

なお、表 1 で用いている減価償却費は設備投資の初年度の推計額である。また、表 2 には現在の臍帯血バンクの標準的な製造コスト（減価償却費は設備投資から 4 年経過した時点の額を推計）を示しているが、出庫 1 件あたりの費用で約 10 倍の開きが生じていた。

GMP 適用となった場合、採取 1 件あたりの費用は 表 1 に示すように 492,106 円となり、出庫 1 件あたりの費用は、8,829,705 円となる。

\* なお、巻末に“参考資料”として GMP の規定のうち、臍帯血が該当するものを青字で、該当しないと考えられるものを赤字で示している。

表1 臍帯血をGMP化したときのコスト

	項目	単価(円)	数量	金額	
採取	謝金	5,400	9,707	52,417,800	
	採取時消耗品	1,000	9,707	9,707,000	
運搬	さい帯血運搬費(医療施設→バンク)	2,543	9,707	24,684,901	
	調整保存関連薬品費	1,352	9,707	13,123,864	
分離・調整・保存費	調整保存関連薬品費	12,333	3,831	47,247,723	
	液体窒素費	1,949	3,831	7,466,619	
検査関連費	母体血検査	54,282	3,831	207,954,342	
	さい帯血検査	2,430	9,707	23,588,010	
	HLA検査	3,190	3,831	12,220,890	
	臍帯血(HBV、HCV)NAT	17,500	3,831	67,042,500	
	臍帯血(HIV)NAT	6,000	3,778	22,668,000	
	臍帯血HLA検査	3,000	932	2,796,000	
	移植前検査	17,500	3,778	66,115,000	
	検査関連材料費	32,000	2,871	91,872,000	
	検査関連薬品費	1,593	3,831	6,102,783	
	血球計算機関連薬品費	9,449	3,831	36,199,119	
人件費	医師	1,337	3,831	5,122,047	
	薬剤師	15,046,432	33	496,532,256	
	臨床検査技師	5,587,497	33	184,387,401	
	事務員	6,020,773	99	596,056,527	
	印刷製本費	5,170,789	33	170,636,037	
	通信運搬費	381,500	11	4,196,500	
	旅費・交通費	113,425	198	22,458,150	
	消耗品費(事務関連)	107,515	198	21,287,970	
	会議費	68,227	198	13,508,946	
	修繕費	11,382	198	2,253,636	
事務局運営費・役務費	修繕費	1,759,485	11	19,354,335	
	賃貸料	1,818	15,246	27,717,228	
	水道光熱費	3,650	15,246	55,647,900	
	臍帯血バンク事業賠償責任保険	12,483	11	137,313	
	ネットワーク全費	100,000	11	1,100,000	
	経費(定期点検、バリデーション、教育費)	1,424	9,707	13,822,768	
	調査研究費	2,139	9,707	20,763,273	
	その他	9,934,614	11	109,280,754	
	小計(1)				2,455,469,592

左記の数量については、全国の臍帯血バンクの実績値と東京都赤十字血液センターの実績値をもとに算定した。

全国(11バンク)  
公開件数 3,000  
検査件数 3,778  
保存件数 3,831  
採取件数 9,707  
出庫件数 541

東京都赤十字血液センター—  
採取数 764  
保存数 468  
(HBV、HCV)NAT 446  
(HIV)NAT 110  
移植前HLA検査 226

機器等	単価(円)	数量	施設数	総額	償却別	初年度減価償却費
無菌設備	15,000,000	1	11	15,000,000	定額償却 0.100	148,500,000
クリーンベンチ	2,000,000	2	11	4,000,000	定額償却 0.100	39,600,000
自動血球計算機	4,000,000	1	11	4,000,000	定率償却 0.438	192,720,000
チューブシラー	500,000	1	11	500,000	定率償却 0.369	20,295,000
バックシラー	500,000	1	11	500,000	定率償却 0.369	20,295,000
遠心機 (血液バック用)	4,500,000	1	11	4,500,000	定額償却 0.100	44,550,000
遠心機 (サンプルチューブ用)	1,000,000	1	11	1,000,000	定額償却 0.100	9,900,000
冷蔵庫 (-80℃)	2,500,000	1	11	2,500,000	定率償却 0.369	102,662,230
浮遊粒子測定機器	700,000	1	11	700,000	定率償却 0.369	28,413,000
培養器 (31℃)	300,000	1	11	300,000	定率償却 0.369	20,295,000
オートクレーブ	500,000	1	11	500,000	定額償却 0.125	6,187,500
液体窒素槽 (本保存)	7,000,000	1	11	7,000,000	定率償却 0.369	284,130,000
液体窒素槽 (仮保存)	3,500,000	1	11	3,500,000	定率償却 0.369	142,065,000
液体窒素槽 (検体用)	6,000,000	1	11	6,000,000	定率償却 0.369	243,540,000
冷蔵庫 (-30℃)	1,000,000	1	11	1,000,000	定率償却 0.369	40,590,000
クリーンベンチ	2,000,000	1	11	2,000,000	定額償却 0.100	19,800,000
遠心機 (サンプルチューブ用)	1,000,000	1	11	1,000,000	定額償却 0.100	9,900,000
炭酸ガス培養器 (加温37℃)	800,000	1	11	800,000	定率償却 0.438	38,544,000
フローサイトメーター	15,000,000	1	11	15,000,000	定率償却 0.438	722,700,000
吸光度計	2,500,000	1	11	2,500,000	定率償却 0.369	101,475,000
ドライシッパー	700,000	3	11	2,100,000	定率償却 0.369	85,239,000
小計(2)	71,000,000	1	11	74,400,000		2,321,400,730

設備・機器等

合計 小計(1)+小計(2)

4,776,870,322

採取1件あたりの費用

492,106

出庫1件あたりの費用

8,829,705

表2 出庫1件当たりの総費用

	人件費		単価		金額
	医師		15,046,432	1	15,046,432
	薬剤師		5,587,497	1	5,587,497
	臨床検査技師		6,020,773	3	18,062,319
	事務員		5,170,789	1	5,170,789
	施設、スペースに関するもの				
	賃貸料		1,818	126 × 12 か月	2,751,434
	保守管理費(清掃・警備等)		500,000	1 × 12 か月	6,000,000
	設備、機器に関するもの				
	減価償却費		6,553,609	1	6,553,609
	備品費		500,000	1	500,000
	修繕費		150,000	1	150,000
	光熱水道費				
	光熱水道費		3,650	462	1,686,300
	通信運搬費		113,425	61	6,918,925
	旅費・交通費		107,515	61	6,558,415
	消耗品費(事務関連)		68,227	61	4,161,847
	会議費		11,382	61	694,302
	印刷製本費		300,000	1	300,000
	臍帯血バンク事業賠償責任保険		12,483	541	6,753,303
	ネットワーク会費		100,000	1	100,000

	謝金		5,000	9,707		48,535,000
	採取バッグ		1,000	9,707		9,707,000
	採取時消耗品		2,380	9,707		23,102,660
	臍帯血運搬費		1,352	9,707		13,123,864
	液体窒素費		25,404,000	1		25,404,000
	母体血		2,600	9,707		25,238,200
	臍帯血		3,400	3,960		13,464,000
	HLA 検査		17,500	3,960		69,300,000
	移植前検査		32,000	541		17,312,000
	検査関連消耗品(母体血)		300	9,707		2,912,100
	検査関連消耗品(臍帯血)		11,000	3,960		43,560,000
	HLA 検査		52,500	541		28,402,500
	患者側 HLA 検査		52,500	541		28,402,500
	搬送費(医療機関まで)		20,000	541		10,820,000
	調査研究・普及活動		20,000,000	1		20,000,000
事業費						

合計 460,683,215 円

出庫1件当たりの費用 851,540 円

#### D. 考察

結果に示すように採取 1 件あたりの費用で見ると、GMP 適用となった場合にはコストが約 10 倍に跳ね上がる。これは、GMP を遵守することによる人員配置の強化や事務量の増大、今まで所属主体と共有空間や試料などを利用することによりコストが低減していたことが挙げられる。加えて人的配置は所属主体との兼務などの形態により曖昧になっている人件費などのコストが GMP の厳格な基準を適用すると明らかに増大することによる。加えて、設備投資についても共有形態を取る場合も見受けられることで、原価償却などの会計ルールを受け入れる意識が希薄であったことも関係すると思われる。

ただ、今回 GMP が適用された場合のコストを求めたが、部門や行程ごとの厳密な積み上げは不可能であった。ここに研究の限界があると考えられる。

#### E. まとめ

医薬品化を考えるに当たっての経済的な目安を提示できた。経済的には現在よりコストが跳ね上がることから、バンクの統廃合も視野に入れたシステムの効率化が必要である。具体的には、以下の事柄が必要となる。

##### (1) 全国的な見地からの効率的・効果的な体制の構築、システムの支援形態

業務プロセス及び品質に関するベストプラクティスを他のバンクへ技術移転できるよう詳細に調査する。これら調査に基づき、地域のバンク及びバンクネットワークにおける新たな機能（役割）の分担を明確にし、「安全で細胞数の多い臍帯血を生細胞数が多い形で、早く多く保存し、速やかに公開できる」効率的・効果的な体制の構築が求められる。さらに、全国的な見地から交通手段、医療機関、人的資源分布等に配慮したシステムを策定する必要がある。

また、医薬品化に加えて「臍帯血事業」の保険適用の問題や事業運営方法について欧米の実態も参考にしつつ、わが国の「臍帯血事業」の方向性をまとめていく必要がある。また、当事者が使いやすい補助金などの公的支援の形態を考える必要がある。たとえば、人件費などにも充当でき、保

存数に視点を置くのではなく、移植数に応じて公的支援することも必要である。

##### (2) 造血幹細胞移植の体系化

「臍帯血移植」の医学的適応評価や「骨髄移植」や「造血幹細胞移植」との有効性、経済性比較を行い、造血幹細胞移植の体系化を図り、基盤整備に向けた方策をまとめる必要がある。

##### (3) 人的負担の解消

前述の支援形態とも関連するが、今回の分析では、臍帯血事業の全工程を精査して人件費等の問題がバンク事業の財政的負担とならないような配慮が必要がある。

##### (4) 造血幹細胞移植における「臍帯血移植事業」の位置付け

近年の医学医療のめざましい発展は、幹細胞研究などに急激な進歩をもたらした。各国が生命科学を 21 世紀の国家戦略の主要な柱に位置づける中、造血幹細胞移植を構成している「臍帯血バンク」と「骨髄バンク」を二元的に捉える実益は急速に失われつつある。幹細胞を中心とした生命科学の進展を絶えず注視しながら、これらバンクの一体化も考えた組織・体制の柔軟な改廃が必要であろう。その際、21 世紀の先端医療・産業として期待される生命科学の一翼を担う造血幹細胞移植については、財政的な手立ても含めて政府が積極的・指導的役割を果たしていくべきである。さらに将来の「万能細胞」による新たな医療の展開にも注意を払うべきである。

謝辞： 今回の研究を進めるにあたり、藤井平氏（株式会社ベネシス 保証本部 保証管理室）ならびに金光公浩氏（石川県赤十字血液センター副所長）には貴重なご助言をいただいた。この紙面を借りて感謝の意を表したい。

#### 参考文献

- 1 株式会社 野村総合研究所 臍帯血の医薬品化に関する調査研究報告書 平成 18 年。
- 2 KPMG ビジネスアシュアランス株式会社。日本 臍帯血バンクネットワーク 会計数値及びブ

ロセスの評価に関する報告書. 2002年5月  
17日.

3 厚生労働科学研究費補助金 中畑班班研究  
臍帯血医薬品化に関する調査研究 第2回アド  
バイザリー会議 資料1 海外調査結果.

4 河原和夫、他. さい帯血事業の評価とさい帯血  
療法の経済分析に関する報告. 2003年

5 河原和夫、他. さい帯血」の移植件数の推計と  
供給コスト算定に関する参考資料. 2004年

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

予定あり

2. 学会発表

予定あり

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

GMP 条文との関係

青: 該当、赤: 該当しない  
No.1

製造部門及び品質部門	製造所ごとに、製造管理者の監督の下に、製造部門と品質部門を設置 品質部門は、製造部門から独立	独立した2部門設置
製造管理者	<p>次の業務を実施(製造業者は製造管理者の業務に支障が生じないよう配慮)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○製造管理・品質管理に係る業務を統括し、その適正かつ円滑な実施を図るよう管理監督</li> <li>○品質不良その他製品の品質に重大な影響が及ぶおそれがある場合には、所要の措置が速やかに採られていること及びその進捗をよく状況を確認し、必要に応じ、改善等所要の措置を採るよう指示</li> </ul>	<p>管理者が必要 ⇒医師か薬剤師 (常勤が必要)</p>
職員	<p>製造・品質管理業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切に配置</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○責任者を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切な人数を確保</li> <li>○製造・品質管理業務を適切に実施しうる能力を有する人員を十分に確保</li> <li>○製造・品質管理業務に従事する職員(管理者・責任者を含む)の責務及び管理体制を文書により適切に規定</li> </ul>	職員の任命
製品標準書	<p>製品(中間製品を除く)ごとに、次に掲げる事項について記載した製品標準書を製造に係る製造所ごとに作成し、保管する(品質部門の承認を受ける)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○製造販売承認事項</li> <li>○法第42条第一項の規定により定められた基準その他薬事に関する法令又はこれに基づく命令若しくは処分のうち品質に関する事項</li> <li>○製造手順</li> <li>○製造しようとする製品が生物由来医薬品等の場合は、次に掲げる事項                         <ul style="list-style-type: none"> <li>イ. 原料として使用する人、動物等から得られた物に係る名称、本質及び性状並びに成分及びその含有量その他の規格</li> <li>ロ. 製造又は試験検査に使用する動物の規格(飼育管理の方法を含む)</li> </ul> </li> <li>○その他所要の事項</li> </ul>	<p>製品標準書の作成と維持管理</p> <p>生物基準と関係しない</p> <p>生物由来医薬品</p>
手順書等	<p>製造所ごとに、構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項について記載した衛生管理基準書を作成し、これを保管する 製造所ごとに、製品等の保管、製造工程の管理その他必要な事項について記載した製造管理基準書を作成し、これを保管する 製造業者等は、製造所ごとに、検体の採取方法、試験検査結果の判定方法その他必要な事項を記載した品質管理基準書を作成し、これを保管する</p> <p>その他、製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するため、次に掲げる手順に関する文書を製造所ごとに作成し、これを保管する</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○製造所からの出荷の管理に関する手順</li> <li>○バリデーションに関する手順</li> <li>○第十四条の変更の管理に関する手順</li> <li>○第十五条の逸脱の管理に関する手順</li> <li>○品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順</li> <li>○回収処理に関する手順</li> <li>○自己点検に関する手順</li> <li>○教育訓練に関する手順</li> <li>○文書及び記録の管理に関する手順</li> <li>○その他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順</li> </ul> <p>製品標準書、衛生管理基準書、製造管理基準書、品質管理基準書及び手順書を製造所で保管</p>	<p>基準書の作成と維持管理</p> <p>手順書の作成と維持管理</p>



	<p>製造所の構造設備は、次に定めるところに適合する</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○手順書等に基づき、用途に応じ適切に清掃及び保守が行われ、必要に応じ滅菌される(記録を作成・保管)</li> <li>○製品等により有毒ガスを取り扱う場合には、その処理設備を有する</li> <li>○作業室は、製品の種類、剤型及び製造工程に応じ、塵埃又は微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有する(製造設備等の有する機能によりこれと同程度の効果をえられる場合を除く)</li> <li>○原料の秤量作業、製品の調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は、当該作業室の職員以外の者の通路とならぬ(当該作業室の職員以外の者による製品への汚染のおそれがない場合を除く)</li> <li>○飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等…(略)</li> <li>○製品の製造に必要な質及び量の水(設備及び器具並びに容器の洗浄水を含む)を供給する設備を有する</li> </ul>	<p>該当しない</p>
<p>9条</p>	<p>9条の規定のほか、次に定めるところに適合する</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○作業室又は作業管理区域(作業室及び廊下等から構成されていて、全体が同程度に清浄の維持ができるように管理される区域)は、無菌医薬品に係る製品の種類、剤型及び製造工程に応じ、清浄の程度を維持管理できる構造及び設備を有する</li> <li>○洗浄後の容器の乾燥作業又は滅菌作業を行う作業室は専用(洗浄後の容器が汚染されるおそれがない場合を除く)</li> <li>○作業室は次に定めるところに適合する             <ul style="list-style-type: none"> <li>イ. 洗浄後の容器の乾燥及び保管を適切に行うために必要な設備を有する</li> <li>ロ. 無菌医薬品に係る製品の種類に応じ、その製造に必要な滅菌装置を備えている</li> </ul> </li> <li>ハ. 無菌操作を行う区域は、フィルターにより処理された清浄な空気を供し、かつ、適切な差圧管理を行うために必要な構造設備を有する</li> </ul>	<p>該当しない</p>
<p>無菌医薬品の製造所の構造設備</p>	<p>23条</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ニ. 注射剤を製造する場合には、無菌性保証に影響を及ぼす接液部の配管等は、洗浄が容易で、かつ、滅菌が可能な設備である</li> <li>○薬剤の調製作業、充てん作業、又は製品の滅菌のために行う調製作業以降の作業(表示及び包装作業を除く)を行う作業室又は作業管理区域は、次に定めるところに適合するものである             <ul style="list-style-type: none"> <li>イ. 非無菌医薬品の作業所と区別されている</li> <li>ロ. 調製作業を行う作業室及び充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は専用</li> <li>ハ. 口の作業を行う職員の専用の更衣室を有する</li> </ul> </li> <li>○無菌医薬品に係る製品の製造に必要な蒸留水等を供給する設備は、異物又は微生物による蒸留水等の汚染を防止するために必要な構造である</li> </ul>	<p>無菌医薬品ではない</p>
<p>生物由来製品の製造所の構造設備</p>	<p>26条</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○生物学的製剤(ロットを構成しない血液製剤を除く)に係る製品の製造所の構造設備は、9条及び23条の規定のほか、次に定めるところに適合する             <ul style="list-style-type: none"> <li>イ. 作業所には、他から明確に区別された室において、次に掲げる設備を設ける(製品の種類、製造方法等により、当該製品の製造に必要がないと認められる設備を除く)                 <ul style="list-style-type: none"> <li>○微生物の貯蔵設備</li> <li>○製造又は試験検査に使用する動物で微生物接種後のものを管理する設備</li> <li>○製造又は試験検査に使用する動物を処理する設備                     <ul style="list-style-type: none"> <li>●微生物を培地等に移植する設備</li> <li>○微生物を培養する設備</li> <li>●培養した微生物の採取、不活化、殺菌等を行う設備</li> <li>●原液の希釈用液を調製する設備</li> <li>●原液の希釈、分注及び容器の閉そくを行う設備</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p>生物由来医薬品</p> <p>ロットを構成しない血液製剤に該当すると思われ該当しない</p>

	<p>○製造又は試験検査に使用した器具器械等について消毒を行う設備</p> <p>ロ. イの●印に掲げる設備を有する室並びに製品等及び資材の試験検査に必要な設備のうち無菌試験を行う設備を有する室は、次に定めるところに適合するもの</p> <p>○無菌室であること(当該作業室内に、製品の種類、製造方法等により支障なく無菌的操作を行うことができる機能を有する設備を設ける場合を除く)</p> <p>○上記の無菌室には、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入出入りできるような構造とし、かつ、その前室の出入口が屋外に直接面していない</p> <p>ハ. イに掲げるもののほか、次に掲げる設備を有する</p> <p>○製造又は試験検査に使用する動物の飼育管理に必要な設備</p> <p>○培地及びその希釈用液を調製する設備</p> <p>○製造又は試験検査に使用する器具器械、容器等についてあらかじめ洗浄及び滅菌を行う設備</p> <p>○動物の死体その他の汚物の適切な処理及び汚水の浄化を行う設備</p> <p>○ロットを構成しない血液製剤に係る製品の製造所の構造設備は、次に定めるところに適合する</p> <p>イ. 作業所のうち、血液成分の分離及び混合、薬液の注入及び排出並びに容器の閉そく作業を行う作業室は、血液製剤以外の製品の作業室と区別されている</p> <p>ロ. 作業室のうち、イに規定する作業を開放式操作によって行う作業室は、次に定めるところに適合するもの</p> <p>○作業室は専用である</p> <p>○作業室は無菌室であること、又は当該作業室内に適切に無菌操作を行うことができる機能を有する設備を設けている</p> <p>ハ. 作業所には、無菌室で作業を行う職員の専用の更衣設備を設ける</p> <p>○人の血液又は血漿を原料とする製品の製造を行う区域は、他の区域から明確に区別されており、かつ、当該製造を行うための専用の設備及び器具を有している(ウイルスを不活化又は除去する工程以降の製造工程を除く)</p>	<p>該当する</p> <p>医薬品全般事項</p>
<p>(続き) 生物由来製品の製造所の構造設備</p>	<p>26条</p>	
<p>製造管理</p>	<p>10条</p>	<p>製造管理</p>
	<p>○製造又は試験検査に使用する器具器械等について消毒を行う設備</p> <p>ロ. イの●印に掲げる設備を有する室並びに製品等及び資材の試験検査に必要な設備のうち無菌試験を行う設備を有する室は、次に定めるところに適合するもの</p> <p>○無菌室であること(当該作業室内に、製品の種類、製造方法等により支障なく無菌的操作を行うことができる機能を有する設備を設ける場合を除く)</p> <p>○上記の無菌室には、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入出入りできるような構造とし、かつ、その前室の出入口が屋外に直接面していない</p> <p>ハ. イに掲げるもののほか、次に掲げる設備を有する</p> <p>○製造又は試験検査に使用する動物の飼育管理に必要な設備</p> <p>○培地及びその希釈用液を調製する設備</p> <p>○製造又は試験検査に使用する器具器械、容器等についてあらかじめ洗浄及び滅菌を行う設備</p> <p>○動物の死体その他の汚物の適切な処理及び汚水の浄化を行う設備</p> <p>○ロットを構成しない血液製剤に係る製品の製造所の構造設備は、次に定めるところに適合する</p> <p>イ. 作業所のうち、血液成分の分離及び混合、薬液の注入及び排出並びに容器の閉そく作業を行う作業室は、血液製剤以外の製品の作業室と区別されている</p> <p>ロ. 作業室のうち、イに規定する作業を開放式操作によって行う作業室は、次に定めるところに適合するもの</p> <p>○作業室は専用である</p> <p>○作業室は無菌室であること、又は当該作業室内に適切に無菌操作を行うことができる機能を有する設備を設けている</p> <p>ハ. 作業所には、無菌室で作業を行う職員の専用の更衣設備を設ける</p> <p>○人の血液又は血漿を原料とする製品の製造を行う区域は、他の区域から明確に区別されており、かつ、当該製造を行うための専用の設備及び器具を有している(ウイルスを不活化又は除去する工程以降の製造工程を除く)</p> <p>製造部門は、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行う</p> <p>○製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項を記載した製造指図書を作成し、これを保管する</p> <p>○製造指図書に基づき製品を製造する</p> <p>○製品の製造に関する記録をロットごと(ロットを構成しない製品は製造番号ごと)に作成し、これを保管する</p> <p>○製品の資材についてはロットごとにそれが適正である旨を確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管する</p> <p>○製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管する</p> <p>○構造設備の洗浄を確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管する</p> <p>○職員の衛生管理を行うとともに、その記録を作成し、これを保管する</p> <p>○構造設備を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管する。また、計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管する</p> <p>製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録により製造管理が適切に行われていることを確認し、その結果を品質部門に対して文書により報告する</p> <p>○その他製造管理のために必要な業務</p>	<p>該当する</p> <p>医薬品全般事項</p>

	<p>無菌医薬品に係る製品を製造する場合には、製造部門は、第10条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行う</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○作業区域は、製造する無菌医薬品に係る製品の種類、剤型、特性、製造工程及び当該区域で行う作業内容等に応じて、清浄の程度等作業環境の管理の程度を適切に設定し、管理する</li> <li>○製品等及び資材は、製造する無菌医薬品に係る製品の種類、剤型、特性及び製造工程等に応じて、微生物等の数等必要な管理項目を適切に設定し、管理する</li> <li>○製造工程において、製品等及び資材の微生物等による汚染等を防止するために必要な措置を採る</li> <li>○製造する無菌医薬品に係る製品の種類、剤型、特性及び製造工程等に応じて、製品の無菌性を保証するために重要な工程等は、工程管理のために必要な管理値を適切に定め、管理する</li> <li>○製造用水は、その用途に応じ、所要の微生物学的項目及び物理化学的項目に係る管理値を適切に定め、管理する</li> <li>○次に定めるところにより、職員の衛生管理を行う             <ul style="list-style-type: none"> <li>○製造作業に従事する職員以外の者の作業所への立入りをできる限り制限する</li> <li>○動物組織原料の加工、微生物の培養等…(略)</li> <li>○現に作業が行われている清浄区域又は無菌区域への職員の立入りをできる限り制限する</li> </ul> </li> <li>○次に定めるところにより、清浄区域又は無菌区域で作業する職員の衛生管理を行う</li> <li>○製造作業に従事する職員が清浄区域又は無菌区域へ立入る際には、当該区域の管理の程度に応じて、更衣等を適切に行わせる</li> <li>○職員が製品等を微生物等により汚染するおそれのある健康状態(皮膚若しくは毛髪に風邪にかかっている場合、負傷している場合又は下痢若しくは原因不明の発熱等の症状を呈している場合を含む)にある場合には、申告を行わせる</li> </ul>	<p>無菌医薬品ではない</p>
<p>24条</p> <p>製造管理(無菌医薬品)</p>	<p>生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合には、製造部門は、第10条及び第24条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行う</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○製造工程において、製品等を不活化する場合は、製品等に含まれる微生物等を不活化し、若しくは除去する場合は、当該不活化又は除去が行われていない製品等による汚染を防止するために必要な措置を採る</li> <li>○製造工程において、発酵等の生物化学的な技術を用いる場合…(略)</li> <li>○製造工程において、カラムクロマトグラフ装置等を用いる場合は、微生物等による当該装置の汚染を防止するために必要な措置を採るとともに、必要に応じエンドキソシンの測定を行う</li> <li>○製造工程において、培養槽中に連続的に培地を供給し、…(略)</li> <li>○次に定めるところにより、職員の衛生管理を行う             <ul style="list-style-type: none"> <li>○製造作業に従事する職員以外の者の作業所への立入りをできる限り制限する</li> <li>○現に作業が行われている清浄区域又は無菌区域への職員の立入りをできる限り制限する</li> <li>○製造作業に従事する職員を、使用動物(その製造工程において現に使用されているものを除く)の管理に係る作業に従事させない</li> </ul> </li> <li>○次に定めるところにより、清浄区域又は無菌区域で作業する職員の衛生管理を行う</li> <li>○製造作業に従事する職員に、消毒された作業衣、作業用のほき物、作業帽及び作業マスクを着用させる</li> <li>○職員が製品等を微生物等により汚染するおそれのある疾病にかかっていることを確認するために、職員に対し、六月を超えない期間ごとに健康診断を行う</li> <li>○職員が製品等を微生物等により汚染するおそれのある健康状態にある場合においては、申告を行わせる</li> <li>○使用動物(製造に使用するものに限る)…(略)</li> <li>○微生物により汚染されたすべての物品(製造の過程において汚染されたものに限る。)及び使用動物の死体を、保健衛生上の支障が生ずるおそれのないよう処置する</li> </ul>	<p>該当する</p> <p>該当しない</p> <p>該当しない</p> <p>該当しない</p> <p>該当しない</p> <p>該当しない</p> <p>清浄区域、無菌区域なし</p> <p>動物なし</p> <p>清浄区域、無菌区域なし</p> <p>該当しない</p> <p>該当しない</p>
<p>27条</p> <p>製造管理(生物由来製品)</p>		

		該当しない
		該当しない
	<p>○製造に使用する微生物…(略)</p>	
	<p>○痘そう病原体等を取り扱う作業室…(略)</p>	
	<p>○生物由来医薬品に係る製品の製造に使用する生物由来原料は、当該生物由来原料が当該製品の製品標準書に照らして適切なものであることを確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管する</p>	
	<p>○生物由来医薬品に係る製品の製造に使用する生物由来原料は、厚生大臣の定めるところにより、記録しなければならぬとされている事項を30条第二号及び第三号に規定する期間自ら保管し、又は当該生物由来原料の原材料(製造工程において使用されるものを含む)の由来となるものを採る業者等(原材料採取業者等)との間で取決めを締結することにより、当該原材料採取業者等において適切に保管する</p>	
	<p>○10条第九号及び前二号の記録を、製造する生物由来医薬品等たる製品のロットごとに作成し、これを保管する</p>	
	<p>○細胞組織医薬品に係る製品を製造する場合、製造部門は、10条及び前項に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行う</p>	
	<p>○異なるドナー又はドナー動物から採取した細胞又は組織を取り扱う場合には、当該細胞又は組織の混同及び交叉汚染を防止するために必要な措置を採る</p>	該当しない?
	<p>○原料となる細胞又は組織について、受入れ時に、次に掲げる事項に関する記録により、当該製品の製品標準書に照らして適切なものであることを確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管する</p>	
	<p>イ. 当該細胞又は組織を採取した施設</p>	
	<p>ロ. 当該細胞又は組織を採取した年月日</p>	
	<p>ハ. 当該細胞又は組織が人に係るものである場合には、ドナースクリーニング(ドナー)について、問診、検査等による診断を行い、細胞組織医薬品に係る製品の原料となる細胞又は組織を有するかどうかを判定することを行う)のためのドナーの問診、検査等による診断の状況</p>	
	<p>ニ. 当該細胞又は組織が動物に係るものである場合には、ドナー動物の受入れの状況並びにドナースクリーニング(ドナー)動物について、試験検査及び飼育管理を行い、細胞組織医薬品に係る製品の原料となる細胞又は組織を提供するにつき十分な適格性を有するかどうかを判定することを行う)のためのドナー動物の試験検査及び飼育管理の状況</p>	
	<p>ホ. 当該細胞又は組織を採取する作業の経過</p>	
	<p>ヘ. イからホまでに掲げるもののほか、細胞組織医薬品に係る製品の品質の確保に関し必要な事項</p>	
	<p>○原料となる細胞又は組織をドナー動物から採取する場合は、採取の過程における微生物等による汚染を防止するために必要な措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管する</p>	
	<p>○職員が次のいずれかに該当する場合は、当該職員を清浄区域又は無菌区域における作業に従事させない</p>	
	<p>イ. 製品等を微生物等により汚染するおそれのある健康状態にある場合</p>	
	<p>ロ. 細胞又は組織の採取又は加工の直前に細胞又は組織を汚染するおそれのある微生物等を取り扱っている場合</p>	
	<p>○製品について、製品ごとに、出荷先施設名、出荷日及びロットを把握するとともに、その記録を作成し、これを保管する</p>	
	<p>○配送について、製品の品質の確保のために必要な措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管する</p>	
	<p>○ドナー動物の受入れ後の飼育管理に関する記録を作成し、これを保管する</p>	
	<p>○第二号、第三号、第五号及び第六号の記録を、ロット(第五号の記録にあっては、製品)ごとに作成し、これを保管する</p>	
	<p>○10条及び前二項に規定する生物由来医薬品に係る製品に係る記録を、製造に使用した生物由来原料に関する記録から当該生物由来原料を使用して製造された製品に関する記録までの一連のものを適切に確認できるように保管する</p>	

(続き)  
製造管理(生物由来製品)

27条

		医薬品全般事項
品質管理	11条	<p>品質部門は、手順書等に基づき、次に掲げる製品の品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行う</p> <p>○製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取するとともに、その記録を作成し、これを保管する</p> <p>○採取した検体について、ロットごと又は管理単位ごとに試験検査当該製造業者等の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用して自己の責任において行う試験検査であって、当該利用につき支障がないと認められるものを含むを行うとともに、その記録を作成し、これを保管する</p> <p>○ロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から当該製品の有効期間又は使用の期限に一年を加算した期間適切な保管条件の下で保管する(ロットを構成しない製品を除く)</p> <p>○試験検査に関する設備及び器具を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管する</p> <p>○試験検査の結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告する</p> <p>○その他品質管理のために必要な業務</p> <p>○輸入先国における製造管理及び品質管理の基準…(略)</p> <p>品質部門は、手順書等に基づき、製造部門から報告された製造管理に係る確認の結果をロットごとに確認する</p>
	品質管理(生物由来製品)	28条
		<p>ロットを構成しない製品のため該当しない</p> <p>該当しない</p> <p>特定生物由来製品と想定</p>

品質管理(生物由来製品)	28条	<p>細胞組織医薬品に係る製品を製造する場合、品質部門は、11条及び前項に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる細胞組織医薬品に係る製品の品質管理に係る業務を適切に行う</p> <p>○ドナー動物の受入れ時及び受入れ後の試験検査を行うことその他必要な業務を自ら行い、又は当該業務の内容に応じてあらかじめ指定した者に行わせる</p> <p>○前号に規定する業務の記録を作成し、これを保管する</p> <p>前三項に規定する生物由来医薬品に係る記録を、製造に使用した生物由来原料に関する記録から当該生物由来原料を使用して製造された製品に関する記録までの一連のものを適切に確認できるように保管する</p> <p>品質部門は、手順書等に基づき、製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、製品の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行う</p> <p>前項の業務を行う者は、当該業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する者である</p> <p>製造業者等は、第一項の業務を行う者が当該業務を行うに当たって、支障が生ずることがないようにする</p> <p>製造業者等は、第一項の決定が適正に行われるまで製造所から製品を出荷してはならない</p> <p>あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせる</p> <p>次に掲げる場合においてバリデーションを行う</p> <p>○当該製造所において新たに医薬品の製造を開始する場合</p> <p>○製造手順等に製品の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合</p> <p>○その他製品の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合</p> <p>バリデーションの計画及び結果を品質部門に対して文書により報告する</p> <p>バリデーションの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管する</p> <p>製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合、あらかじめ指定した者は、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行う</p> <p>○当該変更による製品の品質への影響を評価し、その評価の結果をもとに変更を行うことについて品質部門の承認を受けるとともに、その記録を作成し、これを保管する</p> <p>○前号の規定により品質部門の承認を受けて変更を行うときは、関連する文書の改訂、職員の教育訓練その他所要の措置を採る</p> <p>製造手順等からの逸脱が生じた場合、あらかじめ指定した者は、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行う</p> <p>○逸脱の内容を記録する</p> <p>○重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行う</p> <p>○逸脱による製品の品質への影響を評価し、所要の措置を採る</p> <p>○評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により報告する</p> <p>○報告された評価の結果及び措置について、品質部門の承認を受ける</p> <p>品質部門は、手順書等に基づき、前項第二号ハにより確認した記録を作成し、保管するとともに、同号ロの記録とともに、製造管理者に文書で適切に報告する</p>	特定生物由来製品と想定
製造所からの出荷	12条		
バリデーション	13条		
変更の管理	14条		
逸脱の管理	15条		

品質等に関する情報及び品質不良等の処理	<p>製品に係る品質等に関する情報(品質情報)を得たとき、その品質情報に係る事項が当該製造所に起因するものでないことが明らかかな場合を除き、あらかじめ指定した者は、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行う</p> <p>○当該品質情報に係る事項の原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を採る</p> <p>○当該品質情報の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により速やかに報告する</p> <p>○前号の報告により、品質部門の確認を受ける</p> <p>前項第三号の確認により品質不良又はそのおそれが判明した場合、品質部門は、手順書等に基づき、当該事項を製造管理者に文書で報告する</p>	16条	
回収処理	<p>製品の品質等に関する理由により回収が行われるとき、あらかじめ指定した者は、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行う</p> <p>○回収した製品を保管する場合は、その製品を区分して一定期間保管した後、適切に処理する</p> <p>○回収の内容を記載した回収処理記録を作成し、保管するとともに、品質部門及び製造管理者に文書で報告する(当該回収に至った理由が当該製造所に起因するものでないことが明らかかな場合を除く)</p> <p>あらかじめ指定した者は、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行う</p> <p>○当該製造所における製品の製造管理及び品質管理について定期的に自己点検を行う</p> <p>○自己点検の結果を製造管理者に文書で報告する</p> <p>○自己点検の結果の記録を作成し、保管する</p>	17条	
自己点検	<p>自己点検の結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合は、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管する</p> <p>あらかじめ指定した者は、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行う</p> <p>○製造・品質管理業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施する</p> <p>○教育訓練の実施状況を製造管理者に文書で報告する</p> <p>○教育訓練の実施の記録を作成し、保管する</p>	18条	
教育訓練	<p>無菌医薬品に係る製品を製造する場合においては、あらかじめ指定した者に、第十九条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない</p> <p>○製造又は試験検査に従事する職員に対して、無菌医薬品に係る製品の製造のために必要な衛生管理、微生物学その他の必要な教育訓練を実施する</p> <p>○清浄区域及び無菌区域等での作業に従事する職員に対して、微生物等による汚染を防止するために必要な措置に関する教育訓練を実施する</p>	19条	無菌医薬品でないため該当しない
教育訓練(無菌医薬品)	<p>生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合には、あらかじめ指定した者には、第十九条及び第二十五条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない</p> <p>○生物由来医薬品等の製造又は試験検査に従事する職員に対して、微生物学、医学及び獣医学等に関する教育訓練を実施する</p> <p>○無菌区域及び病原性を持つ微生物を取り扱う区域等での作業に従事する職員に対して、微生物等による汚染を防止するために必要な措置に関する教育訓練を実施する</p>	25条	生物由来医薬品
教育訓練(生物由来製品)		29条	該当しない

文書及び記録の管理	<p>20条</p> <p>あらかじめ指定した者は、この省令に規定する文書及び記録について、手順書等に基づき、次に掲げる事項を行う</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 文書を作成し、又は改訂する場合は、手順書等に基づき、承認、配付、保管等を行う</li> <li>○ 手順書等を作成し、又は改訂するときは、当該手順書等にその日付を記載するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保管する</li> <li>○ この省令に規定する文書及び記録を、作成の日(手順書等については使用しなくなった日から五年間)ただし、当該記録等に係る製品の有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合は、教育訓練に係る記録を除き、その有効期間に一年を加算した期間)保管する</li> </ul> <p>生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合は、20条第三号の規定にかかわらず、この省令に規定する文書及び記録を、作成の日から次の各号に掲げる期間(ただし、教育訓練に係る記録にあっては五年間)保管する</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 生物由来医薬品及び細胞組織医薬品(生物由来・細胞組織医薬品)以外の製品にあっては、五年間(ただし、当該医薬品の有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合は、その有効期間に一年を加算した期間)</li> <li>○ 特定生物由来医薬品又は人の血液を原材料として製造される生物由来医薬品に係る製品にあっては、その有効期間に三十年を加算した期間</li> <li>○ 生物由来・細胞組織医薬品に係る製品(前号に掲げるものを除く。)にあっては、その有効期間に十年を加算した期間</li> </ul>
文書及び記録の管理(生物由来製品)	<p>30条</p> <p>生物由来医薬品</p>



厚生労働科学研究補助金 再生医療等研究事業  
総合研究報告書

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究  
研究課題 成人における臍帯血移植の固形腫瘍への適応拡大に関する研究

分担研究者 坂巻 壽 都立駒込病院血液内科部長

研究要旨

固形腫瘍に対する臍帯血移植の適応拡大を検討するために、現在まで本邦で施行された固形腫瘍に対する同種移植に関する全国調査を平成 18 年 2 月に実施した。また、固形腫瘍に対する同種移植の治療成績を解析し問題点を検討したうえで、固形腫瘍に対する臍帯血移植の安全性および有効性を評価することを目的とした臨床第 I 相試験を計画した（平成 18 年度から 19 年度）。

A. 研究目的

固形腫瘍に対する臍帯血移植の適応拡大を検討するために、現在まで本邦で施行された固形腫瘍に対する同種移植の実態を把握する。また、固形腫瘍に対する同種移植の治療成績を解析し、問題点を検討する。その解析をふまえて、固形腫瘍に対する臍帯血移植の安全性および有効性を評価することを目的とし臨床第 I 相試験を計画、実施する。

B. 研究方法

1. 固形腫瘍に対する同種移植に関する

全国調査(平成 18 年 2 月)

全国の同種移植を施行している主な施設に調査協力を依頼し、以下の調査項目についてアンケート調査を実施した。

a.患者背景：がん腫、病期、転移臓器、前治療

b.移植方法：ドナー、幹細胞ソース、前処置、GVHD予防

2. 固形腫瘍に対する臍帯血移植の臨床第 I 相試験

固形腫瘍に対する同種移植に関する全国調査の結果をふまえて、プロトコルを作成し、安全性および有効性を評価することを目的とし臨床第 I 相試験を計画、実施する。

倫理面への配慮

固形腫瘍に対する同種移植に関する全国調査の実施にあたっては、まず駒込病院倫理委員会の承認を得たうえで施行している。アンケート調査にあたっては、個人情報特定されないよう厳格な配慮をおこない、その情報管理は厳密に取り扱うものとした。また、各施設において必要に応じ倫理委員会の承認を得るものとした。固形腫瘍に対する臍帯血移植の臨床第 I 相試験の実施に当たっては、プロトコルを各施設倫理委員会で承認を得たうえでこれを施行することとしている。平成 18 年度はプロトコルワーキンググループで検討を行いプロトコルの作成を行った。

C. 研究結果

1. 全国 439 施設にアンケート調査依頼をし、このうち 236 施設より回答を得た。成人固形腫瘍の同種移植実績があるのは 43 施設 50 診療科で、移植症例数は合計 174 例だった。施設毎の移植実績は 50 例以上が 1 施設、10-19 例が 3 施設、7 例 2 施設、4 例 3 施設、3 例 5 施設、2 例 8 施設、1 例 28 施設だった。移植細胞ソースは骨髄 16 例 (10.7%)、末梢血 130 例 (86.7%)、臍帯血 4 例 (2.7%) だった。固形腫瘍の種類の内訳は腎がん 49 例、膵がん 19 例、乳がん、横紋筋肉腫、

Ewing 肉腫各 9 例、胚細胞腫 8 例、大腸がん、肺がん各 5 例、胃がん 4 例、神経鞘腫、胆管がん各 2 例、卵巣がん、骨肉腫、胆嚢がん各 1 例だった。

2. 固形腫瘍に対する臍帯血移植の臨床第 I 相試験のプロトコールを作成した。対象は標準的治療が無効となった年齢 20 歳以上 55 歳未満、PS0-1、組織学的確定診断の得られた固形腫瘍患者である。主要評価項目は、移植後 100 日の生存率で、副次的評価項目は生着率、GVHD 発症率、前処置毒性、キメリズム解析、抗腫瘍効果 (GVT 効果) である。移植前処置は  
fludarabine 25mg/m<sup>2</sup> day-7-day-3  
melphalan 40mg/m<sup>2</sup> day-2, -1  
TBI 4 Gy day-1  
臍帯血移植 day 0  
cyclosporine 3mg/kg day-1-  
methotrexate 10mg/m<sup>2</sup> day 1  
7mg/m<sup>2</sup> SDday3,6  
である。目標症例数は 26 例で登録期間は 2 年の計画である。

#### D. 考察

これまで本邦における成人固形腫瘍に対する同種移植の全国的な実態調査は行われておらず、本研究によって初めて本邦における 174 例の同種移植実績が明らかになった。対象のがん腫は腎がん、膵がんが多いが、腎がんはミニ移植の有効性が報告されて以降多く試みられたこと、膵がんは難治がんであり、移植治療研究の対象疾患になったことが背景にあると思われる。本研究で計画している固形腫瘍に対する臍帯血移植の臨床第 I 相試験においては、これらのがん腫が対象となる可能性が高い。

都立駒込病院においては、平成 13 年 3 月倫理委員会の承認を得て、固形腫瘍に対する骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植の臨床第 II 相試験を施行し、安全性と有効性の検討をしてきた。現在までに難治性消化器がん 11 例に実施した。内訳は膵がん 6 例、胃がん 2 例、大腸がん 1 例、胆のうがん 1 例、胆管がん 1 例だった。このうち、

腫瘍マーカーの低下が 6 例で、明らかな腫瘍縮小が 2 例で確認され、同種免疫反応による Graft versus tumor (GVT)effect と判断された。移植後生存期間は 52-568 日、中央値 155.5 日であり、全身状態が良く、比較的若い、腫瘍量の少ない患者であれば、標準的化学療法が無効となった状況においても、GVT 効果による抗腫瘍効果が期待できることが示された。一方で gradeII 以上の急性 GVHD が 50%で認められ、移植関連合併症への対処が重要であり、また、慢性 GVHD にともなう QOL の低下をいかに管理するかという移植補助療法の重要性が認識されている。

また、固形腫瘍患者は比較的高齢であり、同胞と HLA が一致しない例、あるいは一致しても提供に至らない例も多く、同種移植に必要なドナーの確保が困難という現実の壁がある。このドナーの問題に関しては、臍帯血移植を行うことによって大きな進展が期待されている。

#### E. 結論

平成 19 年度は本研究の固形腫瘍に対する臍帯血移植の臨床第 I 相試験の研究計画書を作成し、施設倫理委員会に提出した。研究実施の倫理的妥当性についての審議結果を得たのちに、実施の計画である。

固形腫瘍に対する臍帯血移植は、化学療法無効の難治性固形腫瘍に対する新たな治療戦略として期待されている。

臨床試験において、その安全性と有効性を科学的に示すことが重要である。

厚生労働科学研究費補助金 再生医療等研究事業

総合研究報告書

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究

研究課題 臍帯血の品質管理に関する研究

分担研究者 高梨美乃子 東京都赤十字血液センター製剤部長

研究要旨

本邦には 11 の臍帯血バンクがあり、15 カ所の調製保存施設にて活動している。臍帯血の品質の指標となる検査についての手技の統一は未だ部分的である。各施設における再現性試験により手技の安定性を確認し、凍結前検体および凍結検体を配布して多施設比較試験を計 5 回行った。3 年間に部分的ながら手技の統一が進み、同一機種による白血球数、死細胞除去 gating を入れた標準法による CD34+細胞数について施設間差は期待される範囲内であった。コロニー形成数は 30-40% も変動した。無菌検査の検査感度検討を行いつつある。また抗 HLA 抗体の移植結果に及ぼす意義について 5 バンクの協力を得て解析した。

A. 研究目的

「臍帯血の品質」についての共通認識をもち、その為の検査について手技の統一を図る。また多施設比較試験を行い、臍帯血バンクのデータに対する信頼を得るとともに、臍帯血の造血細胞関連検査についてある程度の基準を提案する。臍帯血移植の安全性向上の為にレシピエント抗 HLA 抗体と移植結果について後方視的検討を行いその意義を明らかにする。

B. 研究方法

(1) 再現性試験：各施設とも同一機種の自動血球算定装置が導入されたのを契機として、凍結前、等結語の夫々 2 検体について再現性

試験を行った (2006 年 11 月)。

(2) 多施設比較試験：同一臍帯血検体を各調製保存施設へ送付し、白血球数、有核赤血球率、生細胞率、CD34+細胞数、およびコロニー形成細胞数 (CFU 数) を算定した。(2005 年 2 月、10 月、11 月、2006 年 12 月、2007 年 8 月)

(3) 造血細胞関連検査の臍帯血基準値の提案：一定の有核細胞数に対する造血細胞関連検査データを検証した。

(4) 無菌検査の評価：臍帯血最終産物の容量が小さい為、検査感度を補完する手順を検討した。引き続き各バンクでの手技を調査した所、検体種類、容量、培地種類、温度、培養期間等、多岐にわたる事が判明した。3 カ年

の最後に国立感染症研究所より標準菌を供与頂き、検体種類と容量を振って数種類の無菌検査の方法を比較検討している。

(5) レシピエント抗 HLA 抗体が移植結果に及ぼす影響：臍帯血バンクにて保管している患者血漿を用いて後方視的検討を行った。抗 HLA class I および class II 抗体を間接蛍光抗体法にて測定し、その特異性と臍帯血 HLA 抗原との交差反応性までを判定し移植結果を解析した。

### C. 研究結果

(1) 再現性試験：各バンク調製保存施設に同一機種自動血球算定装置を整備する事ができたのを契機に 2006 年に行った。2 検体を凍結前後に 5 回ずつ測定したが、各測定項目の検体毎 CV 値が期待される範囲内であり、技術的に安定している事が推察された。

CV(%)	凍結前検体	凍結後検体
白血球数	2.2	2.7
有核赤血球率	22.3	53.7
生細胞率	1.1	2.9
CD34+細胞数	9.6	11.4
総 CFU	15.6	12.4
CFU-GM	21.4	17.9

(2) 多施設比較試験：まず凍結前検体を用いて 3 回行った。凍結検体を用いる多施設検討では当初北米施設と同じ検討プログラムに参加したが、細胞生存率が悪くコロニー形成を認めない施設が多かったため、本邦の臍帯血バンク独自の検討として 2 回の凍結検体配布

を行った。コロニー用培地は以前より統一されていたが、この間に自動血球測定装置の統一と CD34+細胞測定の無洗浄/死細胞除去の周知がされた。有核細胞数は約 10%の誤差、CD34+数測定はほぼ 15%の誤差を含むもののほぼ安定していると考えられた。コロニーアッセイは約 30-40%の相違を認めた。生細胞率は方法の統一が課題である。

(3) 臍帯血の造血細胞関連検査の基準：各施設の測定方法が揃いつつあった直近 2 回の多施設比較試験の平均値は、有核細胞数 1000 に対して、CD34+数：総 CFU: CFU-GM が 4.1 : 2.0 : 1.0 および 2.0 : 1.1 : 0.6 であった。

東京都赤十字血液センターにおける 1400 件以上の保存臍帯血について、凍結前の有核細胞数、CD34+数、総 CFU, CFU-GM の比は凡そ 1000-2000 : 4-5 : 2 : 1 であり、分娩週数が短い程凍結 CD34+細胞数、CFU 数が有意に多かった。一定の有核細胞数に対しての CD34+細胞、総 CFU、CFU-GM の下限値を提案し、多施設の意見を集積すべきであろう。

(4) 無菌検査の評価：各施設とも、培地、検体種類、接種容量、培養温度と期間が様々である。代表的な 4 方法を評価する為、3 施設にて BSL2 設定を行い国立感染症研究所の協力により標準菌を配布した。規定量を臍帯血に接種し検出感度評価を行っている。

(5) 抗 HLA 抗体の生着に及ぼす影響：東京都赤十字血液センター臍帯血バンクに加えて北海道、東海大学、兵庫、京阪および福岡県にて保管した移植患者血清を用いてレシピエント抗 HLA class I または class II 抗体の有無とその特異性を判定した。血液腫瘍性疾患の初