

平成23年度細胞育成学連続講演会
2011.10.05.

京都大学における細胞治療・再生治療開発への挑戦～概論～

前川 平

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



- ◇ 11月 2日(水): 川真田 伸 (財)先端医療振興財団 再生医療支援グループ GL) CPCの運営コストと事業化について -神戸での取り組み-
- ◇ 11月 9日(水): 神田 輝 (愛知県がんセンター研究所・腫瘍ウイルス学部 室長) ウイルス抗原・がん抗原に特異的なT細胞を用いた細胞療法
- ◇ 11月16日(水): 仙石 慎太郎 (京都大学 細胞-物質統合拠点 (iCeMS) 准教授) 幹細胞の品質評価・安定培養技術とイノベーション
- ◇ 11月30日(水): 森本 尚樹 (京都大学医学部附属病院 形成外科 講師) 自家培養真皮を用いた皮膚潰瘍治療
- ◇ 12月 7日(水): 門脇 則光 (京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 准教授) 癌免疫療法としての細胞療法
- ◇ 12月14日(水): 青井 貴之 (京都大学 iPS細胞研究所 教授) 細胞治療に向けたiPS細胞の現状と課題
- ◇ 12月21日(水): 井家 益和 ((株)J-TEC製品開発部 部長) ヒト細胞を組み込んだ日本初の再生医療製品の開発
- ◇ 1月 4日(水): 青山 朋樹 (京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 准教授) 間葉系幹細胞を用いた臨床応用
- ◇ 1月11日(水): 細田 公則 (京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 教授) iPS細胞由来脂肪細胞を用いた脂肪萎縮症の成因解明、および細胞治療法の開発
- ◇ 1月18日(水): 一山 智 (京都大学医学部附属病院 検査部 教授) 免疫不全患者における感染症の診断と治療



※当講演は博士課程科目「細胞育成学」を広く一般公開するものです。臨床検査展開学、細胞育成士養成プロジェクト、高島豊也、TEL/FAX: 075-751-3933

細胞治療・再生治療開発への挑戦

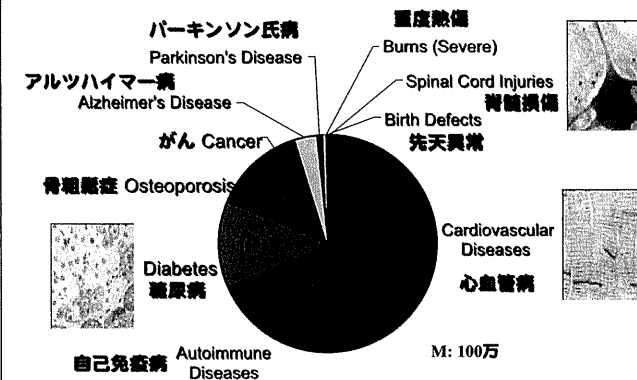
細胞育成学連続講演会2011

このシリーズでは、京都大学内外で細胞治療・再生治療の研究、臨床をされている先生方に、最先端の話題を提供していただきます。また、細胞治療を支える細胞治療センターの重要な役割にスポットをあてます。学生、教員の皆様の聴講を歓迎致します。

場所: 人間健康科学科 高井ホール(171号室)
日時: 毎週水曜日 16:30~18:00 (計14回)

- ◇ 10月 5日(水): 前川 平 (京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部 教授) 京都大学における細胞治療・再生治療開発への挑戦～概論～
- ◇ 10月12日(水): 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 主任技師) 細胞治療における臨床検査技師の役割
- ◇ 10月19日(水): 伊藤 達也 (京都大学医学部附属病院 探索医療センター 助教) 治験、臨床試験に関わる規制について
- ◇ 10月26日(水): 岩田 博夫 (京都大学 再生医学研究所 教授) 人工材料への細胞の接着

Potential of Advanced Cellular Therapies

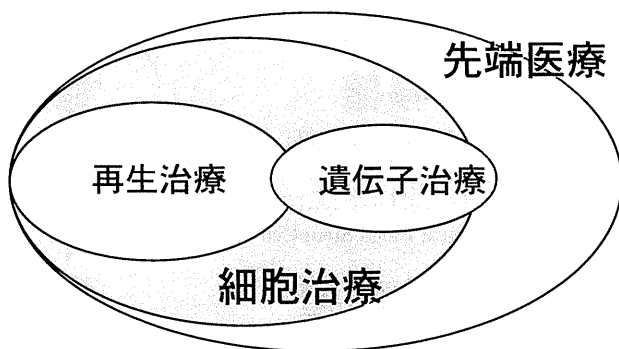


- Science 2000;287:1423

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、再生治療などの細胞(幹細胞)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、再生治療、遺伝子治療、先端医療
—言葉の定義—



取うために生まれてきた。

平成一十七年一月、AML発症。骨髄移植は適合者がいなかったため、3回の化学療法後、五月には造血幹細胞移植(臍帯血移植)を受けた。しかし、その後再発。新薬の抗がん剤投与を行って一時は良好であったが、再び再発。同年十一月六日午前4時38分、AMLのため死去。享年38歳。

2006

1年遅れのデビュー20周年
本田美奈子. 追悼展
LIVE FOR LIFE IN SHIBUYA 2006

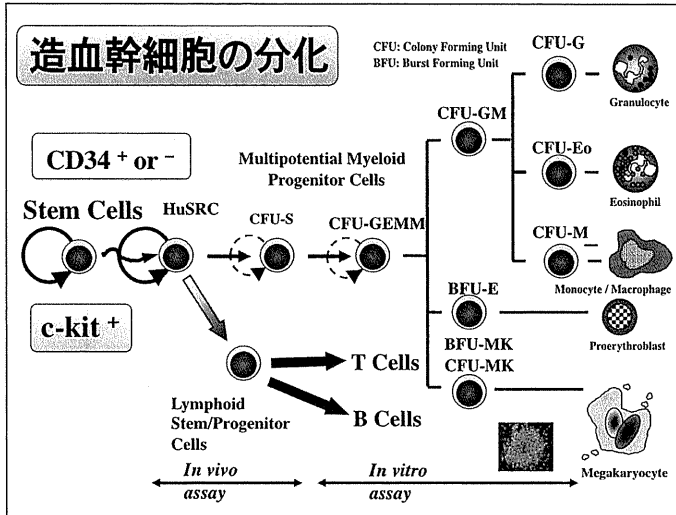
2006.8.4(金)~8.13(日) 11時~19時

造血幹細胞移植

(Hematopoietic Stem Cell Tx) Tx: Transplantation

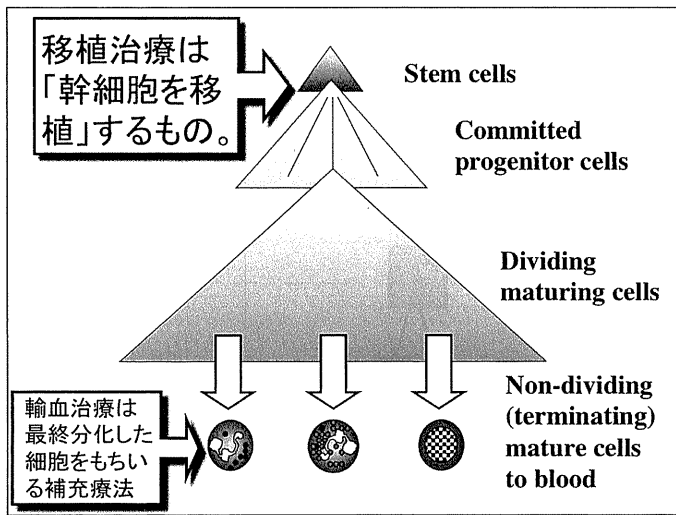
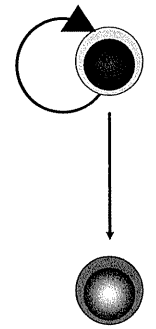
1. 骨髄移植
(Bone Marrow Tx: BMT)
2. 末梢血幹細胞移植
(Peripheral Blood Stem Cell Tx: PBSCT)
3. 臍帯血移植
(Cord Blood Tx: CBT)



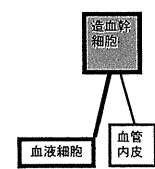


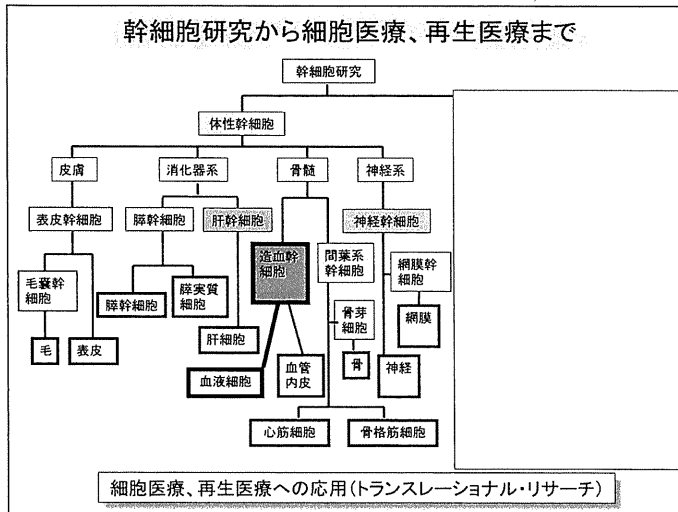
造血幹細胞のもつ性格

1. 多分化能(multipotentiality)
1個の細胞から赤血球、白血球、巨核球、T・Bリンパ球などの機能をもつ成熟血液細胞をつくりだす能力
2. 自己再生能(self-renewal capacity)
自分自身を複製する能力



幹細胞研究から細胞医療、再生医療まで





医薬品GMP 血液製剤GMP

Good Manufacturing Practice: 医薬品の製造および品質管理

◇ 10月12日(水): 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 主任技師)
細胞治療における臨床検査技師の役割

◇ 11月16日(水): 仙石 慎太郎 (京都大学 細胞-物質統合拠点 (iCeMS) 准教授)
幹細胞の品質評価・安定培養技術とイノベーション

◇ 12月21日(水): 井家 益和 ((株)J-TEC製品開発部 部長)
ヒト細胞を組み込んだ日本初の再生医療製品の開発

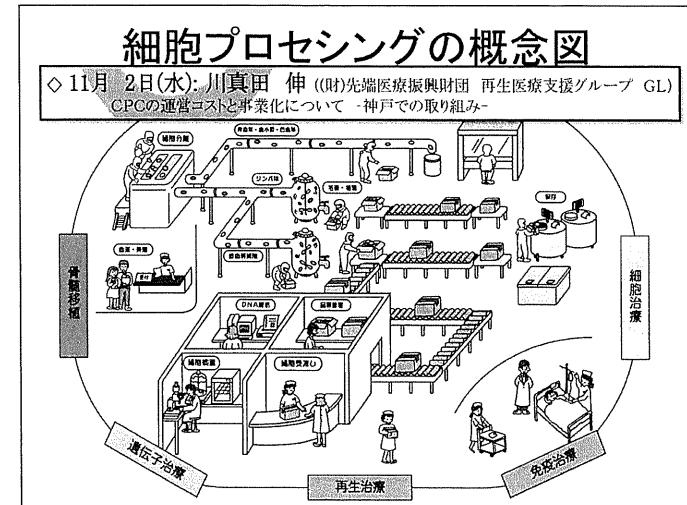
樹状細胞 神経細胞 IPSC細胞 骨・軟骨細胞

『ヒト幹指針』では細胞調製(プロセッシング)には治験薬GMPの水準が要求されている

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、再生治療などの細胞を輸注、移植することにより行う治療法の総称であり、細胞プロセッシングとは細胞治療に用いるヒト細胞の調製、加工の行程を言う。

— 輸血は細胞治療の原型 —



わが国におけるトランスレーショナル・リサーチの動き

本庶佑・京大教授(前医学部長)は「日本では基礎研究を応用につなげるシステムが欠けていた。これでは国際競争に大立ちできない。全国の研究者が利用できるシステムづくりを積極的に進めなくてはならない」と話している。

遺伝子・再生研究の成果を応用

【朝日新聞】
 2001年11月25日 日曜 412878 (B11)
 遺伝子・再生研究の成果を応用
 東大・京大に拠点整備
 新薬開発・臨床・安全・倫理部門併設

東大・京大に拠点整備

【朝日新聞】
 2001年11月25日 日曜 412878 (B11)
 遺伝子・再生研究の成果を応用
 東大・京大に拠点整備
 新薬開発・臨床・安全・倫理部門併設



探索医療C開発部
 探索医療C検証部
 探索医療C臨床部
 の設置

とくに細胞移植治療・再生治療推進のためには

GMPに準拠した細胞プロセッシングが必要

膝島移植チーム

輪島隆治 教授
CCMTセンター長

田中重一 前副院長
前 移植外科教授

山田祐一 前助教授
腫瘍病変集内科

探索医療センター
医の倫理委員会

松本眞一 助手
CCMT主任技官
品質管理者

岩永康祐 (シシノテ大)
腫瘍移植外科

興津隆 (メーランド大)
移植外科COE-RA

米川幸秀
移植外科
COE-RA

内田百合香
CCMT事務室
COE非常勤

市川清子
CCMT事務室
COE非常勤

利根裕子
CCMT内部監査員
COE非常勤

坂野麻子
CCMT技術補佐員
COE非常勤

山口洋文 (シシノテ大)
移植外科

永田英生 (メーランド大)
移植外科

中井勇介
研究員
(再生研)

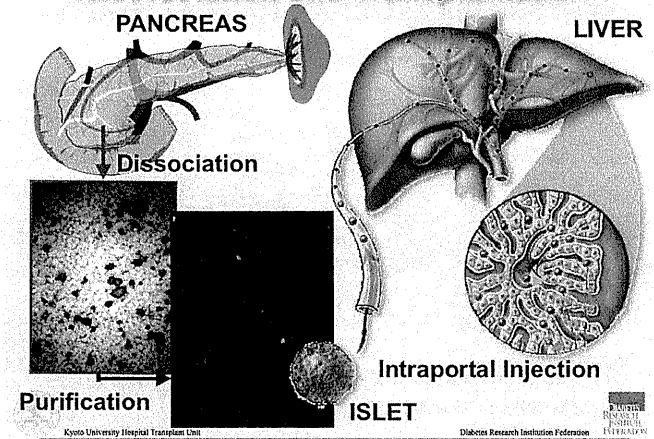
Cell processing Center for Islet Isolation

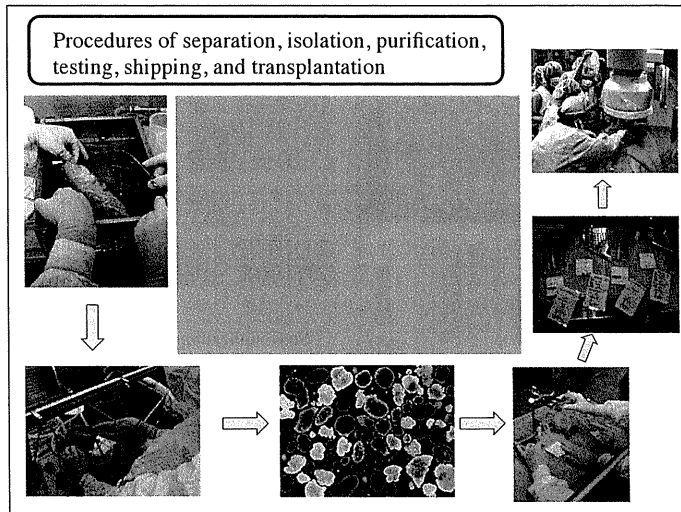
CCMT
 CENTER FOR CELL AND MOLECULAR THERAPY

Oct 2002 established
 Oct 2003 SOPs for islet isolation completed

Center for Cell and Molecular Therapy

Islet Isolation and Transplantation





2003年10月15日京大IRB承認 → 2005年1月19日実施

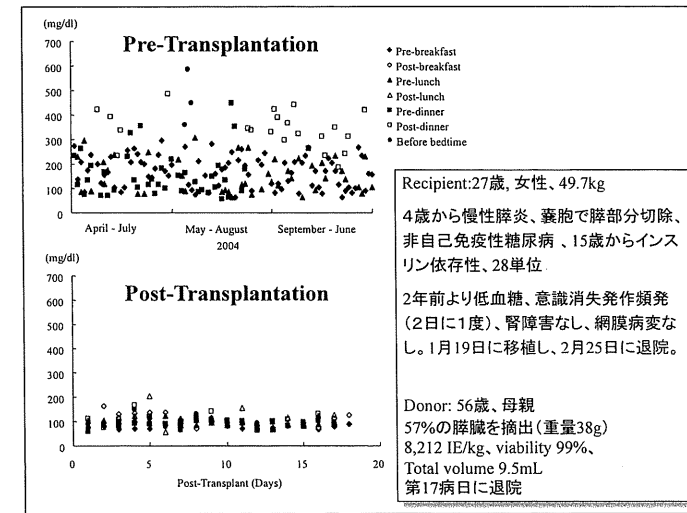
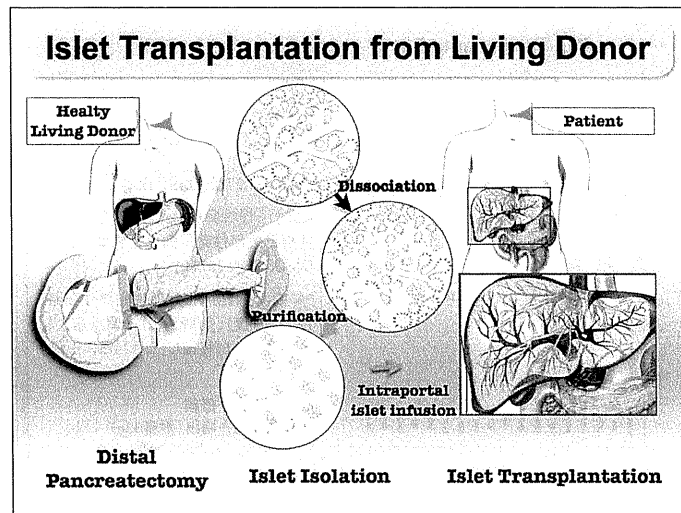
**生体膵島移植を
年明けにも実施**

世界初 糖尿病患者

2005年2月25日退院

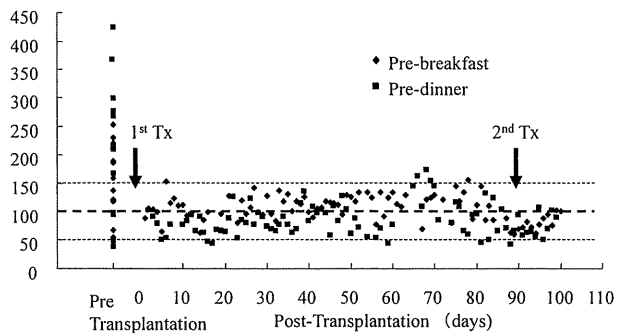
- No complications on living donor (mother)
- Insulin-free on 21st post-operation day
- She (daughter) discharged on 25th February, 2005

お母さんの温かいものが入って
患者と母、容体安定
1カ月で退院へ



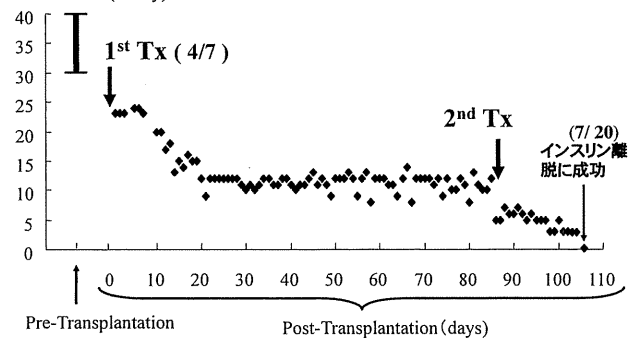
膵島移植前後の血糖値

Serum Glucose (mg/dl)



膵島移植前後のインスリン必要量

Insulin Dose (U/day)



Insulin independence after living-donor distal pancreatectomy

Lancet on line 05/04/19

Shinichi Matsumoto, Teru Okitsu, Y. Katsushi Tsukiyama, Haruhiko Suzuki, AM James Shapiro, Koichi Tanaka

京大病院 膵島移植再開へ 試薬に牛成分使わず

news @ nature. The best in science journal

TIMESONLINE

RESEARCH NEWS

USA TODAY.com

Pancreatic cell Editing

Fort

American Diabetes Association. Cure • Care • Commitment

Daughter cured of diabetes via islet transplant from mother

幹細胞による再生医学

(Regenerative medicine using various stem cells)

ES細胞

増やす

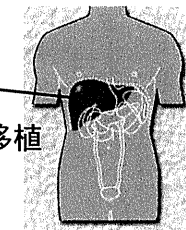
膵島細胞へ分化

移植

間葉系幹細胞 (Mesenchymal stem cells)

iPS細胞 (iPS cells)

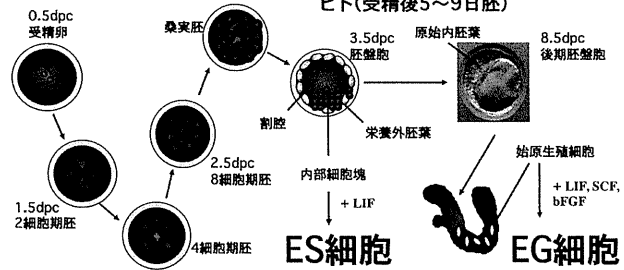
★ As far as pancreatic islet cell Tx at the moment depends on donor graft,islet cells should be manufactured



ES細胞とEG細胞の作成方法

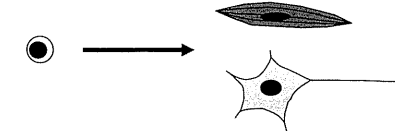
ES細胞: 受精卵を培養して作成。マウス(培養後3.5日胚)
ヒト(培養後5~9日胚)

EG細胞: 人工中絶胎児から作成。マウス(受精後8.5日胚)
ヒト(受精後5~9日胚)

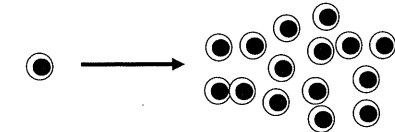


ES細胞の多能性

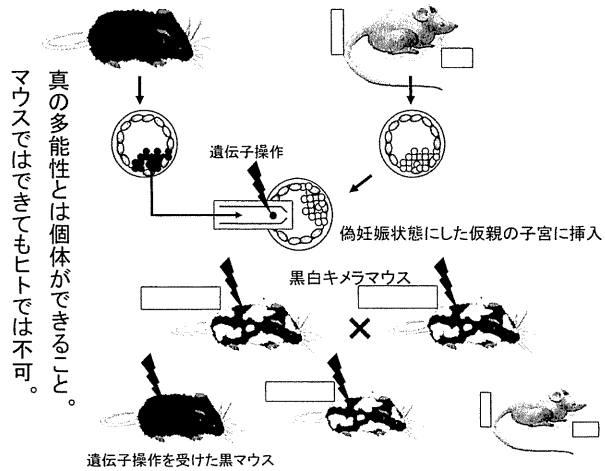
すべての細胞へ分化できる(多能性)



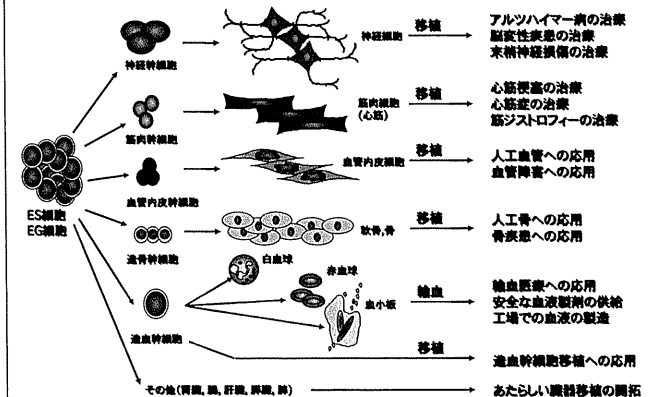
ほぼ無限に増殖できる(腫瘍細胞に匹敵)



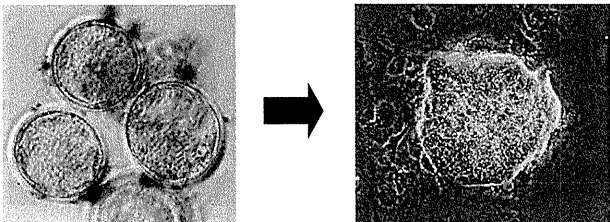
神経、心筋など各種細胞を必要なだけ準備できる



ヒトES細胞を用いた移植療法の開発



胚性幹(ES)細胞

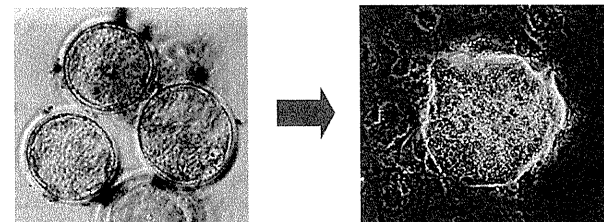


受精卵(胚)

ES細胞

不妊治療(人工授精)の余剰胚を利用

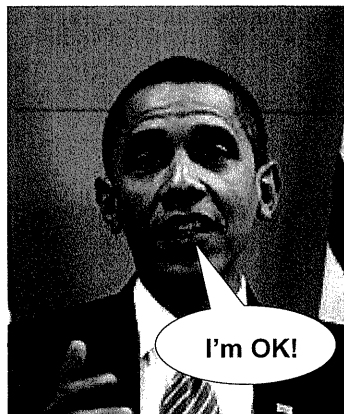
ES細胞の問題点



自分の細胞とは違う

移植後の拒絶反応

しかし.....であったが、.....

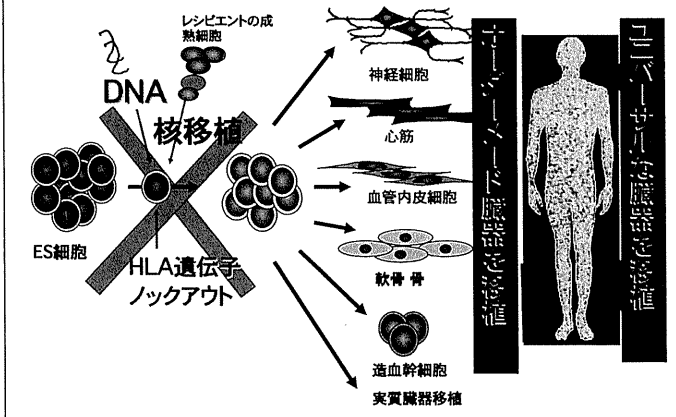


I'm OK!

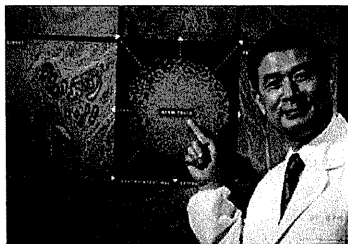
ほ乳類卵子も多能性誘導因子を持つ



ヒトES細胞を用いた移植療法の将来像?

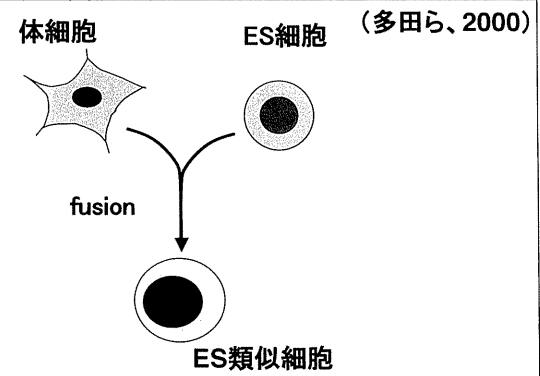


海外ニュース - H17年5月20日(金)
 患者の皮膚からES細胞 クローン技術、大幅に向上



捏造だった!
 本当は2000個以上の卵子
 をつかっても成功しなかった

ES細胞との融合による多能性誘導



ES細胞は多能性誘導因子を持っている

多能性誘導因子の候補

24 factors

Group 1: Oct4, Sox2, Nanog

Group 2: Tcl1, Stat3, c-Myc....

Group 3: ECAT1, ESG1, Klf4.....



体細胞が分化多能性を獲得したことを鋭敏かつ迅速に感知できるハイスループットな評価システムが必要

4因子とは？

24 factors

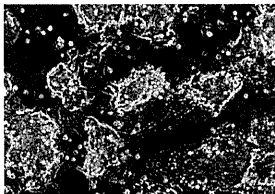
Group 1: Oct4, Sox2, ~~Nanog~~

Group 2: ~~Tcl1, Stat3~~, c-Myc....

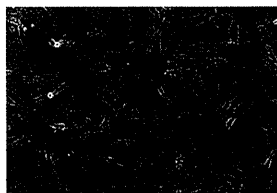
Group 3: ~~ECAT1, ESG1~~, Klf4.....

ES細胞様の形態

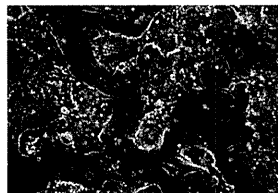
ES-like



MEF

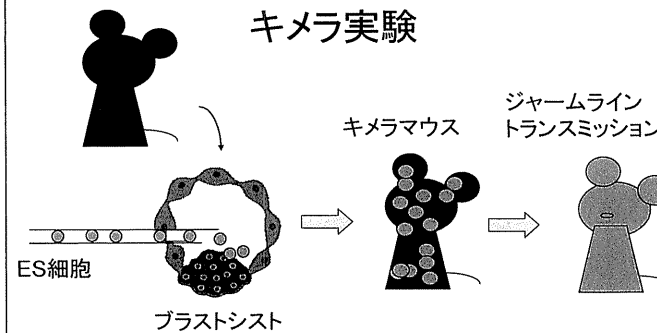


ES



多能性の確認

キメラ実験



ES細胞の代わりにiPS細胞では？

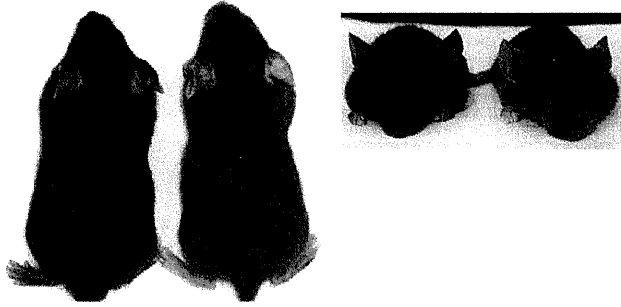
iPS細胞由来のキメラマウス

コントロール

キメラ

コントロール

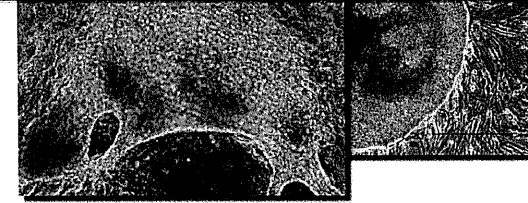
キメラ



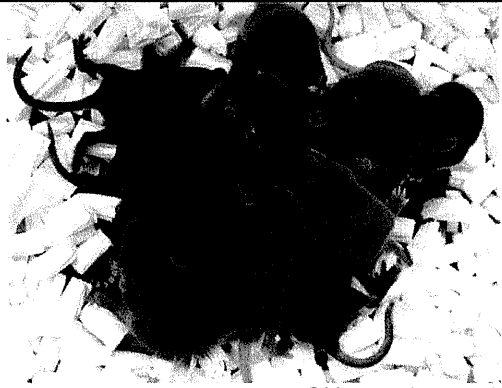
iPS細胞研究所
(平成22年2月完成)

◇ 12月14日(水): 青井 貴之 (京都大学 iPS細胞研究所 教授)
細胞治療に向けたiPS細胞の現状と課題

◇ 1月11日(水): 細田 公則 (京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 教授)
iPS細胞由来脂肪細胞を用いた脂肪萎縮症の成因解明、および細胞治療法の開発



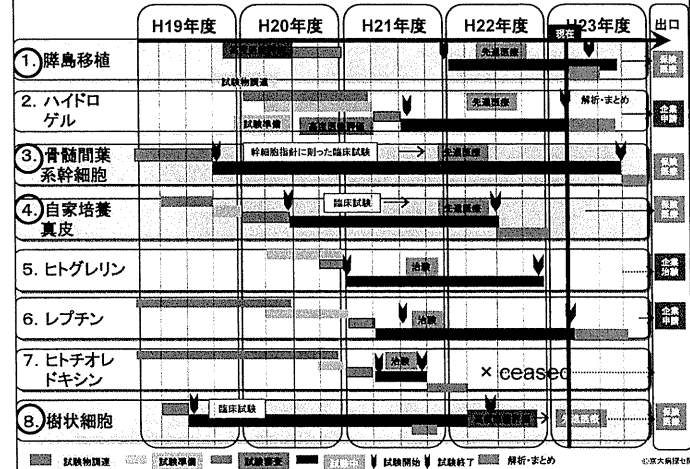
iPS細胞のジャームライトランスマッション



Okita et al., unpublished

— 京都大学における先端医療開発 —

平成22年3月1日



シーズの一覧表

◇ 10月26日(水): 岩田 博夫 (京都大学 再生医科学研究所 教授) 人工材料への細胞の接着		
TR2-1) コラーゲン由来物質などによる新規DDSを用いた治療法の開発(下肢血管再生)	高度医療評価としての承認・実施後、企業へ譲渡	パージャー病、慢性閉塞性肺疾患
◇ 11月 9日(水): 神田 輝 (愛知県がんセンター研究所・腫瘍ウイルス学部 室長) ウイルス抗原・がん抗原に特異的なT細胞を用いた細胞療法		
TR3) 青腫間葉系幹細胞を用いた難治性骨髄死疾菌に対する新規治療法の開発	POC取得後、先導医療として承認・実施(保険診療化)	月状骨無菌性壊死、土嚥虫感染症
◇ 11月30日(水): 森本 尚樹 (京都大学医学部附属病院 形成外科 講師) 自家培養真皮を用いた皮膚潰瘍治療		
に関する探索研究		強皮症による消化管障害
TR6) 全身性脂肪萎縮症に対するシブレン・増殖薬	高度医療評価としての承認・実施	脂肪萎縮症
◇ 12月 7日(水): 門脇 則光 (京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 准教授) 癌免疫療法としての細胞療法		
TR11) 難治性皮膚潰瘍を対象とした新規医療基料と繊維芽細胞成長因子との併用による創傷治療の開発	POC取得後、企業治療	難治性皮膚潰瘍
◇ 1月 4日(水): 青山 朋樹 (京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専 准教授) 間葉系幹細胞を用いた臨床応用		
TR10) 難治性皮膚潰瘍に対するシブレン・増殖薬を用いた免疫療法の開発	POC取得後、企業治療	難治性皮膚潰瘍

国際基準(世界標準)

- Good Clinical Practice (GCP): 医薬品の臨床試験に関する基準
- International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-GCP:
日本、米国、EC三極間での臨床試験成

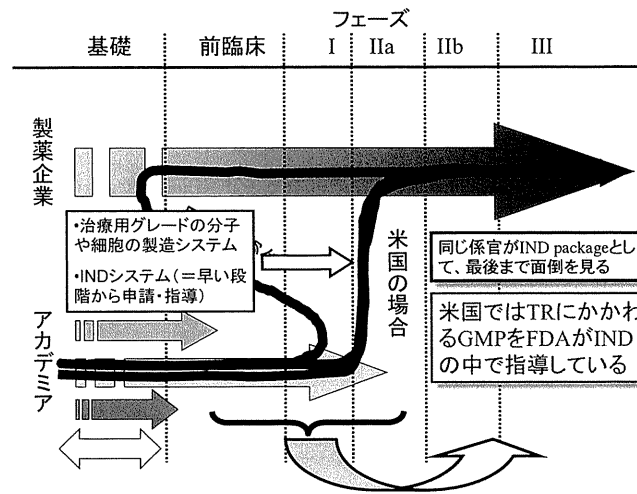
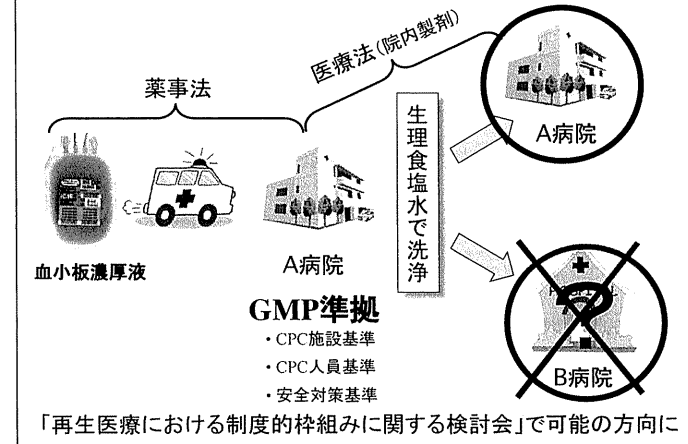
◇ 10月19日(水): 伊藤 達也 (京都大学医学部附属病院 探索医療センター 助教)
治験、臨床試験に関わる規制について

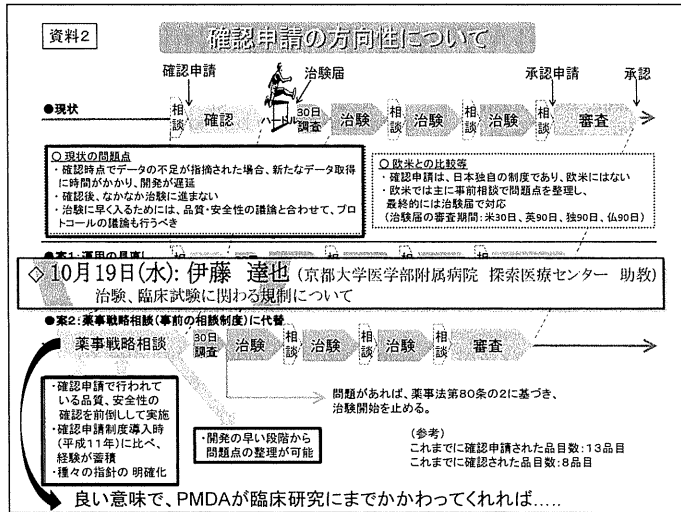
- Good Manufacturing Practice (GMP): 医薬品の製造および品質管理に関する基準

◇ 10月12日(水): 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 主任技師)
細胞治療における臨床検査技師の役割

を患者さんに早く提供するという意味で医療倫理に直結する

院内製剤としての洗浄血小板製剤





The FDA Phase 1 GMP Guidance

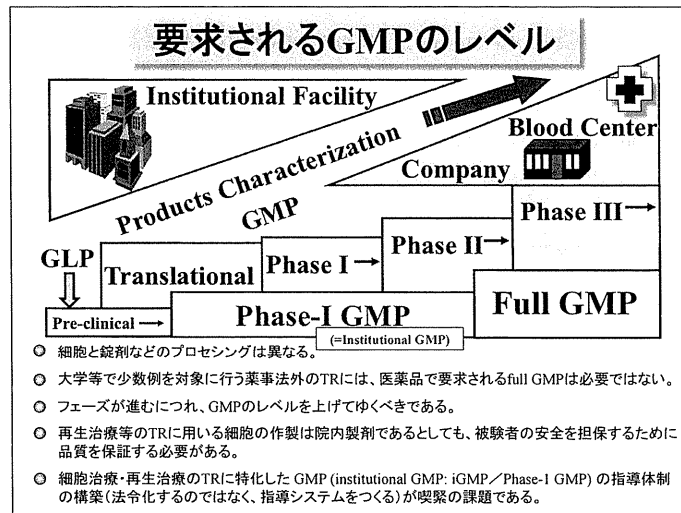
Guidance for Industry
INDs — Approaches to Complying with CGMP During Phase 1

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

January 2006
CGMP

- All drugs and biologics including IND are required to be manufactured in accordance with CGMPs, but not always possibly to fully comply with CGMP regulations (21 CFR 211).
- Some CGMP regulations designed for repetitive, commercial manufacture of an approved products.
- Types and extent of some controls may differ due to stage of development between investigational and commercial manufacturing, as well as phases of investigational clinical study.

<http://www.fda.gov/cder/guidance/6164dft.htm>



細胞調製センター(Cell Processing Center)実態調査結果

「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」資料
(厚労省、文科省、経産省、内閣府) 平成21年8月

調査対象機関数	140
回答機関数	68
CPC保有機関数	55

【GMP文書体系について(抜粋)】

製品基準書	なし、又は未整備	20/55(40%)
-------	----------	------------

◆10月12日(水): 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 主任技師) 細胞治療における臨床検査技師の役割

【人員について(抜粋)】

センター長	未定ないし不在	13/55(24%)	● GMPの知識を有する
-------	---------	------------	--------------

◆1月18日(水): 一山 智 (京都大学医学部附属病院 検査部 教授) 免疫不全患者における感染症の診断と治療

* 製造管理責任者と品質管理責任者の併任が多数施設ある ● 教育システムの欠如

細胞培養担当者	医師 24、薬剤師 5、検査技師 21、その他 28 (理系大学(院)卒、バイオ専門学校卒)
細胞検査担当者	医師 14、薬剤師 4、検査技師 24、その他 23 (単位:施設数、複数回答)

② GMP準拠細胞プロセッシングを行える人材育成教育コースを設ける

細胞治療の最先端とそれを支える細胞治療センターの役割

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、輸血治療の発、造血幹細胞移植、細胞輸入免疫療法、遺伝子治療、再生医療などが含まれます。このシリーズでは、医学部附属病院分子細胞治療センターを本拠地として運行している最先端の細胞治療について詳細を解説していただきます。細胞治療を支える細胞治療センターの役割を解説致します。

具体的にアクション

- 正規の講義時間枠外に生治療開発におけるセンシングの必要性和らうためのセミナーを

人に届けるために今何が必要かー

教授 期川 平
 運営法、実務 主任技師 五井 高成
 助教 伊藤 達也
 講師 門脇 剛夫

京都大学 医学部 附属病院 輸血細胞治療センター

京都大学 医学部 附属病院 分子細胞治療センター

先端医療開発特区厚生労働省科学研究費
 「再生医療実用化を促進するセルプロセッシングセンター運用のための人材育成プロジェクト」

開催時間 いずれも16:30~18:00
 場所: 人間健康科学科1F高井ホール
 多数の大学院生、学部学生の聴講を歓迎致します

京大 人間科学健康 京大 医学部 附属病院

- 輸血検査・管理サービス部門
- がん分子標的治療法の開発
 - ・Ph白血病に対する新規チロシンキナーゼ阻害剤の開発
 - ・siRNAによるがん治療法の開発
 - ・ビスフォスフォネートによるRas関連シグナルの抑制
 - ・ $\gamma\delta$ T細胞免疫療法の開発
- 分子細胞治療センター(CCMT)
 - ・脾島移植法の開発(移植外科、糖尿病内科)
 - ・軟骨再生療法の開発(整形外科、再生研)
 - ・樹状細胞療法の開発(血液腫瘍内科)
 - ・培養真皮再生療法の開発(形成外科) etc
- iPS細胞センター(CiRA)
 - Center for iPS Cell Research and Application
 - 京都大学 医学部 附属病院 システム拠点 iPS細胞研究センター
 - <http://www.icems.kyoto-u.ac.jp/cira/j/index.html>

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~dtm/>

京都大学 医学部 附属病院 輸血細胞治療センター

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~ccmt/>

京都大学 医学部 附属病院 分子細胞治療センター

京都大学 医学部 附属病院 システム拠点 iPS細胞研究センター

京都大学 医学部 附属病院 システム拠点 iPS細胞研究センター

Cell Therapy is an Ultimate Team Play

Engineer & Architect

FDA officer

GMP consultant

Clinical investigator and co-medicals

Laboratory-based investigator, and statistician

Processing technician & Pharmacist

最新情報

- * 学会情報
- ** 「最新・血液内科シリーズVol.19 私と仲間たちVision」
2007年1月22日発行

血液学に魅せられて
 共に歩むことこそ真実、夢を叶えたい

※上記の右写真 (Vision誌) をクリックすると、
 内容を見ることが出来ます

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~dtm/>

細胞治療における臨床検査技師の役割

- GMPに準拠したCPCの運営 -

京都大学医学部附属病院
分子細胞治療センター

笠井 泰成

細胞育成学連続講演会 2011.10.12

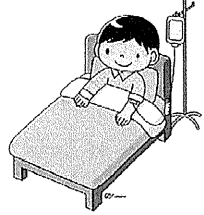
「高い品質」の保証と「安全性」の確保

橋渡し研究

細胞治療

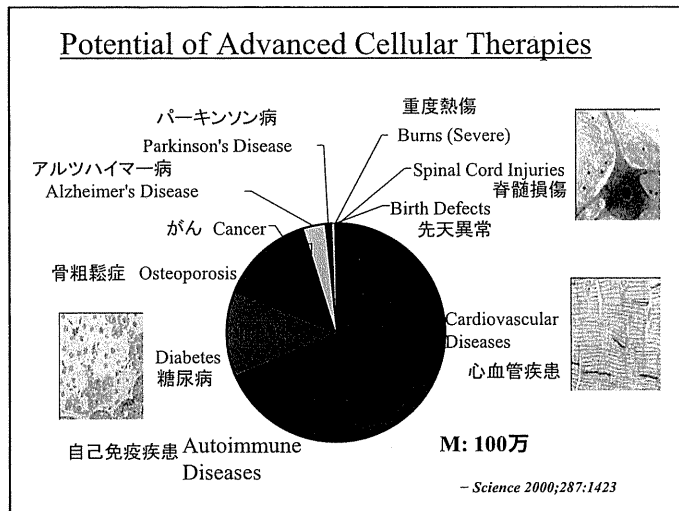
- 再生治療
- 遺伝子治療
- 細胞免疫療法
- etc.

}



臨床応用

基礎研究



最新の技術を実用化するためには、

Cell Processing Center: CPC

細胞治療
再生治療

専用の施設や
人の教育訓練

法規(薬事法)や
基準(GMP)等




技術開発

➔

インフラの
整備

➔

規制

- 細胞治療に対する規制
- インフラの整備
- 新しい医療技術の開発

細胞治療や再生医療に使用される細胞や組織には、「高い品質の保証」と「安全性の確保」が要求されるため、医薬品や医療機器と同じレベルの厳密な製造管理や品質管理が要求される。

- しかし、細胞治療や再生医療は最新の技術であり、これらを規制する法律やガイドラインなどの整備が遅れている。
- 細胞治療や再生医療の安全性に関する基本的な考え方は、医薬品や医療機器などと同じである。
- 薬事法や薬事法に関連した規制などを参考にしながら、細胞治療や再生医療に合わせた新しい基準を策定する必要がある。

- 細胞治療に対する規制
- インフラの整備
- 新しい医療技術の開発

薬事法

昭和35年8月10日 法律第145号
最終改正：平成23年6月24日 法律第74号

- 医薬品等の製造および販売
- 医療機器の製造および販売、賃貸および修理
- 医薬品等の基準及び検定
- 毒薬及び劇薬の取扱い
- 医薬部外品の取扱い
- 化粧品等の取扱い
- 生物由来製剤の特例
- 指定薬物の取扱い
- 希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の指定等
- 雑則
- 罰則

GMPの基本概念

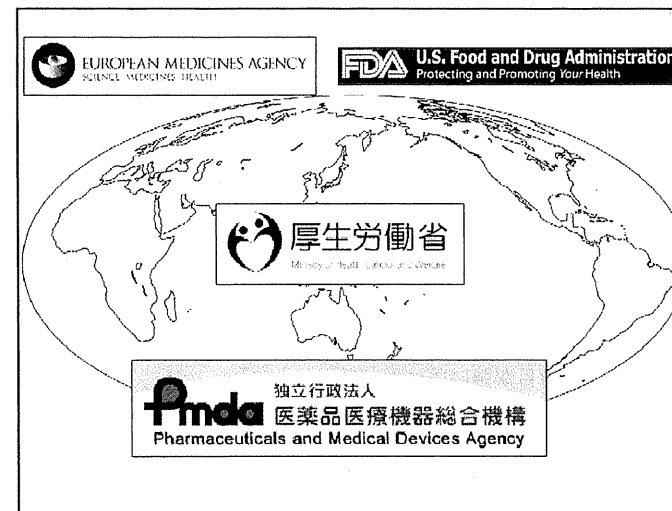
GMP (Good Manufacturing Practice)とは、
「医薬品の製造管理および品質管理に関する国際基準」

医療機器や化粧品等にも適用が広がっている。

国際基準の必要性:

人体や動物へ投与するため、人間や動物への影響が大きい。
また、効き目が強い薬は毒(有害)にもなる。

- 安全性を確保するため、一定の基準で評価する。
- 互換性のあるデータを共有する。



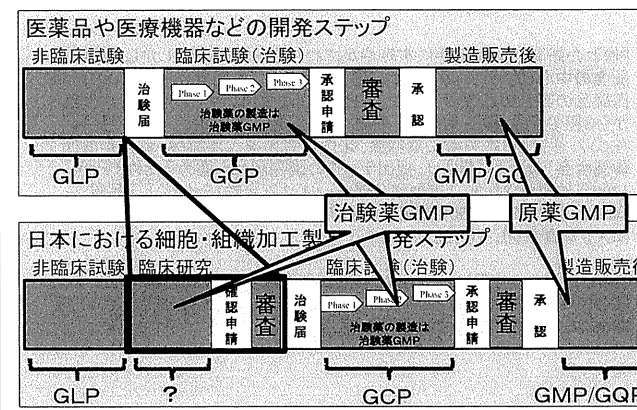
ICH (日米EU医薬品規制調和国際会議)

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for
Registration of Pharmaceuticals for Human Use

『優れた新薬は患者の手にすみやかにわたるべきである。しかし、医薬品開発の中心となっている日本、米国、欧州の3つの地域(3極)間での新規医薬品の審査の基準の違いがこの目的の障害になっている。』との認識から3極の行政(厚生労働省、米国:食品医薬品庁(FDA)、欧州委員会(EC))、企業(日本製薬工業協会、米国研究製薬工業協会、欧州製薬団体連合会)の6者が集まり、提出データの国際調和を進めるためICHが1990年に組織された。「有効性(Efficacy)」、「安全性(Safety)」、「品質(Quality)」の3分野で50を超えるガイドラインが作成され規制の国際調和に大きな貢献をしてきた。

当初、品質(Q)分野においては、安定性試験法(ICHコード:Q1)など、試験のプロトコルの調和が行われ、その後、規格及び試験法設定(Q6)、原薬GMP(Q7)などの包括的な議題が採用された。

「医薬品や医療機器」と「細胞・組織加工製品」の開発ステップの違い



GMPの基本概念

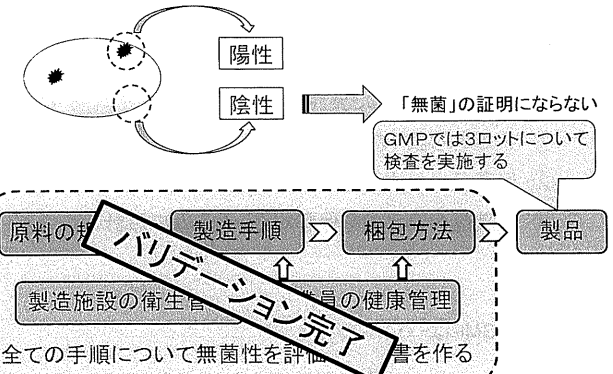
GMPの目的は、「安全な製品を恒常的に製造する」

=> GMPの基本的な3要件

- ① 人為的な誤りを最小限にする
- ② 医薬品に対する汚染および品質低下を防止すること
- ③ 医薬品の高品質を保証するシステムの設計

そこで、GMPは・・・

バリデーションの例（目的：製品の無菌性を検証する）



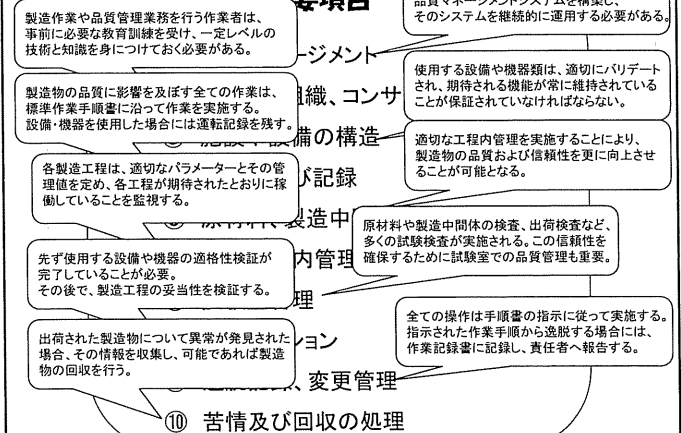
GMPの基本概念

GMPの要求に沿った運用は、

- ① 重要な事項は予め検証しておく。 バリデーション
- ② 検証された手順に従って作業をする。 標準化
- ③ **バリデーションとは、**

「製造や品質管理に係わる設備・機器やその手順などが、期待される結果を与えることを事前に検証し、これを文書化すること。」

GMPの主要項目



GMPの主要項目

- ① 品質マネジメント
- ② 従業員、組織、コンサルタント
- ③ 施設や設備の構造
- ④ 文書化及び記録
- ⑤ 原材料、製造中間体、製品の管理
- ⑥ 製造工程内管理
- ⑦ 試験室管理
- ⑧ バリデーション
- ⑨ 逸脱記録、変更管理
- ⑩ 苦情及び回収の処理

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

厚生労働省 平成18年7月3日

6 研究機関の基準

研究機関は、次に掲げる研究段階において、それぞれ次に掲げる要件を満たすほか、第1章第5に規定する基本原則を遂行する体制が整備されていなければならない。

(2) 調製機関 調製機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ◆ ヒト幹細胞の調製及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年厚生省令第28号)第17条第1項に求められる水準に達していること。
- ◆ 調製に関する十分な知識及び技術を有すること。

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」

「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準(治験薬GMP)」

逸脱の事例

製品Aと製品Bの滅菌工程をそれぞれ実施する。

- 製品Aの滅菌温度は、140Ⅲである。
- 製品Bの滅菌温度は、120Ⅲである。

作業担当者は、製品Bの滅菌を誤って140Ⅲで行ってしまった。しかし、滅菌温度が120Ⅲよりも高い140Ⅲであったので、滅菌の効果には影響ないと勝手に判断し、逸脱の報告をせずに次の作業工程に進めてしまった。

出荷判定の際、その製品の品質検査を行ったところ、有効成分の含有量が規定より低いことが判明した。その有効成分は、熱に対して不安定な物質であり、滅菌温度が高すぎたために、誤った滅菌条件によって成分が分解したと思われる。

細胞・組織加工製品の評価基準等の見直し(厚生労働省)

制定年月日	件名	種別・番号
平成18年7月3日	ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針	
平成20年2月8日	ヒト(自己)由来細胞や組織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について	薬食発第0208003号
平成20年3月27日	ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について	薬食監麻発第0327025号
平成20年7月9日	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	薬食発第0709002号
平成20年9月12日	ヒト(同種)由来細胞や組織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について	薬食発第0912006号
平成22年3月30日	医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について	医政発0330第2号
平成22年11月1日	ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(改正)	平成22年厚生労働省告示第380号
平成23年3月24日	第16改正 日本薬局方	厚生労働省告示第65号
平成23年4月28日	再生・細胞医療に関する臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする制度的枠組みについて	医政発0428第7号/薬食発0428第1号