

平成 15 年 3 月 1 日 (2003)

(シンポジウム)

(1) 腎癌に対する GM-CSF 免疫遺伝子治療

谷憲三朗 (九州大学生体防御研究所)、中崎有恒、長谷英徳、高橋圭介、大畑順子、町田詩子、曾田泰、大岩真希、渡瀬、前川 平、東條有伸、山下直秀、佐藤典治、江里口正純、富川伸二、小柳津直樹、和久本芳彰 (東京大学医科学研究所)、花澤喜三郎、河合弘二、東みゆき、濱田洋文、垣添忠生、奥村康、藤目真、赤座英之、Shirley Clift, Dale Ando, Stephan Shirwin, Richard Mulligan, 浅野茂隆

第 64 回日本血液学会総会、
第 44 回日本臨床血液学会総会 (横浜)

合同シンポジウム 2 「トランスレーショナル・リサーチ」
平成 14 年 9 月 13 日 (2002)

(2) 細胞治療、再生治療の開発に必要なインフラストラクチャー

前川 平

京大臨床心血管再生研究会
(京都 芝欄会館)

第 1 回シンポジウム (Keynote lecture)

文部科学省 21 世紀型革新的先端ライフサイエンス技術開発プロジェクト

平成 15 年 2 月 21 日 (2003)

わが国における細胞治療・再生治療開発のための 細胞プロセッシングの現状（研究報告）

I. はじめに

臨床試験研究は、ヒトを対象とする研究であることから、ICH-GCP (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use-Good Clinical Practice)を遵守した科学的、倫理的に高い水準と信頼性が当然要求される。科学性は Evidence-Based Medicine (EBM)で求められるものであり、倫理性は GCP(医薬品の臨床試験の実施基準)、および ICH (日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議)で担保される。信頼性はこれらを遵守することで保証される。GCP は、ニュールンベルグ綱領、ヘルシンキ宣言、リスボン宣言などを基盤として作り上げられてきたものであり、ICH は優れた医薬品のグローバルな研究開発の促進と承認審査資料の国際的ハーモナイゼーションの必要性を指摘したものである。ICH-GCP の遵守は、あたらしい治療法や診断法を患者さんに一刻も早く還元するという意味において医療倫理に直結し、わが国における臨床治験を世界に通用させるための基本的ルールである。ICH-GCP を形作るインフラストラクチャーの重要な部分を、GMP(Good Manufacturing Practice：医薬品の製造管理および品質管理に関する基準)および GLP(Good Laboratory Practice：動物実験での標準操作手順と信頼性保証)が形成している。これらのことから、今後発展して行くと考えられる細胞治療、再生治療、遺伝子治療など、細胞自体を治療に応用しようとする探索的臨床試験研究にも、こういった GMP 準拠の細胞プロセッシングが不可欠である。

細胞治療(Cell Therapy)とは、輸血、造血幹細胞移植、細胞移入免疫療法、遺伝子治療、再生治療など、ヒト細胞を輸注、移植することにより行う治療法の総称である。こういった細胞をもちいる治療法の開発には、細胞プロセッシング(Cell Processing)というヒト細胞の調製、培養、加工の工程が不可欠であり、その品質管理については GMP(Good Manufacturing Practice)を遵守して行わなけ

ればならない。

本研究においては、細胞治療・再生治療など大学や先端治療研究センターで行われるヒト細胞をもちいた探索的臨床試験研究（トランスレーショナル・リサーチ）に必要な、品質を保証された臨床用グレードの細胞を作製するために必要なインフラストラクチャーを、施設の構造設備および遵守すべきルールという、いわばハードとソフトの両面について、どのようなことが必要であるのかについて研究を行った。報告書の中で述べるように、世界、とくに米国 FDA (Food and Drug Administration) における動向にも考慮しながら、細胞治療・再生治療の開発を正しく推進させるために、我が国においても近い将来策定されるであろう細胞治療・再生治療開発に必要な細胞プロセッシングに関する指針の参考になるべく研究を行った。

本報告書は、① GMP 準拠細胞プロセッシングセンターが具備すべき施設としての機能、② GMP 準拠細胞プロセッシングセンターが具備すべき標準作業手順書などの書類作成の指針概略、③ 京都大学医学部附属病院の細胞プロセッシングセンター（分子細胞治療センター：Center for Cell and Molecular Therapy: CCMT）の設計図、④ 米国 FDA の提唱する cGTP (current Good Tissue Practice) の内容とその邦訳、⑤ 米国 CBER の提唱する無菌的プロセッシング等について研究、あるいは調査した報告集である。本報告に記載した内容が、我が国における細胞治療・再生治療の正しい発展を促すための国家レベルでの細胞プロセッシングのガイドライン策定に参考となると考えられる。

II. はじめに

ヒトゲノムの解読も終了し、現在得られたデータを治療に応用すべく、プロテオミクスに基づくゲノム創薬に研究の重点が移っている。さらに最近では、受精卵から個体への発生、細胞の機能分化、形態形成などに関わる遺伝子制御システムの解明により、再生医学(Regenerative Medicine)の研究が活発に展開されてきている。再生医学研究の急速な発展により、早晩、培養操作を受けたり、遺伝子改変を施された種々のヒト細胞・組織を治療用としてもちいる可能性が

きわめて大きくなってきている。実際、皮膚細胞や軟骨細胞はすでに臨床応用されている。これらはいずれも細胞治療 (Cell Therapy) として総括されるものである。細胞治療とは、輸血、造血幹細胞移植、細胞移入免疫療法、遺伝子治療、再生治療など、ヒト細胞を輸注、移植することにより行う治療法の総称である。輸血治療は細胞治療の原型であり、骨髄移植に代表される造血幹細胞移植は再生治療の第一世代であるとも言えよう。こういった細胞をもちいる治療法の開発には、従来の医薬品とは異なり、細胞プロセッシング (Cell Processing) というヒト細胞の調製、培養、加工の工程が必須である。言い換えれば、細胞プロセッシングがなければあたらしい細胞治療や再生治療の開発はできない。今後の先端医療開発のためには、これらの治療にもちいる細胞や組織を如何にして安全に調整し、その品質を保証するかということがきわめて重要な課題となる。品質を保証するプロセッシングを受けた細胞を用いることにより、探索的臨床試験研究 (トランスレーショナル・リサーチ) の安全性と信頼性が高まり、ひいては患者さんにあたらしい治療法を早く提供するという意味で医療倫理に直結すると考えられる。今後、探索的臨床試験研究が加速度的に発展してゆくと考えられ、本研究は、大学病院や先端医療センターなどで研究開発されようとしている細胞治療・再生治療開発のために必要な細胞プロセッシングとはどのようなものであるのかについての指針概略作成を目的としたものである。

我が国の現状を見る時、多くの基礎研究の成果は決して米国をはじめとする欧米諸外国に劣るものではないが、その成果を臨床応用するためのインフラストラクチャーが決定的に欠落している。我が国では、本報告書で述べるような、細胞治療・再生治療の開発に不可欠な臨床用細胞のプロセッシングを行う施設とそのノウハウ、加えて、遺伝子治療開発のため主任研究者が東京大学医科学研究所において行ってきた臨床用グレードのウイルス・ベクター産生施設の設計、先端医療開発に特化した京都大学医学部附属病院探索医療センター (トランスレーショナル・リサーチ・センター) のような研究開発施設の整備、これらの施設で実際に GMP 準拠細胞プロセッシングを行う技術者の育成、さらに細胞治療・再生治療をより発展させるためのベクトルを示す役割を担う国家レベルでの指針の作成、細胞治療・再生治療開発にかかわる生命倫理に関する慧眼をもった人材の育成、さらには研究成果を実学的な観点から産業化するための枠組み (産学連携機構など) 等が、我が国では決定的に欠けている、あるいは

は遅れていると言わざるを得ない。このような状況では、我が国において基礎研究の成果が如何に達成されようとも、「科学知を社会に還元する」ことの重要性を熟知している欧米の研究の後塵を拝することが今後も続いてしまうであろう。取り返しがつかなくなる前に、これらの先端医療開発研究に必要なインフラストラクチャーを至急整備することは緊急の研究課題である。本研究が、我が国に欠けているこれら多くのインフラストラクチャーのなかでも、特に大学や先端医療センターで行う細胞治療・再生治療開発に不可欠な GMP 準拠の細胞プロセッシングとはどのようなものであるかについて、国家レベルでのガイドラインを策定する第 1 歩になればと考えている。

Ⅲ. 細胞治療などの探索的臨床試験研究に GMP が不可欠である理由

医薬品の開発、とくに臨床試験研究は、ヒトを対象とする研究であることから、当然科学的、倫理的に高い水準であることと信頼性が要求される。科学性は Evidence-Based Medicine (EBM) で求められるものであり、倫理性は GCP (Good Clinical Practice : 医薬品の臨床試験の実施基準)、および ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : 日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議) で担保される。信頼性はこれらを遵守することで保証される。GCP は、ニュールンベルグ綱領、ヘルシンキ宣言、リスボン宣言などを基盤として作り上げられてきたものであり、ICH は優れた医薬品のグローバルな研究開発の促進と承認審査資料の国際的ハーモナイゼーションの必要性を指摘したものである。ICH-GCP の遵守は、あたらしい治療法や診断法を患者さんに一刻も早く還元するという意味において医療倫理に直結し、わが国における臨床試験を世界に通用させるための基本的ルールである。ICH-GCP を形作るインフラストラクチャーの重要な部分を、GMP (Good Manufacturing Practice : 医薬品の製造管理および品質管理に関する基準) および GLP (Good Laboratory Practice : 動物実験での標準操作手順と信頼性保証) が形成している。これらのことから、今後発展して行くと考えられる細胞治療、再生治療、遺伝子治療など、細胞自体を治療に応用しようとする探索的臨床試験研究にも、こういった GMP 準拠の細胞プロセッシングが不可欠であることは理解していただけるであろう。分かりやすく言えば、

隣でマウスを解剖したり、白血病の細胞を扱っているのと同じ雑然とした実験室で調整された細胞を移植されても良いとは誰も思わないであろうし、臨床試験研究の経過中に問題点があれば、すべてのプロセスをすぐに点検できるように記録管理を徹底させておくことなど GMP 準拠細胞プロセッシングの重要性を理解していただけるであろう。

IV. GCP(Good Clinical Practice)と GMP(Good Manufacturing Practice)

－わが国の現状－

我が国においては、いまだに国家レベルで、細胞治療・再生治療の先端医療開発に必須の細胞プロセッシングに関するガイドラインは法制化されていない。この原因は、おそらく、実際に先端医療の開発に携わる医師サイドで、このことの重要性が認識されてこなかったことにあると考えられる。実際、先端医療の開発にかかわる臨床家や臨床研究医のほとんどすべては、たとえ細胞プロセッシングの重要性を認識していたとしても、これらは自らの守備範囲や研究範疇ではないとして蔑ろにしてきたと考えられる。あるいは、これらの細胞プロセッシングに関する事項や作業は外部に依頼すれば良いと考え、自らこの分野に入り勉強してこなかったと考えられる。これらの先端医療開発にかかわる臨床研究医も、今後、細胞治療・再生治療の開発に関する細胞プロセッシングの重要性を十分認識する必要がある、医療技術のひとつとして考えるようにならない。しかも、細胞治療・再生治療の開発に必要な細胞プロセッシング技術の確立は、企業やクリーンルームの建設を請け負う建設会社のエンジニア、GMP や ISO の知識を有する専門家や薬剤師、薬学の専門家に任せておけば良いものでは決してない。この細胞プロセッシング技術を我が国において根付かせるためには、これらの専門家とともに、実際の先端医療開発において診療にかかわる臨床研究医が自ら、GMP 準拠細胞プロセッシングの必要性を認識し、自ら勉強し、異分野の研究者と「細胞プロセッシングの重要性」を共通言語として、一致協力して行い、そこに厚生労働省の官僚の協力を得ることが必要である。臨床家や臨床研究医は、医学・医療の専門家としての立場から、エンジニアは空調システムなどの設計・建設の専門家としての立場から、薬剤師は薬学の専門家あるいは衛生管理の専門家としての立場から、厚生労働省の

官僚は政策などの法制化の専門家としての立場から、すべての人々が「研究成果を社会に還元する」ことの重要性を認識して、同じテーブルについて議論し、一致協力しなければならない。

A. わが国における GCP の制定と治験薬 GMP

話を順序だてるために、まず従来のわが国の医薬品 GMP および治験薬 GMP について概説する。医薬品にかかわる治験および市販後臨床試験を科学的かつ適正に実施するための基準として、平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号で「医薬品の臨床試験の実施に関する省令」、いわゆる GCP 省令が公布され、同年 4 月 1 日より実施された。GCP 省令の第 17 条第 1 項において、「治験依頼者は、治験薬の品質の確保のために必要な構造設備を備え、かつ適切な製造管理および品質管理の方法が採られている製造所において製造された治験薬を実施医療期間に交付しなければならない」と定められている。これを受けて、治験薬を製造する際に遵守すべき「適切な製造管理および品質管理の方法の基準」（いわゆる治験薬 GMP ソフト）および「必要な構造設備の基準」（いわゆる治験薬 GMP ハード）として定められたものが治験薬 GMP である。

B. 治験薬 GMP ソフト

治験薬 GMP のソフト面の基準である「治験薬の製造管理および品質管理基準」では、治験薬の製造において医薬品に準じた製造管理および品質管理の方法を実施することを求めている。その概要を別添資料 1 に示す。

このうち治験薬 GMP と医薬品 GMP の相違点について述べる。

1. 治験薬の製造に関する責任の本体は治験依頼者が有する。
2. 治験依頼者は治験薬の品目毎に治験薬品質管理者を置く。
3. 治験薬の開発段階での目的に応じたバリデーションを実施する。治験薬は医薬品に比べ製造ロット数が少ないが、交叉汚染防止、無菌性の保証、あるいは含量均一性の保証等の製造ロット数にかかわらず品質保証のために重要な事項については、バリデーションを実施する必要がある。
4. 製造記録などは承認後 5 年間保存する。治験薬 GMP による製造記録の保存期間の規定は、GCP 省令第 26 条と同様になっている。

5. 医薬品 GMP の製造責任者は薬剤師であることとされているが、治験薬 GMP ではその取り決めはない。

などである。医薬品 GMP と治験薬 GMP の主な相違点を別添資料 2 に示す。

C. ヒト細胞・組織医薬品 GMP ソフト

わが国におけるヒト細胞・組織医薬品 GMP ソフトは「細胞・組織医薬品等の取り扱いおよび使用に関する基本的考え方（薬務公報第 1867 号別添 1、平成 13 年 2 月 21 日）」および「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針（同別添 2）」として示されている。これらは、平成 8 年度から 10 年度にかけて行われた厚生科学研究「組織細胞工学技術をもちいた医療材料・用具の有効性、安全性、品質評価に関する研究」（主任研究者 中村晃忠 国立医薬品食品衛生研究所・療品部長）の報告書¹⁾および国立医薬品食品衛生研究所報告書に早川堯夫氏が要約している論文²⁾などを基に作成されたと思われる。後述するが、中村らはこの時点で 1997 年 3 月に米国 FDA が提案した Proposed Approach to Regulation of Cellular and Tissue-Based Products をフローチャート（別添資料 3）にして、GTP (Good Tissue Practice) という概念のもとに試案を提唱している。

では、いったいどのような細胞操作が規制の対象となるのであろうか。FDA の考え方では、細胞操作が最低限度(minimally manipulated)である場合は、とくに規制の対象とならないが、それを上回る有意な操作がおこなわれる場合 (more than minimally manipulated) は、規制の対象となり FDA の承認を必要とするとされている。”Minimally manipulated”の定義は、「操作がその組織の本来の性質（＝再生や修復の機能をつかさどる能力に関する性質）を損なわない場合」とされている。たとえば、組織の切断、すりつぶし、洗浄、エチレンオキサイドやガンマー線による滅菌、細胞分離、凍結乾燥、凍結保存などは「最低限度の操作」とされている。わが国の実情を考慮して具体的な例をあげると、院内で行う（＝業として行わない）洗浄血小板や洗浄赤血球の作成、骨髓細胞や末梢血幹細胞の分離、凍結操作は「最低限度の操作」と考えられる。しかし、規制の対象にならないからと言って、いい加減で済まされるわけがない。国の承

認は必要でなくても、院内で SOP などを作成し、その操作方法などをし
かるべき部署（たとえば輸血部）などにおいて管理するべきである。他
方、“more than minimally manipulated”は、細胞を培養したり、サイトカイン
などをもちいてある細胞分画を増幅させたり、樹状細胞や抗原特異的
細胞障害性 T 細胞の培養、遺伝子導入、膵臓の細胞を分離して門脈経由
で肝臓に移植したりする場合などがこの範疇に含まれる。当然、将来的
には ES 細胞をもちいた再生治療も含まれよう。cGMP あるいは cGTP の
概念は、c(current)という言葉で表されるように、治療法開発の進展に伴
い変わって行くものである。たとえば、CD34 陽性細胞を分離して移植を
行うことは more than minimally manipulated よりも minimally manipulated
として考えられるようになってきている。

D. 治験薬 GMP ハードからヒト細胞・組織医薬品 GMP ハードへ

わが国においては、細胞治療や再生治療に関するソフト面でのガイド
ラインが上述のように示されている。一方、治験薬を製造する際に遵守
すべき「必要な構造設備の基準」（いわゆる治験薬 GMP ハード）が、平
成9年3月31日厚生省薬務局長から薬発第 480 号として通達されてい
る。しかし、その内容をよく見ると、昭和 36 年厚生省令第2号「薬局等
構造設備規則」と比べ「医薬品」を「治験薬」と言い換えただけでほぼ
同様であり、実質的には今から 40 年前もの規則が適用されていること
になる。その概要を表3に示す。決して間違ったことが記載されているわ
けではないが、とるべき道筋を示しただけのおおまかなものであり、施
設がもつべき構造や規格の詳細な記述はなく、実際現場ではその解釈に
混乱が生じている。たとえば、第1条の二に「円滑かつ適切な作業を行
うのに支障のないように配置されており、かつ、清掃及び保守が容易な
ものであること」、加えて三のイに「採光、照明及び換気が適切であり、
かつ、清潔であること」と記載されているが、実際交叉汚染を避けるた
めの具体的方法については明記されておらず、またどの程度清潔な空気
を必要とするのか、その規格と空調方法の基準は明記されていない。ま
た、第5条の四のロに、「無菌室には専用の前室を附置し、通常当該前
室を通じてのみ作業室内に出入りできるような構造のものとし、かつ、
その前室の出入口は屋外に直接面していないこと」と記載されている。

このため、細胞プロセッシング室の出入口が同じで、人の動線を考慮したときクロスコンタミネーションの危険性がきわめて高く、またエアシャワーが設置されているなど、米国 FDA の施設査察専門官が見れば呆れるような施設がいくつかわが国には出来上がっている。ちなみに、エアシャワーはコンタミネーションの原因であるとして米国では使用されていない。また、治験原薬以外の治験薬の製造施設の構造設備の第 1 条三のり、および治験原薬の製造施設の構造設備の第 2 条の五の口に「飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す治験原薬又は交叉汚染することにより他の治療原薬に重大な影響を及ぼすおそれのある治療原薬をその他の治療原薬と同時に製造する場合には、それぞれの作業室を分離し、かつ、空気処理システムを別系統にすること」とされているが、別系統の空調システムの必要性は、とくにウイルスベクター産生施設やそれをもちいた遺伝子導入設備には必須の事項である。しかし、わが国の設計業者によっては、建設コストを削減するため別系統の空調に見せかけておきながら、実際は単一の空調機ですべての部屋の空調を賄おうとする設計図を提出してくるところもある。われわれ依頼者は設計図の不備を見抜くだけの知識を持つ必要がある。

医薬品 GMP では平成 11 年 4 月に「薬局等構造設備規則」第 8 条の 2 として生物学的製剤などの製造所の製造設備に関する規定が、また平成 13 年 4 月には第 8 条の 3 としてヒト細胞・組織医薬品の製造所の構造設備に関する規定が追加されている。しかし、最近の細胞治療、再生治療、遺伝子治療などの進展を考慮したヒト細胞治療用 GMP のハード面（施設の規格面）を指導するガイドラインがまだ制定されていないところに大きな問題があると言わざるを得ない。一方、米国 FDA も 1996 年 4 月に発表された 21 CFR 211 のサブパート C のなかで施設のハード面を規定しているが、取り立てて詳細なものではない。21 CFR 211.42 で”Any such building shall have adequate space for the orderly placement of equipment and materials to prevent mix-up between different components, drug products, and to prevent contamination”と述べるに留まっている。しかし、この背景にはクロスコンタミネーションの危険性を防止するため、uni-directional な物品と人の流れ、エアロックシステムをもちいた陽圧の室内、差圧による

コントロール、HEPA フィルターをもちいてどのようなレベルの空気を供給すべきか、またセキュリティの方法はどのようにすべきかなどについて、多くの論文があり、また会合が頻回に行われており、細胞プロセッシング施設の規格に対するスタンダードがすでにできあがっているという事実がある。また完成した施設は FDA の査察官の監査を受けるなど、よりよいシステムに改良すべく努力が続けられている。

わが国でも細胞治療や再生治療開発のためには、細胞プロセッシングセンターの必要性がようやく認識されてきたが、なかには単なる実験室のなかにクリーンベンチを置いて、それで大丈夫だとして同じインキュベーターで何人もの患者さんの細胞を同時に培養し、投与している施設がある。現時点ではこれを規制する法律はわが国にはないが、だからこそ、安全性や有効性が十分確認されていない先端医療、とくに細胞治療や再生治療で、ヒト細胞を培養したり、遺伝子導入したりといった操作を行う場合は、GMP 準拠の規格を有するクリーンルームで、GMP の管理手順に従って行う必要があり、先端医療開発にたずさわるものすべてが遵守しなければならない基本的ルールである。安全性や治療効果もまだわからない探索的医療であるからこそ、このような厳格な規制は必要であり、最初からルーズなやり方では取り返しがつかないことになる。規制に従って行い、ここまでは大丈夫だということが明らかになってはじめて徐々に規制を緩和して行く方向に持って行くべきである。

GMP 準拠細胞プロセッシングを行う施設が構造設備面において具備すべき基準 (Minimum Requirements) を下記にあげる。

- (1) 細胞培養室はクラス 1 万の清浄度を保つ陽圧のクリーンルームであること。
- (2) 細胞培養室での細胞培養などの操作は、クラス 1 0 0 の安全キャビネット内で行うこと。
- (3) 細胞培養室へ入る前に準備室を設けること。
- (4) 準備室のまえに前室を設け、準備室が外部に直接接しないこと。
- (5) 細胞培養室への入口と出口は別にして一方通行であること。
- (6) 作業員および物品の動線が適切なものになるように設計された

ものであること。

- (7) 遺伝子導入を行う細胞培養室（遺伝子導入室）は、クラス1万の清浄度を保つ陽圧のクリーンルームで、かつ前室あるいは準備室へ空気が流れ込まないような設計であること。
- (8) 遺伝子導入室と前室あるいは準備室との間にはエアロック室を設けること。
- (9) エアシャワー室はコンタミネーションの原因にもなり、クリーン度とは無関係であることが明らかになっており、設置する必要はない。各部屋の独立性は各部屋の差圧によって行うこと。
- (10)各遺伝子導入室の空調設備は完全に独立したものであること。
- (11)セキュリティには十分な配慮を行うこと。
- (12)各部屋にある機器（たとえば、冷蔵庫の温度、インキュベーターの湿度、温度、炭酸ガス濃度等）を外部でモニターできるシステムを構築することが望ましい。
- (13)各培養室は、作業に支障のない広さを持ち、たとえば表示作業室では、ラベルの貼り間違いを防ぐために、異品目の作業台の間に仕切りをしたり、十分な間隔をとるなどにより、混合、手違いを防ぐことができるような広さと構造を持つものであること。

V. 細胞治療・再生治療開発のための GCP と GMP

－米国の現状とわが国の現実－

A. 規制に対する考え方と取り組み方の違い

米国では一般医療、医薬品の安全性、それに臨床試験などが正しく行われるように FDA が規制 regulation を行っている。「規制」という日本語からはネガティブなイメージを連想しやすいが、米国での医療や臨床試験研究における「regulation」という意味は、規制で縛り付けるということでは決してない。安全で、効率良く、またより有効で、費用効果的な治療法を開発していくうえで必要なルールであり、そのために常に改訂されることを前提とし、フレキシビリティをもった概念である。必要なのはルールを守る

ことであり、ルールをより良いものに変えてゆくことであるという考え方である。すなわち、技術革新や製品開発が不必要な規制によって妨げられたり、あるいは規制がないために方向性が分からず、その結果開発へのベクトルが弱まることを危惧するためにこの規制あるいは指針を提案する、という米国のスタンスをわが国の関係者にも理解していただきたい。

1997年3月の Proposed approach を踏まえて、2001年1月8日米国 FDA より "Current Good Tissue Practice for Manufacturers of Human Cellular and Tissue-Based Products; Inspection and Enforcement; Proposed Rule"(cGTP) [21 CFR パート 1271] (<http://www.fda.gov/cber/rules/gtp010801pr.pdf>)が提案され、各方面からの意見を調整し、発効に向けて準備中である。また、学会 (ISHAGE [現在 ISCT: International Society for Cellular Therapy に改称]など) が中心となり、ヒト細胞治療や再生治療を念頭においた GMP に関する会議が頻回に行われている。毎年開催され日本からの参加者も多い米国血液学会の開催前日に細胞治療に必要な GMP に関する会議が開かれている。一昨年はサンフランシスコで、昨年はオーランドで "GMP 2000"、" GMP 2001 "というシンポジウムが開かれている。特徴的なのは、FDA のみならず、ISCT のメンバー、NIH や大学の研究者、それに製薬会社やベンチャー企業の関係者のほかに、医療器具業者、施設建設業者なども参加し、それぞれの立場から意見を出し、よりよい「規制」を作り出すために議論が重ねられている。図 2 は 2002 年 5 月フロリダで開催された第 2 回 Somatic Cell Therapy Symposium のパネル・ディスカッションのひとつコマであるが、FDA, NIH, 大学関係者などが一同に会し、忌憚のない意見を述べあっている。日本流に言えば、厚生労働省、文部科学省や経済産業省の官僚、国立衛生研究所の研究官、大学・研究所の医師、企業の研究者、ベンチャー会社の社長などがロッジに泊まり込みで膝をつき合わせて議論しているわけで、従来このような機会をもつことは我が国ではなかなか難しかった。FDA が主催する会議で、regulation のまとめ役だった Dr. Liana Harvath は最近 NIH に異動し、そのあとを Dr. Joyce Frey が引き継いでいる。わが国であればさしずめ厚生労働省の有力官僚が文部科学省などに異動したようなもので、こういった人事の交流も見習わなければならない。日本からは私のほか、細胞治療に特化した企業 1 社の参加のみであった。

今年の 3 月に神戸医療産業都市構想研究会などが主催して「関西バイオ

「コンファレンス in Kobe」が開かれた³⁾。上記のような会議の必要性を感じていた私は、主催者側の協力のもとに国立医薬品食品衛生研究所室長、厚生労働省官僚や産業界の代表、さらに米国 FDA 査察官の出席も得てレギュレーション・セッションの座長を務めた。会場から多くの質問が寄せられ盛況であったが、我が国では先端医療開発を担う研究者や大学関係者、さらには投資家やエンジェルも国（厚生労働省）から細胞治療の規制方針に関して具体的なガイドラインが出されるのを今や遅しと待っている状況であると認識した。しかし、民間からガイドラインを出してくれると期待されている厚生労働省もまったく手探りの状況で、数少ない人員でガイドラインをゼロから作り出せるほど細胞治療、再生治療はなま易しい分野ではないことは厚生労働省の官僚自身が認めているところである⁴⁾。大学や先端医療開発企業の関係者、それにそれを支援する企業と官僚側との議論が不可欠であり、われわれ先端医療の開発を行う方から積極的に働きかけてゆく必要がある。私が産官学の垣根を取り払った会議の必要性を主張する所以である。

B. cGTP の要旨

上述したように FDA はすべてのヒト細胞・組織に由来する製品の製造方法、施設の基準、記録の保管、品質管理計画に関する規則を cGTP として提案し、製造業者や臨床試験責任者に遵守するように求めている。前述したように、それまでも FDA は 1997 年以降 "A Proposed Approach to the Regulation of Cellular and Tissue-Based Products" 等と題した提案を立て続けに行い、多くの議論を踏まえて今回の cGTP を提出してきている。現在その提案に対してパブリック・コメントを 1 年以上かけて募集しているところである。cGTP は基本的には cGMP が要求する基準と大差ないが、とくに感染症（あるいは伝染病）の蔓延を防ぐことに留意し、ヒト細胞組織を使った場合の細胞プロセッシングの方法のほか、cGTP ではドナーチェックなど、感染症の伝播をいかにして防ぐか、また培養した細胞の帰属や性質をどのようにして検査するか、また施設登録の必要性など、安全性がとくに重視されたものになっている。提案されている cGTP の要項は以下のものである。

1. サブパート A：適用範囲、目的および定義

2. サブパート B：登録手順
3. サブパート C：適合性判定のためのドナー・スクリーニング検査
4. サブパート D：各種 cGTP 規定
5. サブパート E：PHS(U.S. Public Health Service)法

cGTP はヒト細胞・組織に由来する「製品」（靱帯、皮膚、骨、脳脊髄硬膜、心臓弁、角膜、造血幹細胞、操作を受けた自己軟骨細胞、精子などを含む）およびその「製品」の作製法、ならびに施設の規格を規制するものである。

品質管理計画に関する要点は、

- (1) 必要な手順（SOP: Standard Operating Procedure）を文書により整備すること、および古くなった手順も最低 10 年間は保存しておくこと、
 - (2) ヒト細胞・組織に由来する「製品」の品質と機能を保証するために適切な分析を行い、その結果を公開すること、
 - (3) すべての記録を文書化すること、
 - (4) 「製品」の製造にかかわるすべての職員の訓練と教育を確実に行うこと、
 - (5) 製造行程における適切なモニターリングシステムを構築すること、
 - (6) 記録を正しく管理できるモニターリングシステムを構築すること、
 - (7) 「製品」の品質を記録し、万一不良品があった場合はその原因を調査し、文書化して報告すること、
 - (8) 以上の過程を最低年に 1 回総合的な評価・検討し、監査を行い、規則を遵守させるための措置を講ずること、
 - (9) 以上の過程でコンピューターまたは自動データ処理システムが含まれる場合は、その機器のバリデーションを確実に行うこと、
- などを要求している。

C. 施設に関する規定

細胞プロセッシングを行う施設の基準については cGTP のなかでは詳細な記載はない。前述したが、米国ではこういった施設の基準についても頻回に会合がもたれて議論されている。ここでは、こういった施設に関する論文から、どのようなデザインが望まれるのかを述べる⁵⁶⁾。図 3 にそのようなデザインの 1 例をあげるが、下記に述べるように各大学や研究所レベルで必要と

されるものは異なる。また、エンジニアだけに任せておいたのでは適切な施設のデザインは不可能である。治療を計画する臨床研究医やそれを支援するスタッフにも、設計図は書けないまでも、それを読んでエンジニアと十分な討議を行い、目的とする細胞プロセッシングが可能であるかどうか判断する能力が求められる。今後、探索的臨床試験研究を行おうとする医師にも GMP に関する十分な知識を持つことが要求される。

施設建設の成否が、その後の探索的臨床試験研究の進捗状況を左右する。施設建設を計画する時に考慮すべきことを列挙する。

- (1) どのような探索的臨床試験研究を計画しているのか、将来を含めて見通しておく必要がある。
- (2) プロジェクトを考慮し、どれだけの大きさの施設が適切であるのかを十分に考慮し、建設予定面積を確保する必要がある。
- (3) 遺伝子治療を考慮した場合、ベクター産生施設も建設する必要があるかどうかを判断する必要がある。
- (4) 人、物品の動線は一方向性でなければならない。
- (5) 無塵衣の着脱を含め、入口と出口が一緒であってはならない。
- (6) 遺伝子導入室の空調設備は各部屋別個のものを準備しなければならない。
- (7) エアーシャワーはコンタミネーションの原因となる。エアーロック室を活用して室圧の差でエアーコンタミネーションを防止しなければならない。
- (8) 細胞培養室や遺伝子導入室は陽圧である必要がある。ただし、遺伝子導入室の空気は外部に漏れ出てはいけない。わが国では遺伝子導入室というと陰圧の P3 を建設する業者が多いが、これでは臨床用グレードの細胞プロセッシングはできない。
- (9) 空気の清浄度、機器の温度、CO2 濃度などをモニターできるインテリジェントなシステムが必要である。
- (10) サンプルや細胞の凍結保存のためにインテリジェントなシステムを構築することが必要である。
- (11) Quality assurance および quality control をどこで行うか考慮する必要がある。
- (12) セキュリティシステムを構築しておく必要がある。
- (13) 実際にプロセッシングを行う人員および SOP などの書類を作成し管理する人員の手当てと教育をどのようにするかを考慮しておく必要がある。

(14) 細胞プロセッシング室に隣接して動物飼育施設を建設しているところがわが国にはあるが、論外である。

(15) 大学や研究所附属病院の場合、施設の維持経費をどこに求めるかを考慮する必要がある。

など、考慮しなければならないことはきわめて多い。なお、京都大学においては GMP 準拠細胞プロセッシングセンターが建設されたが、将来的には ISO の認証を取得する予定である。

GMP は医薬品の製造を厳密な管理のもとで行うための規範であり、WHO、米国 FDA、EU、その他の国における GMP は、ほぼ同じ内容がそれぞれ特有のスタイルによりまとめられている。

なお、わが国においては、少なくとも次の3つの要件を満たすことが求められている。第1に「人為的な誤りを最小限にする」こと、第2に「医薬品に対する汚染および品質変化を防止すること」、第3に「高度な品質を保証するシステムを構築する」ことである。これらは、相互に関連する部分もあるが、管理面（ソフト面）と構造設備面（ハード面）とに分けて、米国 FDA の GMP の内容や米国の施設の現状も加味して、これらの要件を具体化して以下にまとめる。

(1) 人為的な誤りを最小限にすること（混同、手違いの防止）

1) 管理面に関すること

- (1) 品質管理部門を製造部門から独立させ、各部門ごとに責任者を指定し、責任体制を明確にすること。
- (2) 標準的な規格および作業手順を設定し、その通りにすべての作業を実施すること。
- (3) 各作業工程、たとえば秤量、表示材料の受け払い等の際に複数チェックを行うこと。
- (4) 各製造段階で製造に使用中の運搬容器、主要機械等に取り扱っている医薬品（あるいは細胞）の品名（細胞の種類）、ロット番号の表示を行うこと。
- (5) 記録を整備し、保管すること。

(6) 作業員に対し、作業に関する教育及び訓練を徹底すること。

2) 構造設備面に関すること

(14)細胞培養室はクラス1万の清浄度を保つ陽圧のクリーンルームであること。

(15)細胞培養室での細胞培養などの操作は、クラス100の安全キャビネット内で行うこと。

(16)細胞培養室へ入る前に準備室を設けること。

(17)準備室のまえに前室を設け、準備室が外部に直接接しないこと。

(18)細胞培養室への入口と出口は別にして一方通行であること。

(19)作業員および物品の動線が適切なものになるように設計されたものであること。

(20)遺伝子導入を行う細胞培養室（遺伝子導入室）は、クラス1万の清浄度を保つ陽圧のクリーンルームで、かつ前室あるいは準備室へ空気が流れ込まないような設計であること。

(21)遺伝子導入室と前室あるいは準備室の間にはエアロック室を設けること。

(22)エアーシャワー室はコンタミネーションの原因にもなり、クリーン度とは無関係であることが明らかになっており、設置する必要はない。各部屋の独立性は各部屋の差圧によって行うこと。

(23)各遺伝子導入室の空調設備は完全に独立したものであること。

(24)セキュリティーには十分な配慮を行うこと。

(25)各部屋にある機器（たとえば、冷蔵庫の温度、インキュベーターの湿度、温度、炭酸ガス濃度等）を外部でモニターできるシステムを構築することが望ましい。

(26)各培養室は、作業に支障のない広さを持ち、たとえば表示作業室では、ラベルの貼り間違いを防ぐために、異品目の作業台の間に仕切りをしたり、十分な間隔をとるなどにより、混合、手違いを防ぐことができるような広さと構造を持つものであること。

(2) 医薬品に関する汚染および品質低下を防止すること（立地条件として汚

染された環境にないこと)

1) 管理面に関すること

- (1) 培養室等の清掃、機械器具の洗浄等の衛生管理をあらかじめ定めた手順等に従って実施すること (SOP の遵守)
- (2) 作業員に対する衛生教育を徹底すること。
- (3) 作業員の保持する微生物等により細胞が汚染されないよう、常に作業員の衛生健康状態に注意し、必要な場合には作業部署の変更等の措置をとること。
- (4) 作業員以外の者の作業室への立ち入りを制限すること。

2) 構造設備面に関すること

- (1) チリ、粉塵等によって汚染された空気による細胞の汚染を防ぐために必要な構造設備を有すること (陽圧クリーンルームの必要性)
- (2) 培養室を専用化すること、培養機器を閉鎖式設備とすること等により、交叉汚染 (クロスコンタミネーション) を防止することのできる構造設備となっていること (1 方向性の動線など)。
- (3) 細胞の培養に使用する培養器、培養器具で、とくに培養液に直接接触する部分は、変性しない材質になっていること。
- (4) 培養室の構造および床、壁、天井の材質と構造は清掃しやすいものであって (たとえば R 構造)、必要に応じて行う消毒に際し変質しない材質のものを使用すること。
- (5) 微生物による汚染を防ぐため、開放式の細胞培養操作は、クラス 100 の安全キャビネット内で行うこと。

(3) 高い品質を保証するシステムの設計

1) 管理面に関すること

- (1) 品質管理を有効に行うため、品質管理部門は製造管理部門から独立した権限を持っていること。
- (2) 設備・機器等を定期的に点検整備 (計器の校正を含む) すること。
- (3) 各工程が適切にバリデートされていること。
- (4) ロットの追跡が最後まで行えるよう作業を行い、その記録を整

備すること。

- (5) 製造工程の各段階で品質チェックを行うこと。
- (6) 計画的かつ合理的に品質管理のための試験・検査を実行すること。
- (7) 細胞の品質チェックに必要な検体を、適当な条件で保存すること。

2) 構造設備面に関すること

- (1) 培養室および培養機器等が、製造工程の順序に従って合理的に配置されていること。
- (2) 品質試験室の広さは十分にあり、必要な品質管理のための試験が完全に遂行できる試験設備が整っていること。

(7) 研究者等の責務

1) すべての研究者等の基本的な責務

- (1) すべての研究者等は、健康の増進等を目的として胚性幹細胞、体性幹細胞を用いた臨床試験研究を行わなければならない。
- (2) すべての研究者等は、胚性幹細胞、体性幹細胞を用いた臨床試験研究の社会的有益性を確認するとともに、個人の人権の保障を科学的又は社会的な利益に優先して配慮しなければならない。
- (3) すべての研究者等は、胚性幹細胞および体性幹細胞（同種）の提供者又は代諾者等への事前の十分な説明とその自由意思による同意（インフォームド・コンセント）を受けて、臨床試験研究を実施することを基本としなければならない。
- (4) すべての研究者等は、職務上知り得た患者および提供者の個人情報等を正当な理由なく漏らしてはならない。その職を辞した後も、同様である。