

いずれも病期が画像診断分類上ステージ3とこれまでに有効な治療方法が確立されていない病期を対象にしている。この難治性骨壊死疾患を対象にした臨床試験計画を、2006年9月1日から施行された「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」を遵守して構築した。京都大学大学院医学研究科・医学部および医学部附属病院医の倫理委員会の承認を受け、厚生科学審議会での審査を経て、国内初の「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に沿った臨床試験として京都大学医学部附属病院において2007年11月8日より実施している。本稿では先行している「大腿骨頭無腐性壊死症」の症例10例（予定症例数：10例）の移植手術後1年の中間解析結果をもとに、細胞調製の安全性に関わる試験経過を述べる。

臨床試験の概要（図1）

試験登録後、細胞培養用の血清調製のために全血採血（400mL）を1週間以上の間隔をおいて2回実施する。次に附属病院デイ・サージェリー診療部（DSU）において腸骨より骨髓液を100mL採取し、附属病院内の細胞調製施設である分子細胞治療センター（Center for Cell and Molecular Therapy：CCMT）に搬送し、骨髓液から間葉系幹細胞を分離し、自己血清を用いて1～2週間の体外培養を行う。このCCMT内で間葉系幹細胞を目的の細胞数まで増殖し、一旦凍結する。手術日を確定させ、手術日より4日前に再

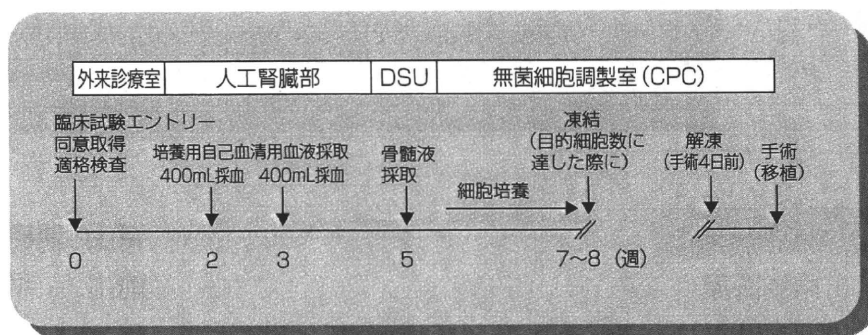


図1 臨床試験のスケジュール概要

度凍結して移植に向けて調製する（図1）。本臨床試験では手術と間葉系幹細胞の移植が同時に行われるため、手術当日に移植細胞の品質の最終確認を行い、出荷判定の後に移植を実施する。大腿骨頭内の骨壊死部を搔爬した後に人工骨（beta-tricalcium phosphate）と間葉系幹細胞を移植し、さらに腸骨よりの血管柄付骨移植を併用し、血行を再建する。

本臨床試験における細胞調製工程では製造管理責任者と品質管理責任者を個別におき、それぞれで細胞の品質評価を細胞調製の各段階で実施し、最後に品質管理責任者が出荷の可否を決定する。

細胞調製工程

はじめに製造管理の視点から細胞調製の工程を解説する。

1. 血清の調製

細胞培養に使用する自己血清の調製を2回行う。採血当日ヘモグロビン

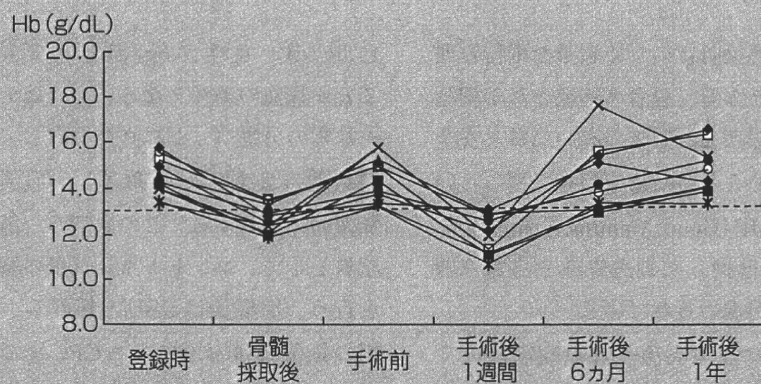
（Hemoglobin：Hb）濃度を測定し、基準値内であることを確認後、肘静脈より400mLの採血を行う。採取した血液はCCMT内にて23℃で約18時間振盪して十分に凝固させる。大型遠心分離機で採血バッグのまま3,600回転、20℃、6分間遠心分離を行う。上清を回収し、再び3,000回転、20℃、10分間遠心分離を行う。血清を採取分注後、-30℃で保存する。計2回の血清分離で採取できた血清は386.9±13.6mLであり細胞培養で使用するのに十分な量であった（表1）。1回目より2回目の採取量が多い理由は、血色素量の低下を反映しているものと考えられる（図2）。

2. 骨髓液および細胞の調製

DSUにおいて全身麻酔下に腸骨より骨髓液を100mL採取しCCMT内へ搬送後、細胞調製室で間葉系幹細胞の分離を行う。我々はFicollに代表される蔗糖密度勾配遠心媒体を用いずにCatersonらが報告した簡便な間葉系幹細胞分離法¹⁾を若干改変して行って

症例	血清採取量 (mL)		
	1回目	2回目	Total
A	180	203	383
B	187	200	387
C	175	192	367
D	192	203	395
E	195	200	395
F	193	220	413
G	190	201	391
H	192	200	392
I	191	182	373
J	177	196	373
平均	187.2 ± 7.2	199.7 ± 9.6	386.9 ± 13.6

表1 調製した自己血清量



点線は基準値を示す。

図2 Hb 値の推移

いる。はじめに骨髄液に等量の培地を加え、250g、20℃、5分間遠心分離を行う。最上層の脂肪成分を除去し、上清および血球成分との境界面にあるバッフィーコートを回収する。この操作を2回繰り返し、間葉系幹細胞を

含む核細胞懸濁液とする。採取できた有核細胞数は $0.98 \sim 2.31 \times 10^6$ ($1.79 \pm 0.51 \times 10^6$)と個体差が大きかった(表2)。培養皿に $1.35 \times 10^5/\text{cm}^2$ 以上の濃度で播種し10%自己血清を含むglutamax添加 α MEM培地(Invitrogen社)

を用いて培養を行う。同時に細胞数計測用にグリッド入り60mm培養皿に同濃度で播種し同様な培養を行う。経時的に細胞数計測用培養皿の細胞数を計測することで、本培養の細胞数を概算し、目的の細胞数に達したと判断した後、動物由来およびヒト由来原料不含の細胞解離剤TrypLE Select (Invitrogen社)を使用して、細胞を剥離・回収し、細胞凍結保護液(アルブミン加CP-1, 極東製薬)を用いてプログラムフリーザーで凍結する。凍結までの培養に要した日数は 9.6 ± 2.3 日であったが、1例のみ16日間要した症例があった(表2; 症例C)。しかし、解凍後の増殖は他の症例との違いはなかった。

手術4日前に大腿骨頭内の骨壊死部の体積に応じた細胞数を解凍する。解凍時の生存率は $93.6 \pm 3.7\%$ と良好であった(表2)。手術当日にTrypLE Selectで剥離・回収後、適量の自己血清に懸濁した状態で手術室に搬送する。

品質管理工程

次に品質管理の視点から細胞調製について解説を行う。

1. 細胞培養工程における品質管理

一般的に無菌医薬品を製造するためには、最終滅菌法あるいは無菌操作法が用いられるが、患者に移植される組織や細胞の培養工程では加熱滅菌やフィルターでの濾過滅菌は行うことが

症例	骨髓液 100mL 当りの有核細胞 数($\times 10^6$)	培養日数 (日)	凍結時総細胞数 $\times 10^7$	凍結日数 (日)	解凍細胞数 $\times 10^7$	解凍時生存率 %	出荷時総細胞数 $\times 10^7$	出荷時生存率 %
A	2.28	8	11.94	18	10.00	92.6	22.19	92
B	1.54	9	6.38	24	5.00	89.5	6.66	97.3
C	0.95	16	6.56	17	5.00	97.2	11.10	96
D	1.47	9	14.38	17	6.00	87.7	9.18	99.5
E	2.31	9	14.00	32	7.50	95.5	13.20	98
F	2.06	10	6.75	9	5.00	97.1	16.00	96
G	1.08	9	7.00	10	5.00	96.5	12.30	97.6
H	2.25	9	9.88	18	5.00	93	9.45	98
I	2.18	9	16.13	31	8.00	97.3	16.00	100
J	1.77	8	16.56	18	5.00	89.2	15.45	97
平均	1.79 ± 0.51	9.6 ± 2.3	10.96 ± 4.15	19.4 ± 7.66	6.15 ± 1.76	93.6 ± 3.7	13.15 ± 4.47	97.1 ± 2.2

表2 調製細胞数

できない。また、薬剤による消毒だけでは十分な効果が期待できず、移植の際に薬剤の残留も問題となる。したがって、患者に移植する細胞や組織の無菌性を保つためには、徹底した無菌操作法で培養工程を実施する必要がある。また、無菌性を検証する方法として無菌試験があるが、製造物の一部分を抜き取って検査を行うため、無菌性の保証については限界がある。移植される細胞や組織の品質をより高いレベルで保証し安全性を担保するには、培養工程を終えた最終段階の細胞だけを対象にして行う品質検査だけでは不十分であり、原料となる細胞などの受け入れの際や、培養中の細胞についても、必要な品質検査を繰り返し実施する必要がある。さらに、培養工程が行われるCPCの内部環境については、培養

細胞の感染防止のため厳重な維持管理が必須となる。患者へ移植される細胞には、医薬品と同等の高い品質と安全性が求められるため、培養工程においてはGMP (Good Manufacturing Practice) に準拠した製造管理や品質管理の実施が求められている。

大学などで実施される臨床研究では、主に治験薬GMP²⁾³⁾などに準拠した運用基準や施設基準が求められているが、厚生労働省の承認を得て市場に出る際には薬事法によって運用が規制されることになる。

本臨床試験においては、患者自身の血清や骨髓液を原材料として用いている。血液の採取は人工腎臓部で行われ、通常の自己血貯血の採取と同じ手順で1回に全血400mLの採取を行う。この際に採血直前の血中Hb値が男性

11.0g/dL、女性10.0g/dL以上であることが採血の条件となる。血液はテルモ社製の分離バッグに直接採取し、無菌状態のままCPCへ搬送し、血清を無菌的に分離する。この血清の一部を試料として、エンドトキシン量の測定を行う。骨髓液はDSUで採取し、専用の無菌搬送容器に入れCPCまで無菌的に搬送し、血清添加培地を用いて培養を行い、培地交換作業後に回収された培養液について、エンドトキシン量の測定および無菌試験を実施する(表3)。

2. 出荷判定

CPCで培養された間葉系幹細胞の出荷判定項目と、その判定基準は下記の通りである。出荷判定は製造管理責任者と品質管理責任者で行い、最終的

検査項目	実施時期(対象)						
	患者血清 1	患者血清 2	骨髄液	培地交換時	細胞凍結時	細胞解凍時	出荷時
細胞数測定			○		○		○
エンドトキシン	○	○		○	○	○	○
一般細菌				○	○	▼	▼
真菌				○	○	▼	▼
マイコプラズマ				○	○	▼	▼
グラム染色							○

▼：検査結果の判定は出荷後となる

表3 品質管理項目と実施時期(対象)

に品質管理責任者が出荷許可を行う。

- 生細胞数： 5×10^7 個以上
- エンドトキシン量： < 0.0078 EU/mL
- グラム染色：陰性

また、出荷時には最終の培養液の一部を試料として無菌試験（一般細菌、真菌、マイコプラズマなど）を行う。しかし、無菌試験は培養を伴う検査であるため、試験の結果判定は細胞を患者へ移植した後になる。したがって、出荷時の無菌試験は出荷判定項目に含まれていないが、原材料の受入時や細胞培養中にサンプリングした試料を使って行われた無菌試験の結果が、出荷までに得られているものについては、それらのデータも考慮し出荷の可否を決定する。移植後、出荷時の無菌試験の結果で異常が認められた場合には、速やかに患者に対して処置を行う必要がある。

表3に品質管理の検査項目とその実施時期(対象)を示す。2008年2月22日から2009年6月19日までに出荷さ

れた10例の培養細胞については、すべての品質検査において判定基準を満たしており、いずれも移植に十分な高い品質と安全性が確認された。

また幹細胞において懸念される癌化に対して、免疫不全マウスへの皮下移植、染色体検査、p16遺伝子のメチル化否定試験を実施した。いずれも腫瘍形成、染色体異常(1例を除く。詳細後述)、メチル化異常は認めず、癌化を疑うことはない結果であったが、これらの検査は、いずれも移植が終了してからしか結果が明らかにならないことから、特異度、感度を含め、迅速な検査法の開発が必要であると考えられた。

臨床試験で生じた有害事象

我々は臨床試験の工程で生じた有害事象を軽微なものに至るまですべて京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部に報告し、データ管理を行

い、重篤な有害事象については独立モニタリング委員会に報告し、勧告を得ている。

血液検査所見で高頻度に認められた有害事象はHb値低下、ヘマトクリット(Hematocrit：Ht)値低下、C反応蛋白(C-reactive protein：CRP)値上昇、白血球数上昇、クレアチンキナーゼ(creatin kinase：CK)値上昇である。HbおよびHt値の低下は培養用血清調製のための血液採取、骨髄液採取、および手術時の出血によるものであり、CRP、白血球、CKの上昇は手術侵襲によるものと考えられた。HbおよびHt値の推移を図2および図3に示した。2回の採血(合計800mL)および骨髄液採取(100mL)後に生じたHb値、Ht値の低下は手術前には回復しており、手術準備に支障はなかった(図2、図3)。また手術中あるいは手術後に生じた出血によるHb値およびHt値の低下は1例(図2■印)を除いて移植手術後6ヵ月で基準値まで回復

し、この1例においても移植手術後1年で回復していた(図2, 図3)。

また発熱などのバイタルサインの変化、自覚症状としての創部痛、創周辺のしびれは手術侵襲によるものであり、便秘、腰痛、創周辺のかゆみは手術後安静によるもので手術後早期に改善している。

3例において特異的な有害事象が発生した。

1例目は骨髓液中の細胞に染色体異常が検出された症例である。この症例は本臨床試験の10年前に慢性骨髄性白血病のため骨髓移植を受けており、血液内科専門医を受診し精査の結果、白血病の再発などを疑う所見は認められず、白血病治療の際の骨髓移植前後に生じた染色体異常である可能性が示唆された。したがって、この染色体異常は細胞調製により生じたものではないと判断した。独立モニタリング委員会からは染色体検査結果が移植後の後追いであることから迅速な検査が必要であること、既往歴として化学療法を受けており染色体異常を有する可能性のある患者を試験対象から除外することなどが勧告された。

2例目は移植手術後1年で対側の膝関節に疼痛が発生し、精査の結果、円板状半月板の断裂と診断された症例である。入院および手術(半月板縫合術)を伴う有害事象であったことから、重篤な有害事象(serious adverse event: SAE)として報告したが、円板状半月板は先天的、発育的に生じる半月板の一形態であり、半月板障害になる危険

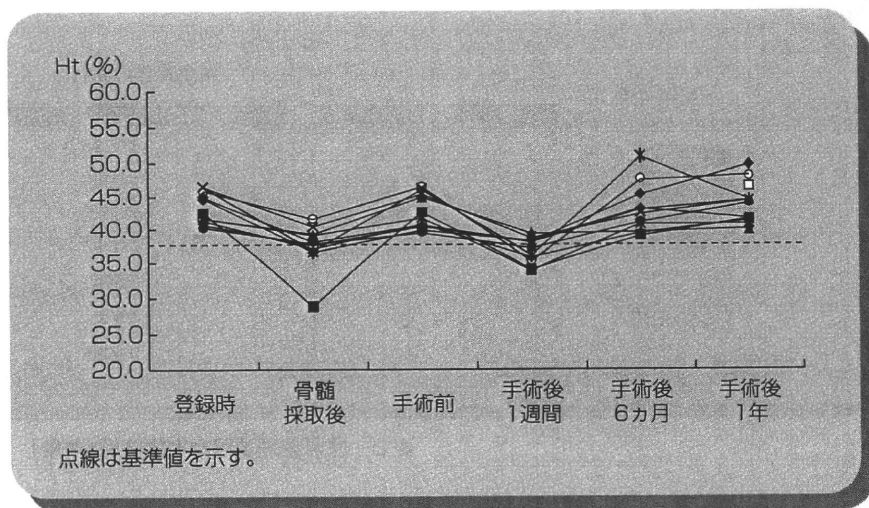


図3 Ht 値の推移

率が高いこと(オッズ比4.938)、移植手術との因果関係(移植した間葉系幹細胞が体循環を経て反対側の膝関節に蓄積し、半月板障害を引き起こしたなど)は想定しにくいことより、細胞調製、細胞移植と関連性の低い有害事象と判断した。本症例は独立モニタリング委員会からは手術後の免荷の半月板障害に対する影響を検討すること、移植手術前に円板状半月板を有する患者を今後研究対象から除くことが勧告された。

3例目の有害事象は移植手術6ヵ月後に大幅な体重減少(-14.1kg)を生じた症例である。この症例は残業時間超過などの職場環境変化による原因が明らかであることと血液検査などの異常が認められないことを第三者であるクリニカルコーディネーターおよび探索医療センター検証部と確認を行い、本臨床試験との因果関係はないと判断

した。

以上のことから細胞調製との因果関係のある重篤な有害事象は発生せず、細胞調製を安全に遂行できたと考えている。

おわりに

臨床試験を遂行するにあたって、我々は以下の項目を、段階を追って確認することが必要であると考えている。

- ①臨床試験に用いられる新規の手法や工程自体の安全性の確認
- ②新規の手法、工程を用いることによる臨床試験全体の有効性と安全性の確認
- ③臨床試験の成績の、従来の治療法に対する優位性の確認

本稿では臨床試験「大腿骨頭無腐性壊死患者に対する自己骨髄間葉系幹細

胞を用いた骨再生治療」における①に相当する細胞調製過程に関する安全性の確認に関して述べた。②に相当する試験全体の安全性、有効性(第I-II相試験)については最終症例の移植手術後2年における最終効果判定が終了(平成23年5月末予定)した時点で解析し、判定を行う。③については本臨床試験結果の考察、さらには多施設での検討が必要である。これらの項目を1つ1つ慎重に検証していくことが、臨床試験から医療へと進めていくために重要な行程であると考えている。

謝辞

臨床試験を遂行するにおいて、多大なる協力をいただいた探索医療センターをはじめとする医学部附属病院の関連部署の方々、および独立モニタリング委員会の委員の方々に深謝する。本臨床試験は京都大学医学部附属病院負担患者経費、厚生労働省科学研究費、文部科学省科学研究費、文部科学省橋渡し研究支援プログラム、および新エネルギー産業技術研究開発機構プロジェクトからの助成により実施された。

●文献

- 1) Catterson EJ, Nesti LJ, Danielson KG, et al: Human marrow-derived mesenchymal progenitor cells: isolation, culture expansion, and analysis of differentiation. *Mol Biotechnol* 20: 245-256, 2002
- 2) 治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準(治験薬GMP)について(平成20年7月9日 薬食発第0709002号)
- 3) 薬局等構造設備規則(平成17年6月1日 厚生労働省令第101号)
- 4) 間葉系幹細胞p16遺伝子メチル化の解析方法 標準報告書 発行手続き中

管理運営

細胞プロセッシングセンター(CPC)における臨床検査技師の役割

—細胞治療の臨床応用に向けて

 かない やすみ
 笠井 泰成*

 * 京都大学医学部附属病院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

はじめに

細胞治療とは、再生医療や遺伝子治療、細胞免疫療法などヒト由来の細胞や組織を利用して行われる治療方法の総称であり、細胞プロセッシングセンター(cell processing center, CPC)は、その細胞治療を実施する際に患者へ移植される細胞や組織の調製や加工を行うための専用の施設である(図)。また、臓器から特定の機能を有する組織の分離作業や、細胞培養や遺伝子導入などさまざまな工程を「細胞プロセッシング」と呼んでいる。

細胞治療を目的として患者へ移植される細胞や組織は、その安全性を担保し高品質を保証するため、医薬品などと同じレベルでの製造管理や品質管理が要求される。そのため、細胞プロセッシングには製造管理や品質管理が厳密に行える環境が整ったCPCが不可欠となる。

わが国でも、さまざまな細胞やiPS細胞を利用した細胞治療の基礎研究が盛んに進められており、既に医療用具として承認を受けた再生医療製品もある。しかし、基礎研究の成果を速やかに臨

床応用するためには、関連する法令の改訂やインフラストラクチャーの整備、そしてCPCの管理や細胞プロセッシングを行える人材の育成など多くの課題が山積している。なかでも人材の育成は喫緊の課題である。現時点ではCPCの管理や細胞プロセッシングに国家資格は必要ではない。しかし、製造管理や品質管理といった事項には種々の検査手技と検査理論に関する知識が必須であり、臨床検査技師はそのプロトタイプ的人材として最短距離に位置するのではないかと考えられる。本稿ではCPCにおける臨床検査技師の役割と今後の課題について述べる。なお、細胞プロセッシングに携わる人員としては、臨床検査技師のほか、当然、薬剤師、農学部、理学部などの出身者も含まれるが、筆者は京大病院に勤務する臨床検査技師であり、本誌の読者層も考慮し、臨床検査技師にスタンスを置いた記載になっていることをお許し願いたい。

細胞治療と規制

医薬品などの安全性を担保するために、その開発や製造における管理方法は薬事法や関連する省令などによって厳密に規制されている。しかし、盛んに開発が進められている細胞治療においては、その安全性や品質評価に関する基準が十分に整備されているとは言えないのが現状である。この分野に関連した厚生労働省からの最初の指針は、2006年(平成18年)7月に施行された「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」である¹⁾。わずか4年前のことであるが、この指針が施行された後にiPS細胞を用いた研究も進展し、新しい技術に対応するため、全面的に改正された新しい指針が2010年11月に施行されている²⁾。

医薬品の製造管理や品質管理にはGMP(good manufacturing practice)という基準があり、現行の薬事法にもGMPの要求事項が組み込まれ運用されている。GMPは医薬品などを製造する際に起こりうる人為的な過誤を防止し、製品の品質を保証し、よりよい製品の開発を進めていくことを目的として作られた国際基準である。現在は、医薬品だけでなく、医療機器や食品、化粧品などにもその範囲が広がられている。細胞治療も医薬品と同等の安全性と高い品質を保証するため、

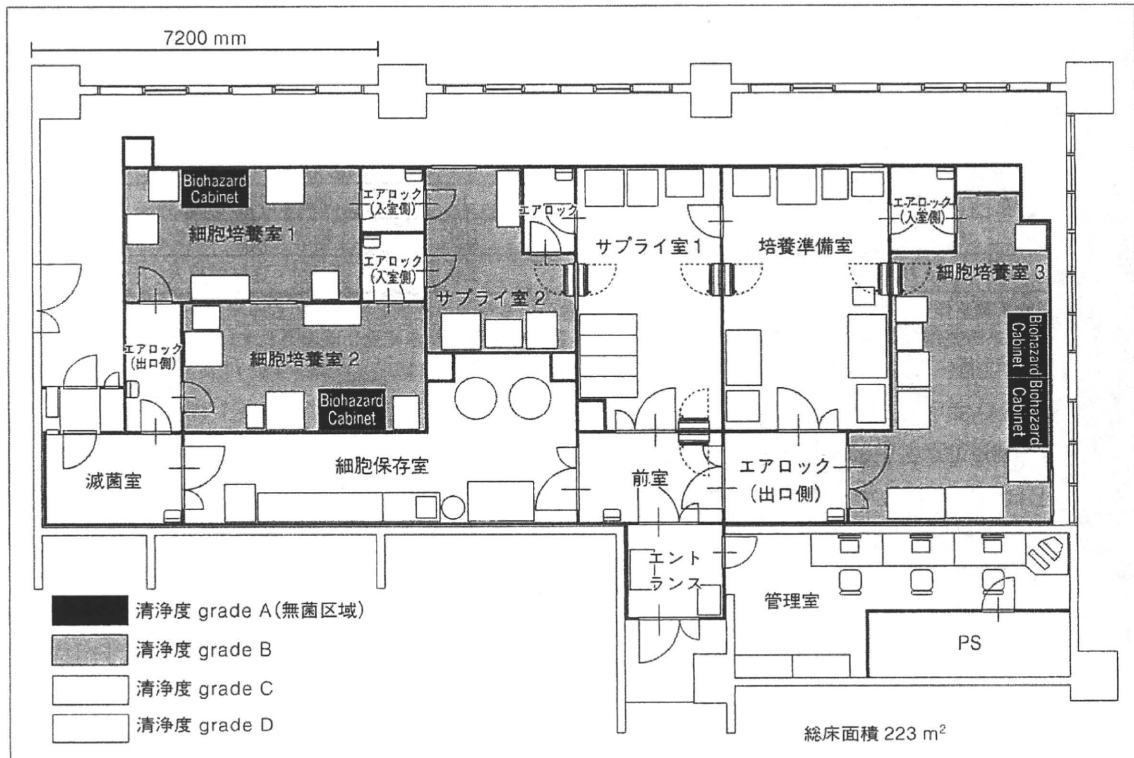


図 CPC 平面図(京都大学医学部附属病院 分子細胞治療センター)

GMP の要求事項に沿って開発段階に対応した製造管理や品質管理を実施することが必要である³⁾。大学などで実施される細胞治療の臨床研究では、主に治験薬 GMP など^{4,5)}に準拠した運用基準や施設基準が求められており、厚生労働省の承認を得て市場に出る際には薬事法によって運用が規制されることになる。錠剤などの医薬品に適用されてきた従来の薬事法をそのまま細胞製剤の調整に当てはめるには種々の問題点もあるが、この議論は別の機会に譲ることとしたい。

GMP が要求する製造管理および品質管理

CPC から出荷される細胞や組織(以下、細胞加工製品)の品質を保証し、その安全性を担保するためには、製造管理や品質管理を厳密に実施しなければならない。GMP の要求に準じて細胞プロセスを実施する際に必要とされる管理の概要は次のとおりである。

1. 製造管理

まず、すべての製造工程の手順について、事前

にその妥当性を評価しておく。例えば、作業手順書に従って作業を行えば目的とする規格(無菌性や品質など)の製造物が得られることを立証し、定められた品質の製造物を恒常的に製造できることを確認しておく必要がある。妥当性が確認された手順は、「標準作業手順書(standard operation procedure, SOP)」として文書化し管理する。すべての作業は、標準作業手順書の指示内容に従って実施される。次に、作業を実施したら、その作業内容を記録し保管する。また、作業中に発生したトラブルなどもその内容を作業記録に残す。製造物の品質に影響を及ぼすトラブルが発生した場合には、原因を究明し再発防止のため是正を行う。

その他、製造施設内の無菌状態を管理し、交差汚染の防止を図る。また、施設内の設備や機器などが常に安定した状態で稼働していることを監視し、その記録を保管しておく。

2. 安全性の確保

製造物に混入する恐れがある異物については混入防止策を講じ、製造工程由来物質(製造過程で

表 無菌医薬品製造のための空気の清浄度

(第15改訂 日本薬局方より転載)

管理区分	清浄度	最大許容微粒子[0.5 μm 以上] (個/立方フィート)		環境微生物の評価基準 空中微生物数(CFU/m ³)	作業内容
		非作業時	作業時		
無菌区域	grade A	100	100	<1	開放系調整作業*
清浄区域	grade B	100	10,000	10	閉鎖系調整作業**
	grade C	10,000	100,000	100	細胞・資材の保管, 二次更衣
	grade D	100,000	—***	200	細胞・資材の受入, 一次更衣

* 開放系調整作業：調整を受ける細胞や組織が，作業者のいる空間の空気と接している作業。

** 閉鎖系調整作業：調整を受ける細胞や組織が，作業者のいる空間から完全に隔離されている作業。

*** 作業形態により，この区域の許容微粒子数は異なる。

使用する薬剤などで，最終製造物には含まれない物質)などは適切な方法で除去する。微生物が感染したりエンドトキシンなどが混入したりしないよう細心の注意を払う。

細胞加工製品の安全性と品質を高いレベルで保証するためには，完成した細胞加工製品を対象とした検査だけでは不十分である。例えば，微生物などが極少量混入していても，出荷判定で検出限界以下となれば製品はそのまま出荷されるが，出荷後にそれらが増殖する恐れがある。したがって，最終製造物だけでなく，原材料の受入の際や，製造中の中間体に対しても適時必要な品質管理を実施する必要がある。

3. 品質評価

細胞加工製品の品質の恒常性を保証するためには，事前に妥当性が評価された試験方法を定めておく必要がある。細胞や組織は構造が複雑で，かつ変化しやすい物質であるため，その特性や品質について物理化学的，免疫学的あるいは生化学的手法などを駆使して品質評価方法や機能評価方法を確立しなければならない。また，測定値の正確さを保証するため，標準物質からのトレーサビリティも要求されている。

ここで必要とされている品質評価の方法は通常の臨床検査とは目的が異なっている。細菌検査を例に挙げると，臨床検査では病原菌の同定や感受性の検査などを行っているが，細胞プロセッシングでの品質評価では無菌試験やマイコプラズマ否定試験など微生物の感染がないことを厳密に評価する。すなわち，より高感度の検出方法で検査を行う必要がある。医薬品などの品質評価方法については日本薬局方⁶⁾に記載されている試験方法で実

施しなければならないが，細胞や組織を試料とした場合，日本薬局方に記載されている試験方法では共存物質などの影響により正確に測定できない場合がある。今後，細胞や組織などを対象とした新たな品質評価法の開発も不可欠である。

環境管理

患者に移植される組織や細胞への細菌やウイルスの感染を防止し，異物などの混入を防ぐためには，環境が整備されているCPCで細胞プロセッシングを実施しなければならない。まず，作業エリアの無菌状態を維持するためには，定期的な環境モニタリング(空中浮遊菌検査や落下菌検査，付着菌検査，空中浮遊微粒子の測定など)が必要であり，定期的に作業環境のサニテーション(清掃と消毒)も実施する。また，無菌作業を行う区域の清浄度は，grade A(0.5 μmより大きな粒子が1立方フィート内に最大100個を超えない環境)が要求されている。この環境を維持するには，grade Dからgrade Aへ段階的に清浄度を上げたゾーニング(表)を施し，CPC外部からの塵や埃など異物の進入を防ぐ。さらに，保存している試薬や資材への汚染を防ぐための運用基準を定めたり，組織や細胞の取り間違いを防止するためにバーコードなどを利用した厳重な管理システムなどが必須となる。

教育訓練

患者に移植される組織や細胞の安全性を担保し高いレベルでの品質を保証するには，高い技術力と豊富な経験をもつ技術者がCPCの管理運用にかかわる必要がある。今後，CPCの管理運用を

専門の業務とする技術者の需要は増加すると予測される。

臨床検査技師の教育制度は既に改組され、大学院への進学も可能となっている。より専門的な知識を学び、研究開発を行える環境を整えば、細胞や組織の品質評価方法や機能評価方法の開発も可能となるであろう。臨床検査技師は、医学の基礎知識と臨床検査に関する専門的な知識をもっている。細胞や組織は人体を構成するものであり、細胞や組織の機能評価は臨床検査と共通する部分もある。これまでの「臨床検査」という分野で培われてきた経験や技術に新たな知識を融合させれば、先に述べた細胞治療にかかわる開発の段階や臨床応用の場で、臨床検査技師も大いに活躍できるのではないであろうか。

既に京都大学では、平成 21 年度より医学部人間健康科学専攻の修士課程の学生(実際には他学部の学生や卒業生も参加していた)を対象にした研修コースを試験的に開始している。初年度は講義のみで GMP の概論や京都大学で実施している臨床研究の解説を行ったが、平成 22 年度からは細胞培養の実習や CPC の管理運営などのカリキュラムも予定している。しかし、このような教育環境が整っている施設はまだ少ない。今後は、学生だけでなく既に現場で活躍をしている技術者や、将来的には、薬学部、農学部など他の学部の卒業生も対象とした新たな研修システムの構築も予定されている。

おわりに

細胞治療は、臨床応用に向けて技術開発が盛んに進められている新しい医療技術の一つである。

しかし、関連する法令や安全基準などの整備は遅れており、細胞治療が安全に実施できるような環境を整えることが急務となっている。質の高い細胞治療を実施し、その安全性を担保するには、十分な知識と豊富な経験をもつ人員によって細胞プロセッシングを行う必要がある。その担い手候補として臨床検査技師の活躍も大いに期待されている。将来、細胞プロセッシングにかかわる新しい資格制度が設けられる可能性もあるが、臨床検査技師がこれまでの経験を生かし、知識や技能を磨き上げれば、新しい分野でもその能力を十分に発揮できる可能性がある。臨床検査技師のさらなる活躍に期待したい。

謝 辞

本稿の執筆にあたり、貴重なご意見をいただいた京都大学医学部附属病院 分子細胞治療センター長 前川 平 教授に深謝致します。また、本研究の一部は平成 22 年度厚生労働省科学研究費(医療技術実用化総合研究事業(臨床研究基盤整備推進研究事業))の補助を受けた。

文 献

- 1) ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成 18 年 7 月 3 日, 厚生労働省)
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/iryousai/sei06/pdf/03.pdf>
- 3) 笠井泰成, 前川平: 細胞プロセッシングと GMP, 臨床検査 48: 1141-1146, 2004
- 4) 治験薬の製造管理, 品質管理等に関する基準(治験薬 GMP)について(平成 20 年 7 月 9 日, 薬食発第 0709002 号)
- 5) 薬局等構造設備規則(平成 17 年 6 月 1 日, 厚生労働省令第 101 号)
- 6) 第 15 改正 日本薬局方(平成 18 年 3 月 31 日, 厚生労働省告示第 285 号)

