローン胚を用いて樹立（第二次樹立）された ES 細胞については使用しないこと。また、「体内受精胚」も使用しないこと。

⑨ 採取者及び採取医療機関等の適格性

ヒト体外受精胚を作製して使用する場合には雄性及び雌性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、明らかにすること。

⑩ 受精胚の作製方法の妥当性

体外受精胚の作製方法を示し、これらが科学的及び倫理的に適切に選択され、かつ適切な手続きが行われたものであることを明らかにすること。配偶子の採取方法、及び体外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等を具体的に示すこと。

⑪ ドナーに対する説明及び同意

配偶子のドナーに対する説明及び同意の内容を、臨床利用も含めて規定すること。

⑫ ドナーの個人情報の保護

ドナーの個人情報の保護方策について具体的に規定すること

⑬ ドナーの安全性確保のための試験検査

配偶子の採取時にドナーの安全性確保のために採取部位の状態の確認など試験検査を行わなければならない場合には、その内容、検査結果等に問題があった場合の対処法について具体的に規定すること。

⑭ 保存方法及び取り違い防止策

採取した配偶子、もしくは作製した体外受精胚を一定期間保存する

必要がある場合には、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すること。また、取り違いを避けるための手段や手順等については、平成 21 年 2 月 20 日付け雇児母発第 0220001 号通知厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知「不妊治療における安全管理の徹底について」等を参考にし、その内容を具体的に説明すること。

⑮ 運搬方法

採取した配偶子、もしくは作製した体外受精胚を運搬する必要がある場合には、運搬容器、運搬手順(温度管理等を含む。)を定め、その妥当性について明らかにすること。

⑯ 記録の作成及び保管方法

①～⑦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すること。

ES 細胞由来分化細胞を原材料とした場合は、当該細胞について可能な限り、上記に関する情報を収集することで良い。

2 体外受精胚、既存の ES 細胞及び ES 細胞由来分化細胞以外の原材料及び製造関連物質並びに製造関連事項

体外受精胚、既存の ES 細胞及び ES 細胞由来分化細胞以外の原材料及び製造関連物質並びに製造関連事項を明らかにし、その適格性を示すとともに、必要に応じて規格を設定し、適切な品質管理を行うことが必要である。

~~なお~~生物由来製品又は特定生物由来製品を原材料として使用する場合は、その使用量を必要最小限とし、「生物由来原料基準」(平成 15 年厚生労働省告示第 210 号)をはじめとする関連法令及び通知を遵守すること。特に、ウイルス不活化及び除去に関する情報を十分に評価する必要があるほか、遡及調査等を

確保する方策についても明らかにすること。

なお、この項に記載された技術要件は、ES細胞作製の原材料となる配偶子から体外受精杯の作製、ES細胞からES細胞由来分化細胞、最終製品に至る分化誘導過程において該当する場合に留意されるべき事項である。

(4) 細胞の培養を行う場合

③ 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し、必要に応じて規格を設定すること。各成分等の適格性の判定及び規格の設定に当たっては、最終製品の適用経路等を考慮すること。

④ 培地成分については、以下の点に留意すること。

ア 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。

イ 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、選択理由及び必要に応じて品質管理法等を明確にすること。ただし、培地の構成成分が周知のもので、市販品等が一般的に使用されているDMEM、MCDB、HAM、RPMIのような培地は1つのものと考えてよい。

ウ すべての成分を含有した培地の最終品については、無菌性及び目的とした培養に適していることを判定するための性能試験を実施する必要がある。その他、工程管理上必要と思われる試験項目を規格として設定し、適切な品質管理を行う必要がある。

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使用しないこと。特に繰

り返して使用する可能性のある製品では可能な限り使用を避けるよう検討すること。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、最終製品から可能な限り除去するよう処理方法等を検討すること。

ア 血清等の由来を明確にすること。

イ 牛海綿状脳症発生地域からの血清を極力避ける等感染症リスクの低減に努めること。

ウ 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。

エ 細胞の活性化、増殖に影響を与えない範囲で細菌、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組み合わせる行うこと。

オ 培養細胞でのウイルス感染のモニター、患者レベルでのウイルス性疾患の発症に対するモニター及び異種血清成分に対する抗体産生等の調査のために、使用した血清の一部を保管すること。

④ フィーダー細胞を使用する場合には、平成12年7月14日付け医薬審第873号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析」、平成14年7月9日付け医政研発第0709001号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知「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「「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」を参考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、異常プリオン等の混入・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等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かも知れない。

- ⑤ 抗生物質の使用は極力避けるべきである。ただし製造初期の工程において抗生物質の使用が不可欠と考えられる場合には、その後の工程で可能な限り漸減を図るほか、その科学的理由、最終製品での推定残存量、患者に及ぼす影響などの面から妥当性を説明すること。なお、抗生物質を使用する場合でも十分に除去されることが立証される場合には、その使用を妨げるものではない。一方、原則として、用いる抗生物質に過敏症の既往歴のある患者の場合には、本治療を適応すべきではない。やむを得ず適用する際には十分な注意を払うと同時に、患者からインフォームド・コンセントを得る必要がある。
- ⑥ 成長因子を用いる場合には、細胞培養特性の再現性を保証するために、例えば純度及び力価に関する規格を設定する等適切な品質管理法を示すこと。
- ⑦ 最終製品に含有する可能性のある培地成分や操作のために用いられ

たその他の成分等については、生体に悪影響を及ぼさないものを選択すること。

(5) 非細胞成分と組み合わせる場合

① 細胞以外の原材料の品質及び安全性について

細胞とともに最終製品の一部を構成する非細胞の原材料(マトリックス、医療材料、スキャフォールド、支持膜、ファイバー及びビーズ等)がある場合には、その品質及び安全性に関する知見について明らかにすること。

当該原材料の種類と特性、最終製品における形態・機能及び想定される臨床適応の観点から見た品質、安全性及び有効性評価との関連を勘案して、適切な情報を提供すること。生体吸収性材料を用いる場合には、分解生成物に関して必要な試験を実施すること。

なお、必要な試験等については、平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第 0213001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的試験の基本的考え方について」等を参照し、試験結果及び当該原材料を使用することの妥当性を示すこと。文献からの知見、情報を合理的に活用すること。

② 目的とする細胞との相互作用について

最終製品中または中間製品中の細胞との相互作用に関し、以下の事項について、確認方法及び確認結果を示すこと。

- ア 非細胞成分が、想定される臨床適応に必要な最終製品中または中間製品中の細胞の機能、生育能力、活性及び安定性に悪影響を与えないこと。
- イ 非細胞成分との相互作用によって起こり得る、最終製品中または