

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実験的探索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。

以上、細胞治療、再生治療、遺伝子治療など、先端医療開発のためには、大学や先端医療センターで行う細胞プロセッシングを対象としたinstitutional GMPの具体的なソフトの構築が喫緊の課題であり、厚生労働省、文部科学省の官僚や学識経験者の慧眼に期待したい。

謝辞：本研究の一部は、平成14年度厚生労働科学研究（主任研究者：前川平）、平成15年度基礎研究成果の臨床応用推進研究事業（主任研究者：中畑龍俊）およ

び21世紀COEプログラム「融合的移植再生治療を目指す国際拠点形成」（拠点リーダー：田中紘一）の援助を受けた。

#### 文 献

- 1) Maekawa T.: Current good manufacturing practices (cGMP) controlled cell processing for the development of novel advanced cell and gene therapy. Education program book, The 65th Annual meeting of Japanese Society of Hematology and The 45th Annual meeting of Japanese Society of Clinical Hematology, pp.43 ~ 48, 2003
- 2) 平成14年度厚生労働科学研究（医薬安全総合研究事業）「先端医療センター等における細胞治療・再生治療開発のためのGMP準拠細胞プロセッシング指針の作成に関する研究（総合研究報告書）」（主任研究者：前川平），pp. 454, 2003.3
- 3) <http://hayato.med.osaka-u.ac.jp/index/societies-j/tissue/soukatu.html>
- 4) 早川亮夫：バイオテクノロジーを応用した医薬品の特性解析、品質及び安全性確保の評価科学 組換え医薬品、細胞培養医薬品、遺伝子治療用医薬品、細胞治療用医薬品、トランスジェニック動物由来タンパク質性医薬品、トランスジェニック動物由来細胞治療用医薬品。国立医薬品食品衛生研究所報告 117：1～38, 1999
- 5) <http://www.fda.gov/cber/rules/gtp010801pr.pdf>

## 2. 細胞治療・再生治療開発に関するレギュレーションと細胞プロセッシング

笠井 泰成・前川 平

細胞治療とは、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。細胞治療には、細胞プロセッシングが必要となるが、これらの工程には医薬品の製造と同じように安全性と高い品質管理が必要である。わが国では、この細胞プロセッシングに関する規則の整備が遅れており、細胞治療を含む先端医療の開発を進めるために早急な対応が求められているが、その現状を紹介する。また、細胞プロセッシングを行うための施設（細胞プロセッシングセンター：CPC）が具備すべき機能やその設計基準、および無菌的プロセッシング技術や管理の必要事項などについて述べる。

### はじめに

近年、ヒトの身体を構成している細胞や組織を利用して医療に用いる、すなわち細胞治療や再生治療などの研究が盛んに進められている。細胞治療とはヒトの細胞を輸注・移植することによって行う治療法の総称であり、従来から行われている輸血治療を原型とし、造血器幹細胞移植、細胞移入免疫療法、遺伝子治療、再生医療などがこれに含まれる。

細胞治療には、細胞プロセッシング (cell processing) <sup>用語1)</sup> という細胞の調整、培養、加工などの工程が必要となる。細胞プロセッシングを受けたヒトの組織や細胞を「細胞医薬品」として治療に応用するためには、これらの作業工程に医薬品や原薬の製造と同等の安全性と高い品質管理が求められていることは容易に理解できる。欧米では、細胞自体を治療に応用しようとする探索的臨床研究 (トランスレーショナルリサーチ) <sup>用語2)</sup> にはGMP <sup>用語3)</sup>

準拠の細胞プロセッシングが必須とされている。細胞治療や再生治療に関する基礎研究の成果を新しい治療法として臨床応用するための臨床研究にはGMPに準拠した細胞プロセッシングセンター (CPC: cell processing center) の存在が不可欠である (図1)。

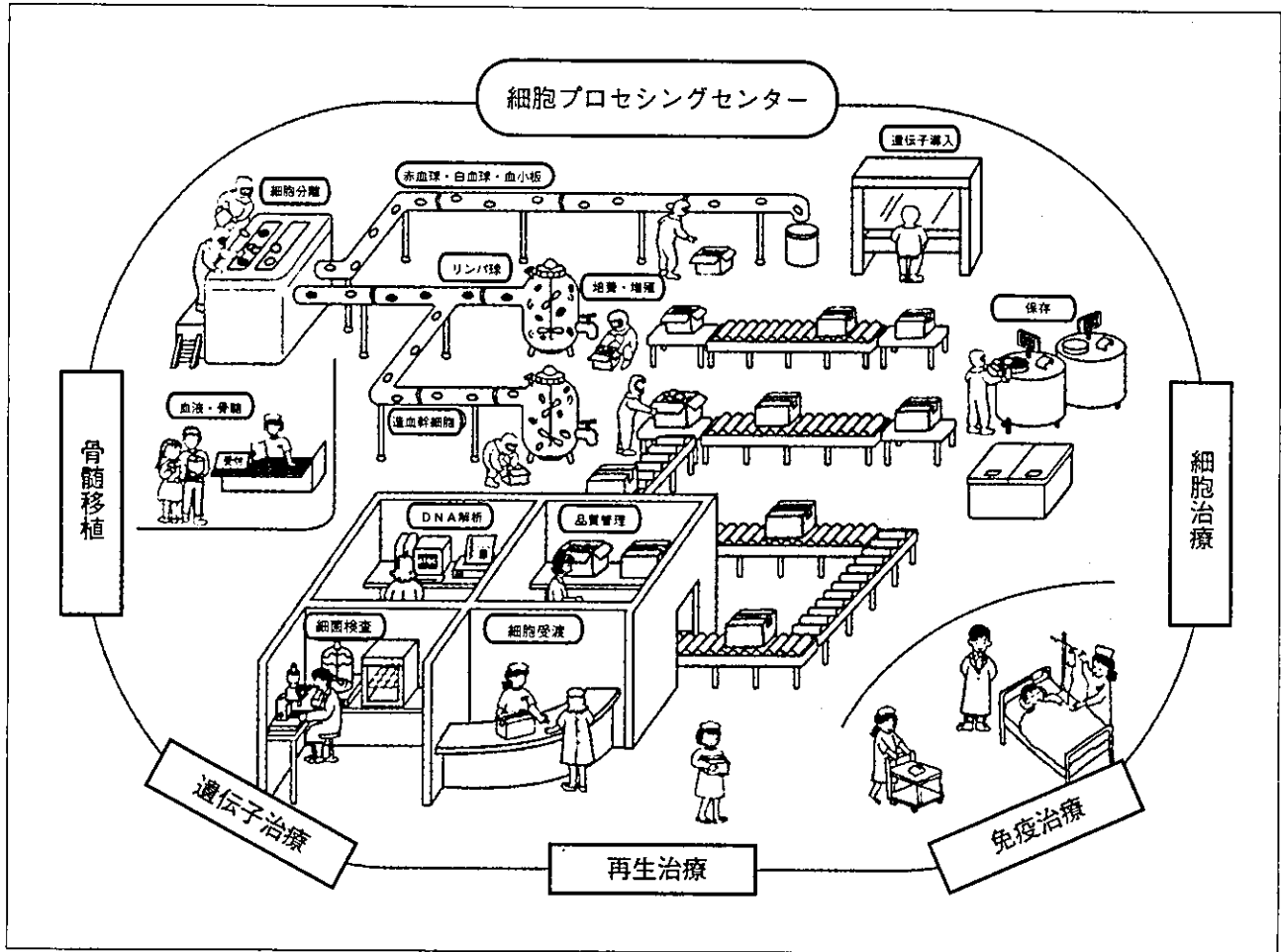
### I. GMPと細胞治療

GMPとは医薬品の製造管理および品質管理に関する国際基準である。GMPが世界で初めて施行されたのは1964年で、それまでにスウェーデンや米国などで発生していた医薬品の微生物汚染による事故防止のために医薬品の安全性と品質を確認する規定の検討が1962年から始められていた。わが国では、1980年に法制化され、1997年には「『生物学的製剤等の製造管理及び品質管理基準』及び『生物学的製剤等の製造所の構造設備規準』(生物学的製剤等GMP) について」として薬発第506号が出されている。また、1999年には「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則」として

#### key words

細胞治療 (cell therapy), 細胞プロセッシング (cell processing), 探索的臨床研究 (translational research), GMP (good manufacturing practice), GTP (good tissue practice), バリデーション (validation)

図1 GMPに準拠したCPC



厚生省令第16号なども出されている。

GMPは、医薬品の製造を行う際に原料の受け入れから最終製品の出荷に至る全工程について、高い品質を保証するため、一般の品質管理に加え管理組織、製造管理、品質管理、および製造設備の面で種々の方策を定めており、次の3つの基本的な要件を満たさなければならない。第一に「人為的な誤りを最小限とする」こと、第二に「医薬品に対する汚染および品質変化を防止する」こと、第三に「高い品質を保証するシステムを設計する」ことである。設備や技術の両面からの工夫や改善により、これらの3つの要件を遵守することで、医薬品の製造と品質管理のレベルが向上していくと期待できる。

GMPの規制を受ける細胞操作とは、一体どのようなものであろうか。米国FDA (Food and Drug Administration) は、細胞操作が最低限度 (minimal-

ly manipulated) である場合には特に規制の対象とならないが、それを上まわる有意な操作が行われる場合 (more than minimally manipulated) には規制の対象となり、FDAの承認が必要であるとしている。“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能) を損なわない場合」とされている。また、“more than minimally manipulated”は、細胞を培養したり、骨髄細胞から血管内皮細胞を分離・培養したり、またサイトカインなどを用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傷害性T細胞を培養したり、遺伝子を導入したり、膵臓ランゲルハンス島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細胞を用いた再生治療も含まれよう。

医薬品に限らず、2003年7月から施行されてい

る改正薬事法<sup>用解3)</sup>で定められた「特定生物由来製品」<sup>用解4)</sup>や「生物学的製剤等」についても、医薬品と同様の安全性と信頼性が求められるのは当然であろう。輸血製剤はもとより、細胞プロセッシングを受ける細胞や組織も、GMPに準拠した製造管理と品質管理が求められるべきである。しかしながら、わが国における規制や関連指針の整備はいまだ不十分である。

## II. 細胞治療に必要なインフラストラクチャー

細胞治療に関する探索的臨床試験研究の開発には、科学的・倫理的に高い水準と信頼性が要求される。こういった細胞治療を行うには、まず細胞プロセッシングに適した施設や細胞治療を行うためにGMP基準などのインフラストラクチャーの整備が必要となる。そのうえでGMPに準拠したCPCの構築を進めていく。

米国では治療用ヒト細胞の作製は、2001年1月にFDAが提言したcGTP (Good Tissue Practice : Current Good Tissue Practice for Manufacturers of Human Cellular and Tissue-Based Products ; Inspection and Enforcement ; Proposed Rule) に準拠して行わねばならないとしている。cGTPは主に細胞治療による感染症の伝播を危惧したものであり、その防止策に関するルールや規制を記載したものである。わが国におけるヒト細胞・組織医薬品GMP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<sup>3)</sup>。さらに、上述した改正薬事法で生物由来製品<sup>用解5)</sup>の特性に応じた付加的な基準が設けられ、これらに関連した下位の法令は2005年4月に公布予定とされている。

また、今後わが国の大学や先端医療センターなどで行われる細胞治療や遺伝子治療をはじめとするトランスレーショナルリサーチでは、製薬企業などにおける医薬品製造のためのGMP ( Full GMP ) とは異なる規制、すなわち大学などの人的余裕などを考慮したInstitutional GMPの構築が必要と思

われる。Full GMPとInstitutional GMPの差異を端的に述べるなら、前者ではルール違反があれば製造中止命令が出され罰則を伴うが、後者の場合は改善するように勧告を行い、大学側はこれを受け入れてよりよいシステム作りを行えるよう指導していきうというのが米国FDAの基本的考え方である。米国では先端医療(技術)開発が国家の命運を握ると考えており、基礎研究の成果を積極的に社会へ還元するべきであるというスタンス(国家戦略)をとっている。残念ながら、わが国ではこのようなスタンスをとりたくても、そのためのインフラストラクチャーはまったく未整備といわざるをえない。しかし、日本政府が手をこまねいている間にも欧米では先端医療開発が爆発的なスピードで展開されている。行政側の準備体制が整うのを待っている時間的余裕はない。臨床研究医や研究者自らが一致協力してInstitutional GMPを構築し自主規制を行いつつ、トランスレーショナルリサーチを実施してゆくべきである<sup>3)</sup>。

## III. CPCに求められるもの

米国のCenter for Biologics Evaluation and Research (CBER) からは「Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing」が発表されており、この中で無菌のプロセッシング施設が具備すべき機能や設備について必要事項が示されている。この中で要求されている事案も含め、GMPに準拠したCPCに必要な構造とその運用管理について概略を述べる。

### 1. CPCの設計

作業目的に応じた適切な広さと設備を整えたクリーンルームの配置には、交差汚染や混合防止のための人や物の動線に配慮し設計を行う。特に無菌操作は、明確に区別されたエリア内で行う必要がある。人の移動は逆戻りしない一方向の動線が基本となるが、十分な交差汚染防止の対策がとられていれば利便性を考えた動線計画を考えてもよい。また、物品の移動にはパスボックスの設置が有効だが、室圧が陰圧に設定されているエリアでは逆に清浄度低下の原因ともなる。

作業区域の天井、壁および床の表面は、なめらかでひび割れや隙間がなく、塵や埃がたまりにく

表① 無菌医薬品製造のための空気の清浄度

| 空気の清浄度レベル                         |            |                | 最大許容微粒子数/m <sup>3</sup> |                  |
|-----------------------------------|------------|----------------|-------------------------|------------------|
| USP < 1116 ><br>P/ft <sup>3</sup> | ISO<br>クラス | EU-GMP<br>グレード | 非作業時<br>0.5 μm 以上       | 作業時<br>0.5 μm 以上 |
| 100                               | 5          | A              | 3,530                   | 3,530            |
| 10,000                            | 7          | B              | 3,530                   | 353,000          |
| 100,000                           | 8          | C              | 353,000                 | 3,530,000        |

い構造として、かつ塵埃を発生しないものとする。また、床と壁の境界は曲面として塵や埃を清拭しやすくする。

無菌区域には流しや排水口を設置しない。CPC内で使用する水は滅菌処理したものだけに制限し、使用後は残さず外へ持ち出す。これはカビの発生を抑え、排水口からの外気の逆流を防ぐためである。

## 2. 空調管理

各作業区域の室圧、温度、湿度をコントロールし、無菌状態を維持するためのシステムが必要となる。特に作業区域へ供給される空気の清浄化は交差汚染防止の重要な要素の1つである。作業区域へは、中性能フィルターやHEPA (high efficiency particulate air) フィルターにより処理された清浄な空気を供給する。清浄度は、1立方フィート内に含まれる微粒子の数 (P/ft<sup>3</sup>) で示され、例えば直径0.5 μm 以上の粒子数が10万個以下ならクラス100,000の清浄度となる。

各作業区域の清浄度の設定は、原料や製品が空気に暴露される度合いによって規定される。組織や細胞が作業エリア内の空気に直接暴露されるような作業は、クラス100レベルのキャビネット内で作業を行う。キャビネット内をクラス100レベルに保つためにはキャビネットが置かれているエリアをクラス10,000レベルで維持しなければならない。

清浄度は作業を行っていない非作業時だけでなく、実際に作業を行っている時にでも許容限界値を超えないようにレベルを維持しなければならない(表①)。そのために、適切な換気回数が作業区域ごとに応じて設定されるべきである。クラス100,000レベルの作業区域であれば1時間あたりに最低20回の換気回数が行える気流が一般的な許容

レベルとされている。また、空調の吸気系と排気系を完全に独立させることも交差汚染防止につながる。

## 3. 運営管理

### (1) バリデーション<sup>用解6)</sup>

各作業工程だけでなくCPC内に設置されている装置についても定期的にバリデーションを実施する。天秤などの測定装置は定期的に校正を行い、遠心機やパーティクルカウンターなども定期的にその特性などを再確認する必要がある。バリデーションは多くの場合、外部の業者やメーカーに依頼することになる。校正結果や試験結果記録は保存管理する。

### (2) 教育訓練

CPC内で作業を行う者は各基準書や標準作業手順書(SOP: standards of operating procedure)の内容を十分に理解し、人為的過誤を防止するために教育訓練を受けなければならない。

### (3) 入退室管理

クリーンエリアへの入退室はセキュリティシステムなどにより管理し許可を受けた者だけ入室させる。清浄度を維持するためには、各作業エリアへの入室人数も制限する。

### (4) 各種作業記録および運転記録

CPC内で実施された各作業記録、設備の使用履歴管理、清掃実施記録や環境モニタリング記録などを保管管理する。また冷蔵庫、冷凍庫、CO<sub>2</sub>インキュベーターなどの庫内環境や各作業エリアの空気清浄度などを随時モニターし記録する。

### (5) 原料・資材などの保管管理

検収(入荷)、入庫、出庫、出荷の手続きが行われる間、変質・汚染の防止などについて管理を行い、ロット管理や有効期限についても厳密に管理

表② 環境微生物の評価基準

| EU-GMP<br>グレード | 空中微生物数<br>(CFU/m <sup>3</sup> ) | 最小空中採取量<br>(m <sup>3</sup> ) | 表面付着微生物数<br>(CFU/24~30cm <sup>2</sup> ) |     |
|----------------|---------------------------------|------------------------------|---|-----|
|                |                                 |                              | 機器・設備                                   | 手袋  |
| A              | < 1                             | 0.5                          | < 1                                     | < 1 |
| B              | 10                              | 0.5                          | 5                                       | 5   |
| C              | 100                             | 0.2                          | 25                                      | —   |

を行うことにより不適切な原料・資材の使用を避ける。

#### (6) サニテーションと環境モニタリング

各作業後には、作業区域内の床や使用したキャビネットおよび装置の表面を清掃することは交差汚染防止のための必須事項である。さらに作業の有無に関わらず、清浄区域の定期的な清掃も必要となってくる。清掃には主に70%エタノールによる清拭を行うが、必要な場合には界面活性剤や次亜塩素酸ナトリウムなども用いられる。クリーンエリアでの作業実施後や定期的なサニテーションを行った後には、空中浮遊菌検査や表面付着菌検査などにより環境モニタリングを実施してサニテーション後の評価を行う(表②)。

#### (7) 是正処置

作業工程上で生じた不具合や細胞プロセッシングを行い出荷した後に生じた問題点やユーザからの苦情などについては、作業工程記録や品質管理記録を見直して原因を究明し、必要な場合には各基準書やSOPの見直しを行う。

## おわりに

今後、わが国における細胞治療や再生治療などの開発を行ううえでGMP準拠細胞プロセッシングが必須であることを述べてきたが、細胞プロセッシングを行う環境の整備を進めるとともに忘れてならないのは、CPCを管理運営するための人材を教育訓練し育てていくことである。基礎研究を行うための研究者は多くの教育・研究機関や企業などから育成されてくるが、研究の成果を臨床へと引き継ぐための掛け橋(トランスレーション)が十分に整備されているとはいえないのが日本の現状であり、GMPに準拠したCPCの設立とともに管理運営を行うためのマンパワーも必要となってくる。CPCの管理運営は研究者が片手間にできるものではなく、またSOPが作成されルーチン化した作業は研究者の手から離れていく。規則の整備とともに管理運営のための人員の育成も必要不可欠な課題の1つである。紙面の都合で、細胞培養に用いるウシ血清使用の問題など、細胞プロセッシング技術自体やトランスレショナルリサーチに特化したGCP(good clinical practice)の指針<sup>4)</sup>などについては述べられなかったが、先端的細胞治療・再生治療開発に向けて解決すべき問題は山積している。

## 謝辞

本研究の一部は、21世紀COEプログラム「融合的移植再生治療を目指す国際拠点形成」の支援を受けた。

用語解説

1. 細胞プロセッシング (cell processing) : 細胞療法に用いるヒト細胞の調整，培養，加工などの工程。
2. 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。
3. 改正薬事法 : 薬事法は医薬品，医療機器，医薬部外品などの有効性，安全性，品質などの確保を目的として，一定の基準や取り扱いを定め，必要な規制を行うための法律。その規制の対象は製品を製造する企業だけではなく，製品を取り扱う医療機関・医療関係者も対象となる。平成14年7月30日に公布された「薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律」(いわゆる改正薬事法)のうち，生物由来製品の安全確保対策に係る部分が，平成15年7月30日から施行されている。
4. 特定生物由来製品 : 生物由来製品のうち，販売し，賃借し，または授与した後において当該生物由来製品による保健衛生上の危害の発生または拡大を防止するための措置を講ずることが必要なものであって，厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定するものをいう。(「改正薬事法第2条第6項」より引用)
5. 生物由来製品 : 人その他の生物(植物を除く)に由来するものを原料または材料として製造(小分けを含む)をされ医薬品，医薬部外品，化粧品または医療用具のうち，保健衛生上特別の注意を要するものとして，厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定するものをいう。(「改正薬事法第2条第5項」より引用)
6. バリデーション (validation) : 特別な工程，方法，システムが常にあらかじめ決められた判定基準に合致して物を生産できることを高度に保証するための文書化された計画。

参考文献

- 1) 前川 平 : 医学のあゆみ 205, 361-366, 2003.
- 2) 前川 平 : 臨床病理レビュー特集第122号, 81-91, 2002.
- 3) 前川 平 : 臨血 45, 32-38, 2004.
- 4) 2003年8月1日第2回TR懇話会合意に基づく「トランスレーショナルリサーチ実施にあたっての共通倫理審査指針」

参考図書

- \* 医薬品GMP解説1999, 厚生省医薬安全局監視指導課監修, 薬事日報社
- \* 医薬品GMP事例集1999, 厚生省医薬安全局監視指導課監修, 薬事日報社
- \* 医薬品GMP事例集及び関連法令通知2003年版, 薬事日報社

笠井泰成

- 1981年 京都大学医療技術短期大学部衛生技術学科卒業
- 京都大学医学部附属病院検査部技術補佐員
- 1985年 (株)京都医科学研究所入社
- 1988年 京都大学医学部附属病院検査部文部技官
- 2001年 三重大学医学部附属病院中央検査部
- 2003年 京都大学医学部附属病院分子細胞治療センター

参考ホームページ

- ・ FAD : Current Good Tissue Practice for Manufacturers of Human Cellular and Tissue-Based Products ; Inspection and Enforcement ; Proposed Rule  
<http://www.fda.gov/cber/rules/gtp010801pr.pdf>
- ・ CBER : Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing ? Current Good Manufacturing Practice DRAFT GUIDANCE  
<http://www.fda.gov/cder/guidance/1874dft.pdf>

## トピックス

## VI. 細胞療法

3. 細胞治療・再生治療とトランスレーショナル・リサーチ  
—輸血部門の変革を求めて—

前川 平 笠井 泰成

## 要 旨

細胞治療 (cell therapy) とは、輸血、造血幹細胞移植、細胞免疫療法、再生治療、遺伝子治療などのヒト細胞を輸注、移植することにより行う治療法の総称である。これらの治療に用いる細胞は、細胞プロセッシングという一定のルールに基づいた過程を経て作製されなければならない。わが国では、この細胞プロセッシングのルールづくりが遅れており、先端医療の開発を進めるために早急に整備されなければならない。〔日内会誌 93:1404~1410, 2004〕

**Key words** : 先端治療開発, 細胞治療, 再生治療, 遺伝子治療, 細胞プロセッシング

## はじめに

17世紀になかば実験的に行われた輸血は、その後紆余曲折を経ながら1900年LandsteinerによるABO式血液型の発見を契機に、補充療法として20世紀の医療の発展に大きく貢献してきた<sup>1)</sup>。そして、20世紀末に爆発的な発展をとげた生命科学の成果は、21世紀になり細胞治療の開発や移植医療に応用され、社会に還元されつつある。輸血は細胞治療の原型である。21世紀の輸血医学は、分子生物学や細胞生物学の燦然たる研究成果を取り入れ、細胞移植治療や再生治療をはじめとする革新的な分子細胞治療 (cell and molecular therapy) へと変貌し、さらなる飛躍を遂げようとしている。

## 1. 細胞治療に必要なインフラストラクチャー

細胞治療 (cell therapy) とは、輸血、造血幹細胞移植、細胞免疫療法などのヒト細胞を輸注、移植することにより行う治療法の総称である。現在脚光を浴びている再生治療や遺伝子治療の多くも、ヒト細胞を治療に用いることから細胞治療に包括される (図1)。これらの先端医療開発により恩恵を受けると考えられる人々は1億人を超えると試算する報告もある (図2)<sup>2)</sup>。当然、こういった細胞治療に関する探索的臨床試験研究 (トランスレーショナル・リサーチ: 基礎研究の成果を臨床応用するための臨床研究) の開発には、科学的、倫理的に高い水準と透明性、そして信頼性が要求される。

現在、一般の治療に用いられる医薬品は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) を遵守して製造されている。新薬の開発は基礎研究の成果を

まえかわ たいら: 京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部/分子細胞治療センター

かさい やすなり: 京都大学医学部附属病院分子細胞治療センター



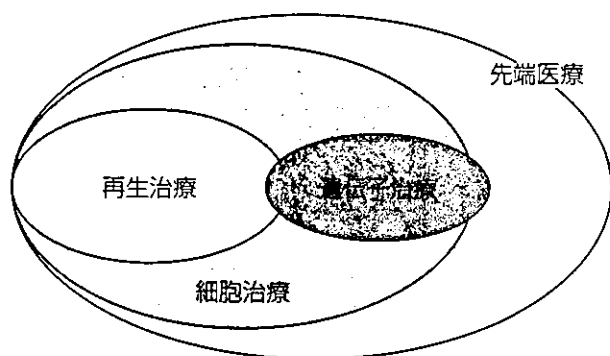


図1. 細胞治療, 再生治療, 遺伝子治療と先端医療

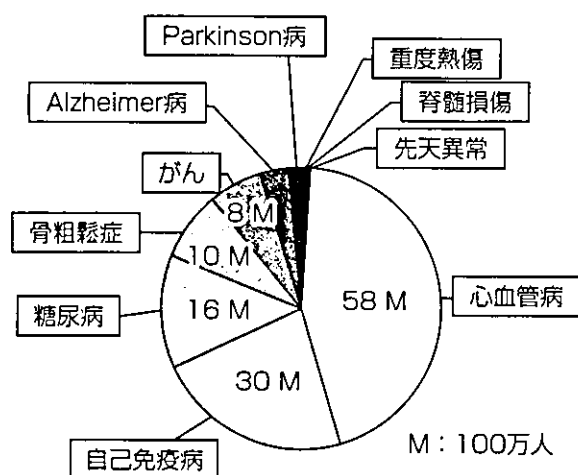


図2. 先端医療開発の恩恵にあずかる患者人口の試算(米国)(文献2)を改変)

もとに前臨床試験, フェーズIへと進行する. 医薬品はこの段階からGMPグレードで製造されたものが用いられる. 治療に用いるヒト細胞を「細胞医薬品」と考えれば, 細胞治療に関する探索的臨床試験研究にも, GMP準拠の細胞プロセッシングを受けた細胞を準備して用いる必要があることは容易に理解される. すなわち, 治療に用いる細胞は, 細胞プロセッシングという一定のルールに基づいた過程を経て作製されなければならない(図3). したがって, 細胞治療や再生治療に関しては, 施設やGMP基準など細胞プロセッシングに関するインフラストラクチャーが構築できなければ臨床応用は不可能である.

米国では開発中の新薬はIND (investigational new drug) としてFDA (Food and Drug Ad-

ministration) から認可されたものが臨床試験に用いられ, わが国でも医薬品に関して同様の体制がとられている. 細胞治療に用いるヒト細胞も米国ではINDとして認可され, FDAは細胞を作製する細胞プロセッシングセンターの査察を行う. さらに, 治療用ヒト細胞の作製は, 2001年1月FDAの提言, cGTP (good tissue practice: current good tissue practice for manufacturers of human cellular and tissue-based products; inspection and enforcement; proposed rule) に準拠して行わねばならないとしている<sup>3)</sup>. cGTPはおもに細胞治療による感染症の伝播を危惧したものであり, その防止方策に係るルールや規制を記載したものである. わが国では, 2003年7月から発効した改正薬事法で“生物由来製品については, その感染リスク等を踏まえ, 原材料の採取及び製造から市販後に至る各段階において, 一般の医薬品, 医療機器等における各種基準に加え, 以下に掲げる付加的な基準を定めることにより, 一層の安全確保を図ることとしたこと. (中略)製造段階においては, 構造設備, 製造管理及び品質管理の方法について(著者註:いわゆるGMPのこと), 生物由来製品の特性に応じた付加的な基準を設けること”とし, これらに関する下位の法令は平成17年4月に公布予定とされている. しかし, これらは血漿分画製剤などを念頭に置いたものであり, 血漿分画製剤と治療に用いようとするヒト細胞では, そのプロセッシング方法は大きく異なる. 現時点で, わが国では治療用ヒト細胞の作製に関するルールがなく, このことが被験者に対する補償の問題とともに, 細胞治療に関する医師主導型の探索的臨床試験研究を大きく遅らせる原因のひとつとなっている.

最近, 米国CBER (Center for Biologics Evaluation and Research) からpreliminary concept paperとして, “Sterile drug products produced by aseptic processing draft” が発表され, パブリックコメントを聴取している最中である<sup>4)</sup>. 序

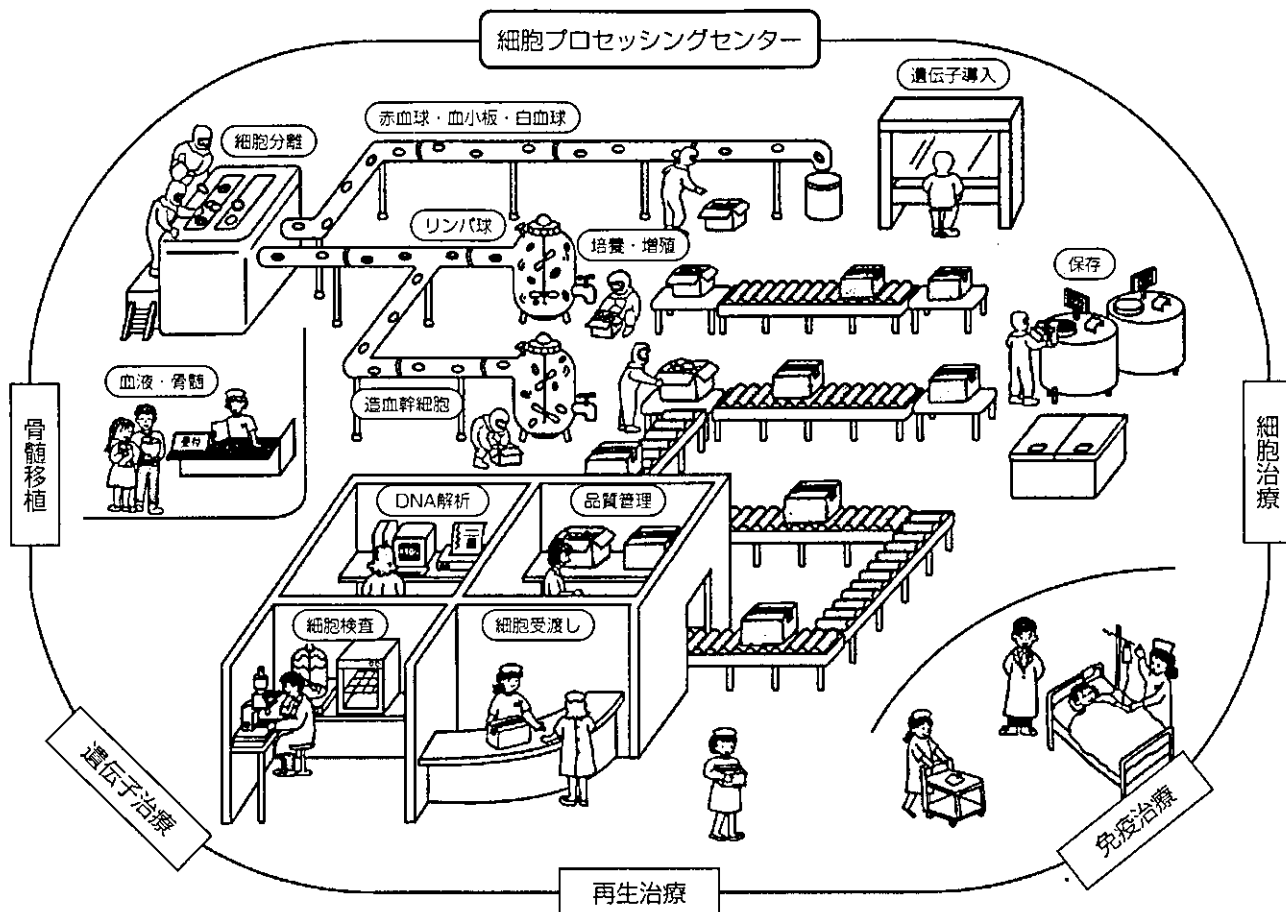


図3. 細胞プロセッシングの概念図

文には“Poor cGMP conditions at a manufacturing facility can ultimately pose a life threatening health risk to a patient”と明記されている。この中で、無菌的プロセッシング施設が具備すべき機能やその設計基準、および無菌的プロセッシング技術や管理の必要事項が具体的に示されている。これは主に医薬品の無菌的プロセッシングを念頭に置いてはいるが、細胞のプロセッシングにも適応可能であるように考慮されている。

細胞プロセッシングにGMPは本当に必要なかとの疑問を聞く。臨床試験研究はICH (International Conference on Harmonisation)-GCP (good clinical practice)を遵守して行う必要があり、それに用いる新薬はGMPグレードで作製したものをを用いることを理解しておれば、細胞医薬品であるヒト細胞はどのように作製されたものをを用いるべきかは明白であろう。実験室の片

隅で、明確な基準や記録もなく、品質管理されずに作製された細胞を、誰も移植されたくはないであろう。

## 2. Institutional GMPの必要性

「そのようなインフラストラクチャーの構築は大学で行うべきことでなく、企業に任せておけば良い」と言う批判もある。確かに、培養皮膚などすでに臨床応用されているような分野では企業の参入も期待できる。しかし、大学などで開発しようとしているのは、基礎研究の成果をもとにした、まだ実験的医療(トランスレーショナル・リサーチ)の段階のものである。今後治療法として確立されるかどうか分からないのが現状であろう。このような段階の実験的医療開発の細胞プロセッシングにかかわるGMPの構築

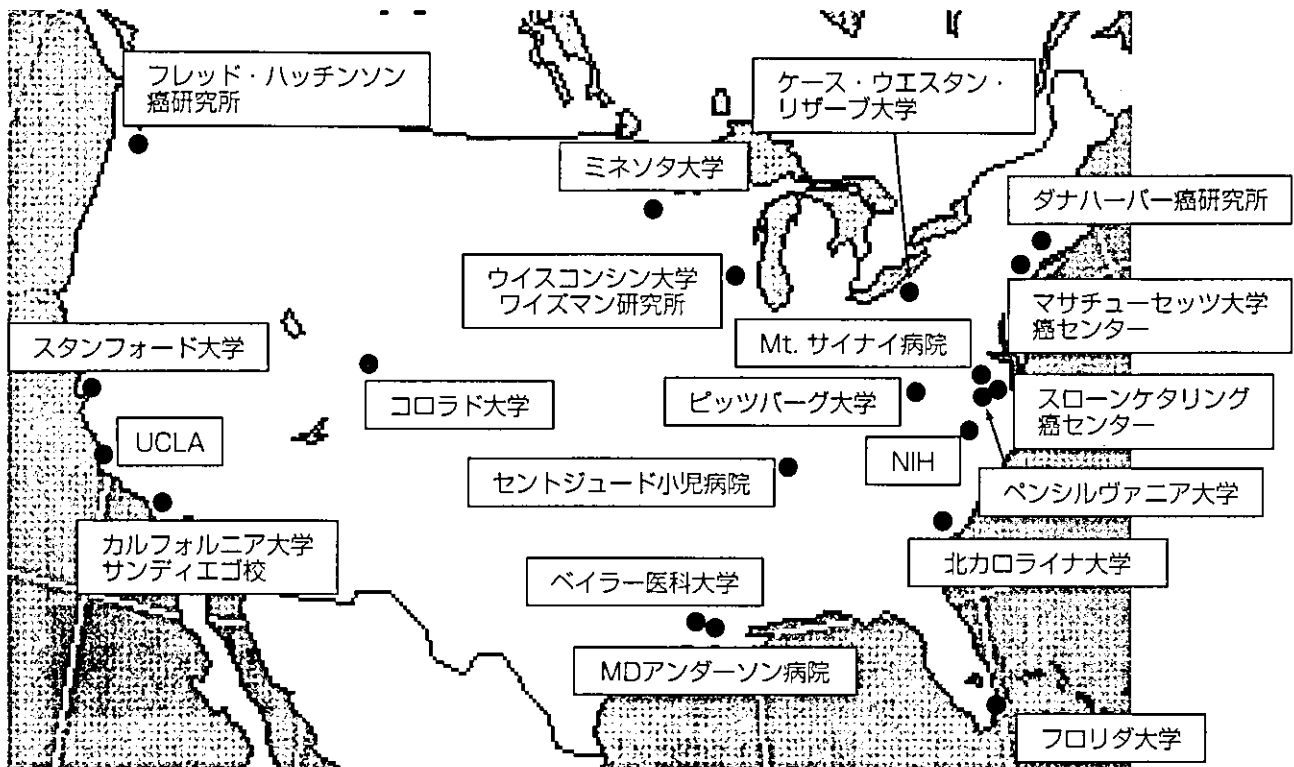


図4. 細胞プロセッシングセンターを持つ米国の大学や研究所 (2001年3月調査)

に、企業がリスクをとって積極的に参入することは困難である。加えて、企業の中でも、細胞プロセッシングに必要なGMPのノウハウを確立しているところはきわめて少ない。このような現状では、大学や先端医療センターが主導、あるいは施設としての場を提供するかたちで、研究者、臨床研究医、薬剤師、技師、GMPコンサルタント、企業の先端医療開発部門の研究者が一致協力して、世界的ルールにもとづいたものを構築して行く必要がある。

米国では、図4に示すように、先端医療開発を行っている大学や先端医療センターには、細胞プロセッシングセンターを併設しているところが多い。臨床応用可能であるという目処がつけば、企業も参入が容易になるであろうし、また将来的に治療法として確立され、保険適用もされるようになれば、輸血製剤と同様に、全国にある血液センターが細胞プロセッシングセンターの役割を担い、各病院へ供給するようになると考えている(図5)。

「細胞プロセッシングはサイエンスではない。大学や先端医療研究センターで行う必要はない」と言う意見もある。確かに、細胞プロセッシングはピュアー・サイエンスではない。わが国では、基礎研究の成果を臨床応用しようとしても、そのインフラストラクチャーが不十分であるために欧米の後塵を拝している。基礎研究の成果を社会に還元する「実学」の必要性が認識されるようになり、細胞治療の開発に関しては、そのインフラストラクチャーの一部を細胞プロセッシングが占める。科学知を社会に還元することの必要性を主張し、それを行うのが大学や先端医療研究センターであるべきと考えるならば、先端医療開発のための細胞プロセッシングをどこで行うべきかは明白であろう。

では、米国の大学や先端医療開発センターで行われている細胞プロセッシングに、FDAはどのようにかかわっているのでしょうか？ 基礎研究の成果を臨床応用しようとする際、まず研究者や臨床研究医が臨床試験計画書を作成する

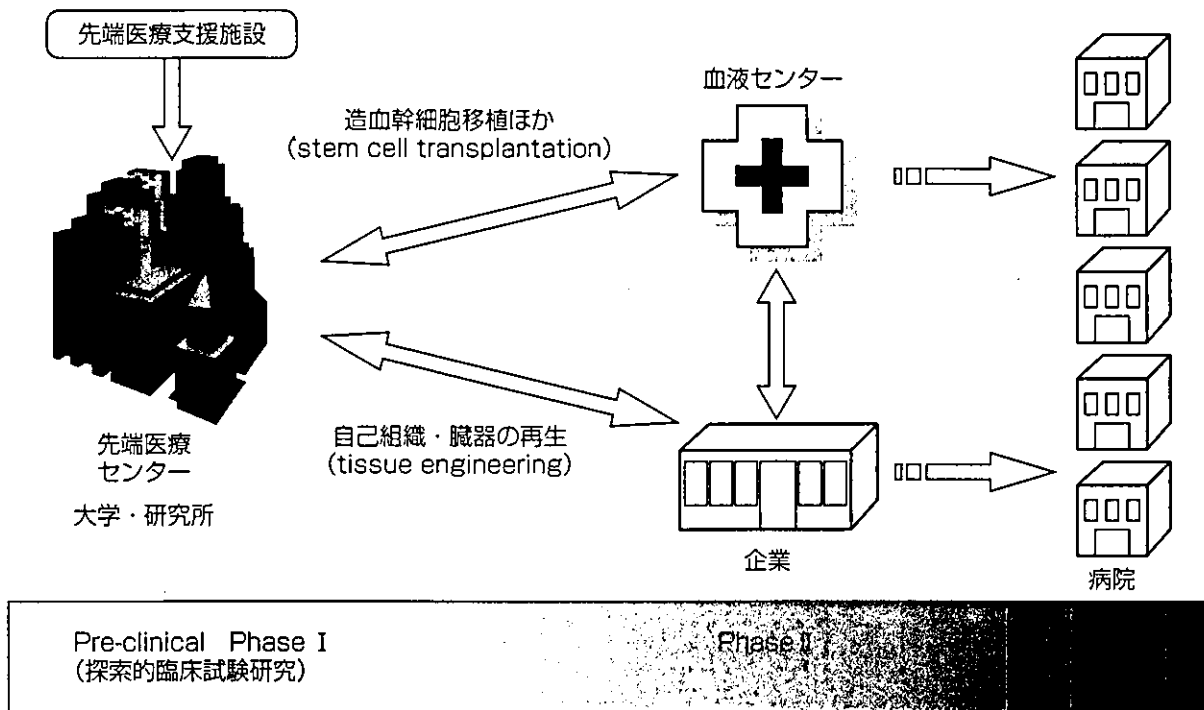


図5. 21世紀の細胞治療システム

とともに、それが細胞治療、再生治療、遺伝子治療などにかかわる場合には、細胞プロセッシングに必要な施設の詳細やバリデーション・マスタープラン、品質管理手順書、標準作業手順書(SOP)などGMP準拠細胞プロセッシングに必要な書類をFDAに提出する。FDAはこれらの研究計画に使用される治療用細胞を、INDとして審査を開始するが、同時に施設の査察、およびGMP書類についても指導を行う。この際、FDAの係官は、企業などに要求されるGMP(=full GMP)の内容をもとにしつつも、大学などの実情を考慮した実験的治療開発に必要なGMP(=institutional GMP)の作成に協力を惜しまない。たとえば、膵臓Langerhans島細胞移植に必要な細胞プロセッシングに関しては、FDAの係官が施設を査察するとともに、大学の人的余裕などを考慮し、研究者や臨床研究医とともにGMP構築に必要な書類を点検し、最低限必要な事項を示し、不備な点があれば改善するように指導を行っている。full GMPとinstitutional GMPの大きな違いは、前者では違反や不備があれば製

造中止命令が出され罰則を伴うが、後者では改善するように勧告を行う、ということである。成文化されたinstitutional GMPがあるわけではないが、このように米国では、明確な基準がないために開発研究へのベクトルが弱まることを懸念し、大学などにおけるあたらしい治療法の開発を積極的に支援するという国家戦略をとっている。

FDAが行っているようなinstitutional GMPを考慮した教育的指導が現時点では期待できないわが国では、研究者や臨床研究医自らがそのスタンダードを構築する必要がある。わが国においてinstitutional GMPを構築する必要があると主張する所以である(図6)<sup>5)</sup>。

### 3. 先端医療開発への輸血部門のかかわり

大学や研究所附属病院で細胞治療や再生治療などの探索的臨床試験研究を行おうとする場合、これらを担当あるいは支援する部門としては既存の大学輸血部を発展させてゆくの最適であ

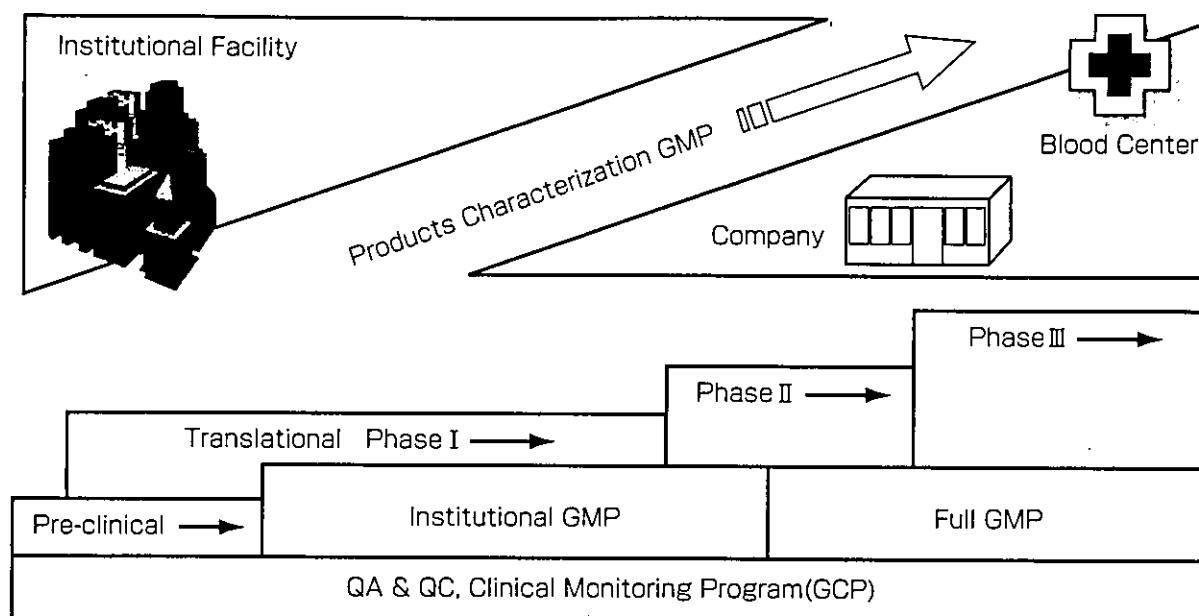


図6. Institutional GMP構築の必要性

ろう。輸血部は院内で治療用細胞を扱う唯一の部門であり、またあたらしい細胞治療や再生治療の開発にはGMP準拠細胞プロセッシングが必須であることを述べてきたが、その根底には安全な輸血療法に通じる考え方が脈々として流れているからである。GMPの原則は、第1に「人為的な誤りを最小限にする」こと、第2に「医薬品（細胞医薬品）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。これは、安全で効率的な輸血治療の実践に求められていることに相通じるものである。

輸血部の基本的使命は、院内における安全で効率的な輸血療法の実施とその指導である。輸血にかかわる医師には豊富な臨床経験が要求され、実際に臨床の現場にかかわるべきである。輸血部技官も疾患病態に関する知識を持って、病人の苦しみを知らるために臨床の現場に行くべきである。そこから、臨床で必要とされるあたらしい検査方法なども開発されよう。従来の輸血部の重要性はあらためて述べることはないが、冒頭に述べたように21世紀の輸血部は従来の輸血サービス管理業務を包括した形で、

先端医療開発におけるコア組織のひとつとして大きく発展してゆくと考えている。

おわりに

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細胞を同時に培養したり、あるいは施設の倫理委員会で承認されたから良しとして、ウシ胎児血清で培養したヒト細胞や、マウス細胞と共培養したヒト細胞を人に投与する計画を申請しているところがある。FDAは無血清での培養を基本として指導を行い、またマウス細胞と共培養することは異種移植であるとして原則的に認めていない。未知のウイルスの危険性や、通常なら人への感染は生じないはずの動物ウイルスも、遺伝子に変異することにより、人へ感染する可能性が危惧されるからである。食べるのさえ躊躇しているものを、直接ではないにしろ、移植されたり静注されたりしても良いとは思わ

ないであろう。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る、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実験的探索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。

謝辞：本研究の一部は、21世紀COEプログラム「融合的移植再生治療を目指す国際拠点形成」の支援を受けた。

#### 文 献

- 1) 前川 平：輸血療法の基礎と実際。三輪血液病学。浅野茂隆，他。文光堂，東京，2004（印刷中）。
- 2) Perry D: Patient's voice: The powerful sound in the stem cell debate. *Science* 287: 1423, 2000.
- 3) Current good tissue practice for manufactures of human cellular and tissue-based products; inspection and enforcement; proposed rule. 21 CFR Part 1271, January 8, 2001 (<http://www.fda.gov/cber/rules/gtp010801pr.pdf>).
- 4) Sterile drug products produced by aseptic processing draft—preliminary concept paper not for implementation. CBER, September 27, 2002 (<http://www.fda.gov/cber/gdlns/steraseptic.pdf>).
- 5) Maekawa T: Current good manufacturing practices (cGMP) controlled cell processing for the development of novel advanced cell and gene therapy. Education program book pp. 43-48, 2003. The 65<sup>th</sup> Annual meeting of Japanese Society of Hematology and The 45<sup>th</sup> Annual meeting of Japanese Society of Clinical Hematology.

[輸血医療のトピックス]

# 先端的細胞治療開発と GMP 準拠細胞プロセッシング

前川 平\*

キーワード◎ 先端治療開発 細胞治療 再生治療 遺伝子治療 細胞プロセッシング

## はじめに

21世紀に入り、爆発的速度で進展する生命科学研究を鳥瞰すれば、基礎研究の成果を一刻も早く病める人々に治療法として還元することが、社会的に強く要請されていることは明らかである。脚光を浴びている再生治療、新しい理論に基づいた免疫細胞治療や遺伝子治療の多くも、ヒト細胞を治療に用いることから「細胞治療」に包括される。こういった先端治療の開発には、科学的、倫理的に高い水準と信頼性が要求される。

現在、一般の治療に用いられる医薬品は 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) を遵守して製造されている。欧米では、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 (トランスレーショナルリサーチ) には、GMP 準拠の細胞プロセッシングが必須であるとされている。

## I. GMP 準拠細胞プロセッシングが必要な理由

新薬の開発は、基礎研究の成果を基に、前臨



\*まえかわ・たいら：京都大学医学部教授(輸血細胞治療部)、分子細胞治療センター センター長。昭和53年京都府立医科大学卒業。平成2年京都府立医科大学助手。平成8年東京大学医科学研究所講師。平成14年現職。主研究領域/血液内科学、輸血医学、細胞治療、分子標的治療。

床試験、フェーズ I へと進行する。医薬品はこの段階から GMP グレードで製造されたものが用いられる。米国では、IND (investigational new drug; 研究用新薬) として米国食品医薬品局 (FDA) から認可されたものが臨床試験に用いられ、わが国でも医薬品に関して同様の体制がとられている。治療用ヒト細胞を「細胞医薬品」と考えれば、その作製も GMP 基準に準拠すべきことは容易に理解できる。

細胞治療の原型は輸血であり、血液センターでは GMP 基準に則って血液製剤が作製されている。医薬品と異なり、ロットを構成しないヒト細胞を用いるため、伝播される可能性のある感染症のチェックを個々の製品について行う必要がある。ヒト細胞を用いた探索的臨床試験研究の多くは、大学や先端治療センターで行われる。実験室の片隅で、明確な基準や記録もなく作製された細胞を移植されてもよいとは、だれも考えないであろう。

## II. 米国の体制とわが国の現状

米国では2001年1月、FDA から cGTP (Current Good Tissue Practice)<sup>1)</sup> が提言され、特に感染症の伝播を防ぐため、治療用ヒト細胞の作製に必要な事項を規定している。さらに2002年9月、CBER (the Center for Biologics Evaluation and Research) から Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing Draft が発表された<sup>2)</sup>。

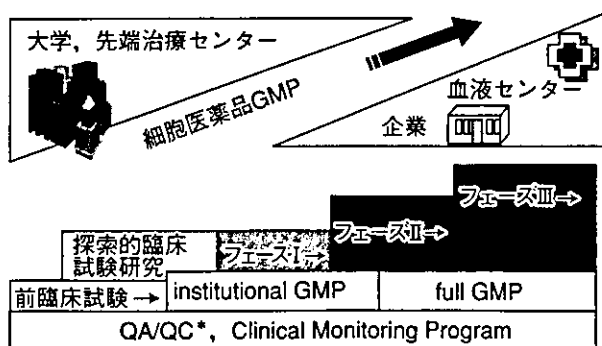
序文には “Poor cGMP conditions at a manu-

facturing facility can ultimately pose a life threatening health risk to a patient.” (GMP 基準が守られなければ、最終的に健康被害を受けるのは患者さんである)と明記され、無菌のプロセッシング施設の設計基準、および無菌のプロセッシング技術や管理の必要事項が具体的に示されている。これは、主に医薬品の無菌のプロセッシングを念頭に置いてはいるが、細胞プロセッシングにも適応可能であるように考慮されている。

一方、わが国では平成 15 年 7 月 30 日に施行された改正薬事法で「生物由来製品」については、高度な製造工程管理を必要とすることを踏まえ、製造所における構造設備や製造管理・品質管理の方法(筆者注：いわゆる GMP)に関し、通常の医薬品・医療機器等における製造基準に加え、厚生労働省令で定める付加的な基準に適合しなければならない”としている。下位の法令は平成 17 年 4 月公布予定である。

### III. 先端的細胞治療開発に対する FDA の指導方針

米国で細胞治療開発を行う際、研究者や臨床研究医が臨床試験計画書を作成し、GMP 基準に準拠した細胞プロセッシングに必要な書類を



\*QA/QC (Quality Assurance/Quality Control ; 品質保証 / 品質管理)

図 1 institutional GMP の概念  
探索的臨床試験研究、フェーズ I の臨床試験には institutional GMP が必要である。

FDA に提出する。FDA はこれらの探索的臨床試験研究で使用される治療用細胞を IND として審査すると同時に、施設の査察および GMP 書類作成について指導する。

FDA の係官は、医薬品 GMP と細胞プロセッシングに必要な GMP との差異を認識し、企業に要求する市販のための製品を作製するのに必要な GMP (= full GMP) の内容をもとに、大学などの実情を考慮した探索的臨床試験研究に必要な GMP (= institutional GMP) の作成に協力を惜しまない(図 1)。このように米国では、明確な基準がないために開発研究へのベクトルが弱まることを懸念し、大学などにおける新しい治療法の開発を積極的に支援するというスタンス(国家戦略)をとっている。

### IV. わが国における問題点

「GMP 基準に準拠した細胞プロセッシングの構築は大学でなく、企業に任せておけばよい」という意見もある。確かに、培養皮膚など、すでに臨床応用されているような分野では企業の参入も期待できる。しかし、大学や先端治療センターで開発するのは、基礎研究の成果を基にした探索的臨床試験研究のものがほとんどで、治療法として確立できるかどうか不透明なのが現状である。

このような段階で、企業がリスクを負って GMP 基準に準拠した細胞プロセッシングの開発に積極的に参入することは困難である。したがって、大学や先端治療センターが主導する形で、研究者、臨床研究医、薬剤師、技師、GMP コンサルタント、企業の先端医療開発部門の研究者が一致協力して、世界的ルールに基づいたものを構築していく必要がある<sup>3)</sup>。

### おわりに

わが国でも、細胞治療や再生治療開発に細胞プロセッシングが必要であることがようやく認識されてきたが、なかには単なる実験室の中に



クリーンベンチを置いて、同じインキュベーターで何人もの細胞を同時に培養したり、倫理委員会で承認されたからよしとして、マウス細胞と共培養したり、ウシ胎児血清で培養した細胞の投与を予定している施設がある。食べるのさえ躊躇しているものを、直接ではないにしろ、移植されたり静注されたりしてもよいとはだれも思わないであろう。

現時点で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、特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、GMP基準に準拠した細胞プロセッシングが必須であり、先端医療開発に携わる者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、まだ不確実な、実験的な探索医療であるからこそ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」ということになって初めて規制を緩和していく方向にもっていくべきである。

細胞治療に関する先端医療開発のためには、大学や先端治療センターで行う細胞プロセッシングを対象とした institutional GMP の構築が喫緊の課題であり、関係者の慧眼に期待したい。

謝辞：本研究の一部は、21世紀COEプログラム「融合的移植再生治療を目指す国際拠点形成」の支援を受けた。

#### 文 献

- 1) Current good tissue practice for manufactures of human cellular and tissue-based products ; inspection and enforcement ; proposed rule. 21 CFR Part 1271, January 8, 2001 (<http://www.fda.gov/cber/rules/gtp010801pr.pdf>).
- 2) Sterile drug products produced by aseptic processing draft-preliminary concept paper not for implementation. CBER, September 27, 2002 (<http://www.altheatech.com/pdf/AsepticConceptPaper.pdf>).
- 3) Maekawa T : Current good manufacturing practices (cGMP) controlled cell processing for the development of novel advanced cell and gene therapy. The 65th Annual meeting of Japanese Society of Hematology and The 45th Annual meeting of Japanese Society of Clinical Hematology. *Education Program Book* 2003 ; 43-48.

# 「細胞プロセッシングセンター」

\*1 米国FDAが規制の対象から除外している「最低限度 (minimally manipulated) の細胞操作」とは、「操作がその組織の本来の性質 (=再生や修復の機能を司る能力に関する性質) を損なわない場合」で、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線による滅菌、細胞分離、凍結乾燥、凍結保存などがこれに含まれるとされている。わが国では、院内で行う(兼として行わない)洗浄血小板や洗浄赤血球の作製、骨髄細胞や末梢血幹細胞の分離、凍結操作が「最低限度の細胞操作」に該当すると考えられる。

\*2 医薬品GMPでは、①製造管理者は薬剤師でなければならない、②製造管理者は製造所ごとに置く、③他の試験検査機関等の利用制限がある、④多岐にわたるバリデーションが要求されている、などの厳しい規定がある。



京都大学医学部附属病院  
輸血細胞治療部教授  
前川 平 先生

## はじめに

近年、細胞治療の研究、開発がめざましい勢いで進展している。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、再生医療など、ヒト細胞を輸注、移植することによって施行される治療法の総称である。この細胞治療の研究、開発、臨床での実施にあたっては、ヒト細胞の調製、培養、加工を行う細胞プロセッシングという工程が必須となる(図1)。

細胞プロセッシングにおいては、何より、必要な細胞あるいは組織を安全に調製し、その品質を保証することが求められる。適切なプロセッシングを経て得られた細胞を用いることは、細胞治療に関するトランスレーショナルリサーチの安全性と信頼性を高めるとともに、新しい治療法を早く提供するという意味で、医療倫理の実践にもつながるものと考えられる。わが国で開発された新しい細胞治療を世界に広げていくためにも、世界的なルールに基づいた、すなわち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) に準拠した細胞プロセッシングのシステムを構築することが緊急の課題といえよう。

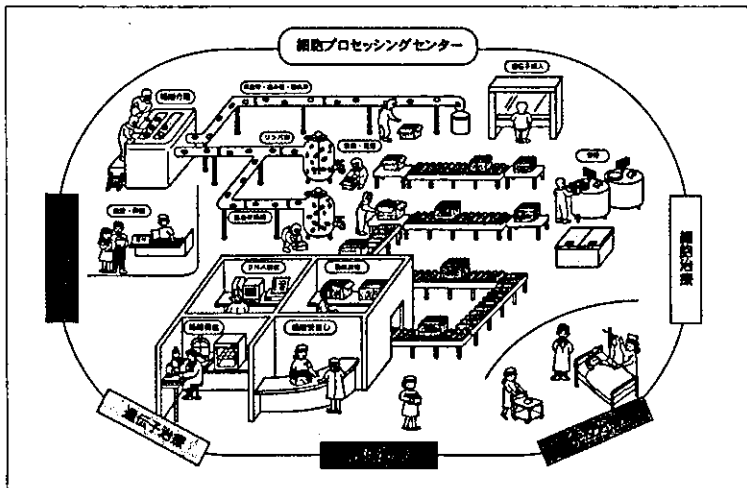
## ヒト細胞・組織医薬品GMP

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(業務公報第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。

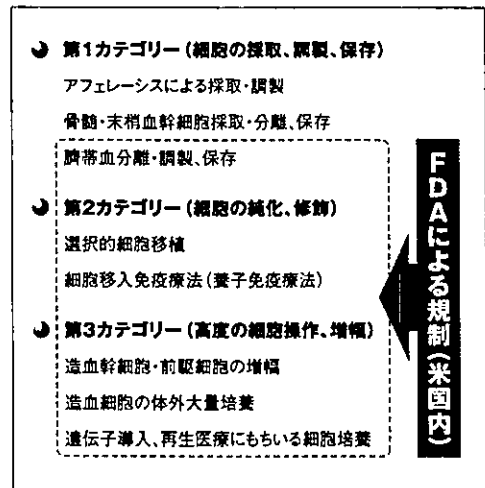
では、細胞プロセッシングにおけるどのような操作が規制の対象になるのか。米国FDAでは、「最低限度を上回る (more than minimally manipulated) 細胞操作」\*1が行われる場合、規制の対象になるとしている。「最低限度を上回る細胞操作」には、細胞の培養、骨髄細胞から血管内皮細胞の分離・培養、サイトカインなどによる特定の細胞分画の増幅、樹状細胞や抗原特異的細胞障害性T細胞の培養、遺伝子導入、腓ランゲルハンス島細胞の分離および肝移植などが該当する(図2)。将来的には、ES細胞を用いた再生治療も含まれることになる。

平成15年3月発効の改正薬事法・血液新法では、「『生物由来製品』については、高度な製造工程管理を必要とすることを踏まえ、製造所における構造設備や製造管理・品質管理の方法(著者注:いわゆるGMP)に関し、通常の医薬品・医療機器等における製造基準に加え、厚生労働省令で定める付加的な基準に適合しなければならない」と記載されている。これらに関する下位の法令は平成17年4月に公布予定とされているが、その草案は錠剤などの医薬品GMP\*2を基にしている。また、ここでいう「生物由来製品」は、血漿分画製剤、抗体治療薬などを

■ 図1 細胞治療とプロセッシングの概念図



■ 図2 細胞プロセッシングの分類と規制



念頭に置いたものである。治療に用いようとする細胞のプロセッシングの方法は、錠剤、血漿分画製剤などとは大きく異なるため、手直しを加えたとしても、錠剤などの医薬品GMPによる規制を適用することは適切ではないと考えられる。

## Institutional GMP

米国FDAは、大学などで行われている細胞プロセッシングに適用するGMPと、錠剤などにおける医薬品GMPの相違を理解しており、企業などに要求される製品作製のGMP (full GMP) の内容を基にしつつも、大学などの実情を考慮した、実験的治療開発に必要なGMP (institutional GMP) の作成に協力を惜しまない<sup>\*3</sup>。しかし、わが国で厚生労働省がGMP査察を行ったとすると、そこではおそらくfull GMPを要求し、しかも細胞プロセッシングとは相容れない事項が含まれている可能性が高い。したがって、わが国では研究者、臨床研究医ら自らが協力し合い、institutional GMPのスタンダードを指針として構築していく必要があると考える(図3)<sup>1)</sup>。そのためにはまず、研究者、臨床研究医らが細胞プロセッシングの重要性を認識することが不可欠であろう<sup>\*4</sup>。

## 技官の養成

著者がわが国初のGMP準拠細胞プロセッシングセンター計画(東京大学医科学研究所)にかかわった平成8年には、建設や設計のノウハウすらなかった。しかし現在では、細胞プロセッシングセンター建設のハード面に関してはほぼ完成したといえる。その詳細は、平成14年度厚生労働科学研究の報告書のなかで述べた<sup>2)</sup>。

ただし、ソフト面の大きな問題である、GMPに準じた品質管理などを行う技官の養成に関しては、米国

に大きく遅れをとっている<sup>\*5</sup>。本大学の田中紘一教授を中心に、著者らは21世紀COEプログラムのなかで、こうした技官のトレーニングコースを立ち上げる計画を進めている。

## 京大病院CCMT

京大病院では、品質の保証された細胞プロセッシングを行い、先端医療開発のための治療用ヒト細胞を提供する施設として、分子細胞治療センター(CCMT)が建設され、平成14年10月にスタートした(図4)。CCMTは、米国FDAが規定するcurrent GMP (cGMP) に準拠する最新の設備を誇る。CCMTを利用して臨床研究を行うと考えられる臨床科は18科に及ぶ。探索医療センターや再生医科学研究所の成果を臨床応用する場合にも、CCMTは必須の存在となる。さらに、21世紀における細胞治療などのトランスレーショナルリサーチの推進を支援するコア施設としても機能するものと考えられる。

\*3 FDAでは例えば、腫瘍ランゲルハンス島細胞の移植に必要な細胞プロセッシングに関しては、FDAの係官が大学などの施設を査察し、その人的余裕などを考慮して、研究者や臨床研究医とともにGMP構築に必要な書類を点検し、最低限必要な事項を示すとともに、不備な点があれば改善するように指導している。

\*4 欧米の細胞治療に関する臨床試験の論文には、GMP準拠施設で細胞が培養されたことが明記されている。

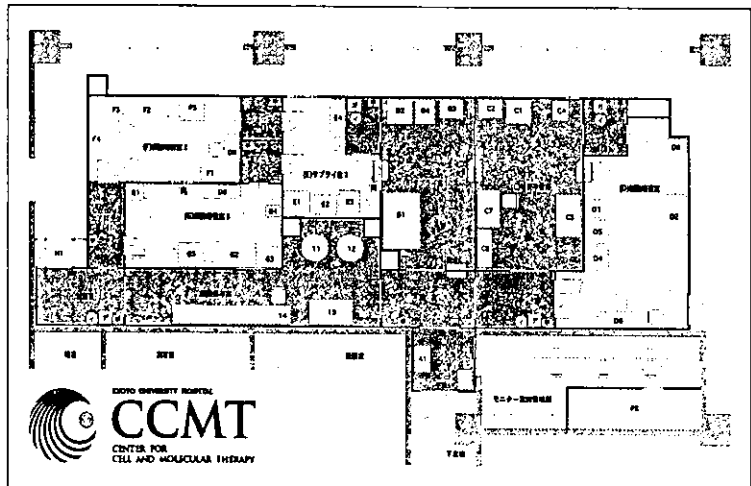
\*5 米国ではすでに、GMPに準じた品質管理などを行う技官を育成するためのトレーニングコースが設けられている。米国の先端医療開発センターに併設された細胞プロセッシングセンターでは、必ずといってよいほど、先端医療開発にかかわる臨床研究医(MD)と研究者(PhD)および専門知識をもった技官(PhDであることが多い)が一致協力して、その運営にあたっている。

### ■文献

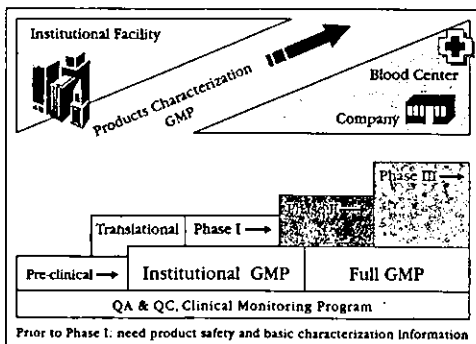
1) Maekawa T.: Education program book, The 65th Annual meeting of Japanese Society of Hematology and The 45th Annual meeting of Japanese Society of Clinical Hematology 2003: 43.

2) 平成14年度厚生労働科学研究(医薬安全総合研究事業)「先端医療センター等における細胞治療・再生治療開発のためのGMP準拠細胞プロセッシング指針の作成に関する研究(総合研究報告書)」(主任研究者:前川平) 2003: 454.

■ 図4 CCMT配置図



■ 図3 Institutional GMPとfull GMP



## 先端医療開発と臨床検査技師の大学院教育

前川 平\*

### Education of Laboratory Technicians at Graduate School Contributes to Development of Advanced Medical Sciences and Therapeutics

Taira MAEKAWA, MD\*

Translational research for novel cell and molecular therapy requires high scientific and ethical standards throughout the manufacturing of clinical trial material according to ICH-GCP (International Conference on Harmonization-Good Clinical Practice) guidelines. Advanced cellular therapy development such as cell transplantation, adoptive immunotherapy, gene therapy and regenerative therapy mandate cGMP (current good manufacturing practices)-grade cell processing to assure the safety and quality of manipulated cell products. One of the first steps in cGMP conversion from the bench to the clinic is the design of a facility for the preparation of clinical material for use in human trials. The establishment of regulatory guidelines for cell processing to develop advanced cellular therapies is clearly needed. In addition, one of the important matters in the organization and management of advanced cell therapeutic centers for academia, is how to educate and train sophisticated technicians specialized for GMP regulations and GMP-graded cell processing. Such technicians should be educated at a graduate school of medicine for health science. GMP-cell processing is an active field for such graduates.

[Rinsho Byori 52 : 430~434, 2004]

\*Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Center for Cell and Molecular Therapy, Kyoto University Hospital, Kyoto 606-8507

**【Key Words】** cell therapy (細胞治療), regenerative medicine (再生治療), gene therapy (遺伝子治療), GMP-graded cell processing (GMP 準拠細胞プロセッシング), translational research (探索的臨床試験研究)

21世紀に入り爆発的スピードで展開しつつある生命科学研究を高所から鳥瞰すれば、これら基礎研究の成果を細胞治療、再生治療などの新しい治療法として結実させ、その福音を一刻も早く病める人々に還元することが社会的にも強く要請されていることは自明である。基礎研究の成果を臨床応用するために必要な探索的臨床試験研究(トランスレーショナル・リサーチ)には、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 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 (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

\*京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部/分子細胞治療センター(〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54)