第27回造血幹細胞移植委員会
(H. 20. 3. 7)
資　料　4

臍帯血の医薬品化に関する研究

厚生労働科学研究・再生医療等研究事業
「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」班
主任研究者　加藤俊一

調査研究の経緯

特別研究:臍帯血の医薬品化に関する研究

目的:臍帯血を医薬品とすることができるか否かを調査研究する

経緯:平成17年度　中畑班にて調査開始(主に海外での調査)

平成18年度　中畑班と加藤班による合同調査に移行

平成19年度　加藤班の研究として継続

1. 法律、指針による基準との整合性　(山口一成、小澤敬也)
2. GMP基準、GTP基準適用の妥当性(川上浩司、山口照英)
3. 国内臍帯血バンク技術水準　(高梨美乃子、甲斐俊朗)
4. GMP基準による細胞処理経費実状(伊藤仁也、前川　平)
5. GMP基準での細胞処理の経費試算(河原和夫)
6. 国際的な動向の調査　(高橋恒夫、川上浩司)
7. ヒト幹細胞臨床応用基準との整合性(中畑龍俊)
8. 総括　(加藤俊一)

医薬品・組織・細胞の規制

	医薬品		組織・細胞	
	ｹﾐｶﾙ薬	血液製剤	自己	同種
法律・指針	薬事法・血液法		指針＊	未
基　準	GMP	GMP	GTP	未
ロット構成	有	有／無	（有）／無	（有）／無

＊「ヒト幹細胞等を用いる臨床研究に関する指針」（平成18年7月3日）

「自己由来ヒト細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」（平成20年2月8日）

GMPとは

1．Good Manufacturing Practice の略称

2．医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準

① 優れた品質の医薬品を恒常的に製造するために、必要な製造所の構造設備や製造管理及び品質管理の全般に亘って、守るべき事項を定めたもの

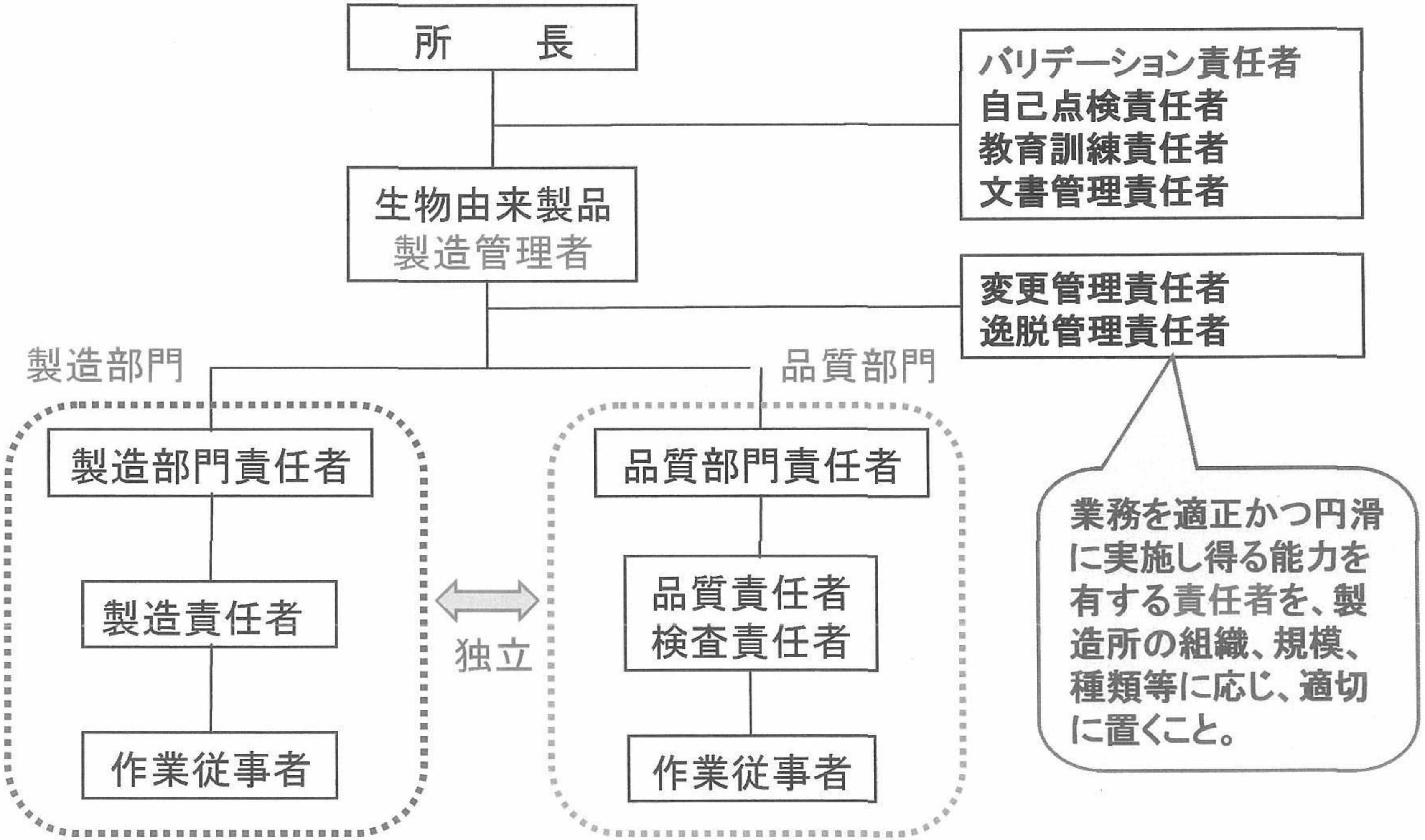
② 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（GMP省令）

・医薬品製造販売の承認要件　→　ソフト・ハード

③ 薬局等構造設備規則

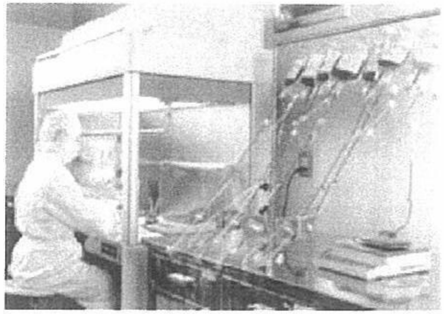
・医薬品製造業の許可要件　→　ハード

GMPの組織（血液センターの例）

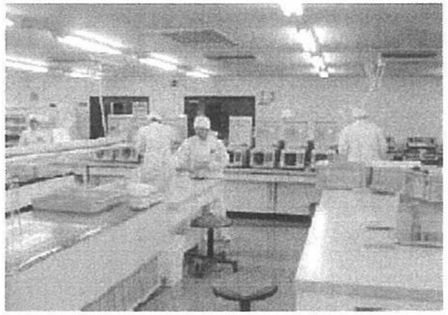


血液製剤の調整

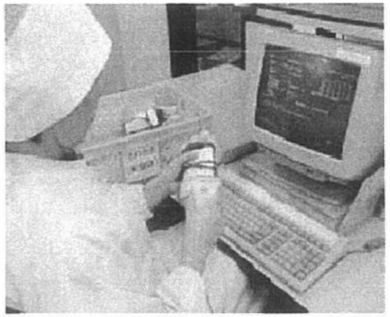
安全キャビネット



調整室全景



①登録



②遠心

③分離・調整

④血小板数測定

⑤容量測定

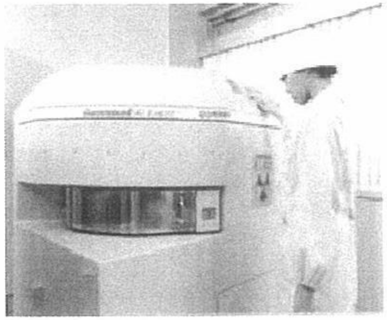
⑥ラベリング

⑦包装

⑧検査結果照合

⑨供給課へ引渡

⑩放射線照射



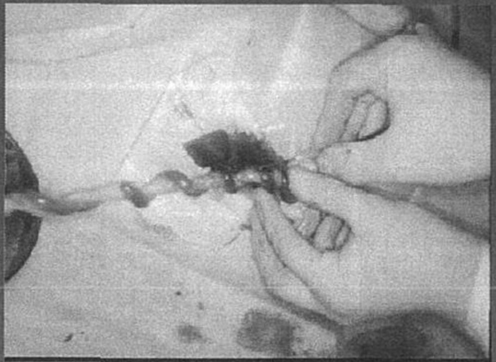
海外諸外国における状況調査

- 2006年１～２月に高橋恒夫教授と野村総研研究員数名によりアメリカ、ドイツ、イギリスの3カ国の調査が実施された。
- アメリカ：FDA: Food and Drug Administration
  CBER: Center for Biologics Evaluation and Research
- ドイツ:PEI: Paul Ehrlich Institute
- イギリス:HTA: Human Tissues Authority
  MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

欧米3カ国の状況（調査時）

	アメリカ	ドイツ	イギリス
人口	約3億人	8,200万人	6,000万人
監督官庁	FDA（CBER）	PEI	MHRA,HTA
さい帯血位置づけ	Tissue（組織） 血液・薬ではない	医薬品 血液・組織ではない	定義不明確 EU指令ではtissue
国の規制	ガイダンス広聴	ガイドライン	EU指令
さい帯血バンク数	総数156 公22、私101、公私13	総数6～7 公3（＋3），私3～4	総数3 公3，私0
国の規制	採取はGTP 分離・保存GTP (→GMP予定)	採取は基準なし 分離・保存GMP	過渡期 英国基準 →EU指令

さい帯血の流れ

採取	分離・保存・検査	移植
採取病院	さい帯血バンク	移植病院
		
GTP	GTP／GMP	GCP

アメリカFDAの臍帯血バンク規制

- FDAは、臍帯血バンクの規制(ガイダンス)(案)を2007年2月に発出して、パブリック・コメントを求めた
- 非血縁:「採取」はGTP、「分離・保存」はGMP
- 自己・血縁間:すべてGTP
- パブリック・コメントを踏まえて、最終案がまとまったが、いつ発令するか考慮中

＊日本などの動向にも強い関心を持って

米国FDAの臍帯血への規制

FDA/CBER: **Guidance for Industry Minimally Manipulated, Unrelated, Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic Reconstitution in Patients with Hematological Malignancies**

FDA/CBER: 産業のためのガイダンス
「血液腫瘍患者の造血能再構築を目的とした最小限の操作を受けた非血縁、同種臍帯血」

cGTP
(current Good Tissue Practice)

- 米国では、ヒト由来の細胞を用いた製剤に関してcGTPが設けられている。
- また医薬品の製造に関しては21 Code of Federal Regulations Parts 210 and 211においてcGMPが制定されている。

臍帯血規制の中心となる法律cGTP：要求される事項 (21 CFR Part 1271)

・採 取

- 採取における手順の明記
- ドナーの認定とドナーの追跡
- 混入菌の排除
- 採取の機器の管理と適切な取扱

・細胞処理

- 臍帯血処理の文書化
- 適切な細胞処理施設と環境管理
- 適切な処理機器（バリデーション、検証）
- 品質保持のための適切な管理
- プロセスの記録管理

cGTP and cGMP

- cGTPでは試薬、製品についてPHS Actに基づいているかどうかの適合性を要求しているのに対してcGMPでは該当する項目はない
- cGTPではHCT/Psの使用後についても追跡が可能となるように個別化、追跡記録について明記していること、そして、これらのcGTP規則についてFDAの査察および相談ができることが定められている
- cGMPでは、品質部門を製造部門とは別に設けること、検体の採取および所定の試験検査を実施し、製品の安全性、同一性などの性状に関して品質管理を行うことを規定している

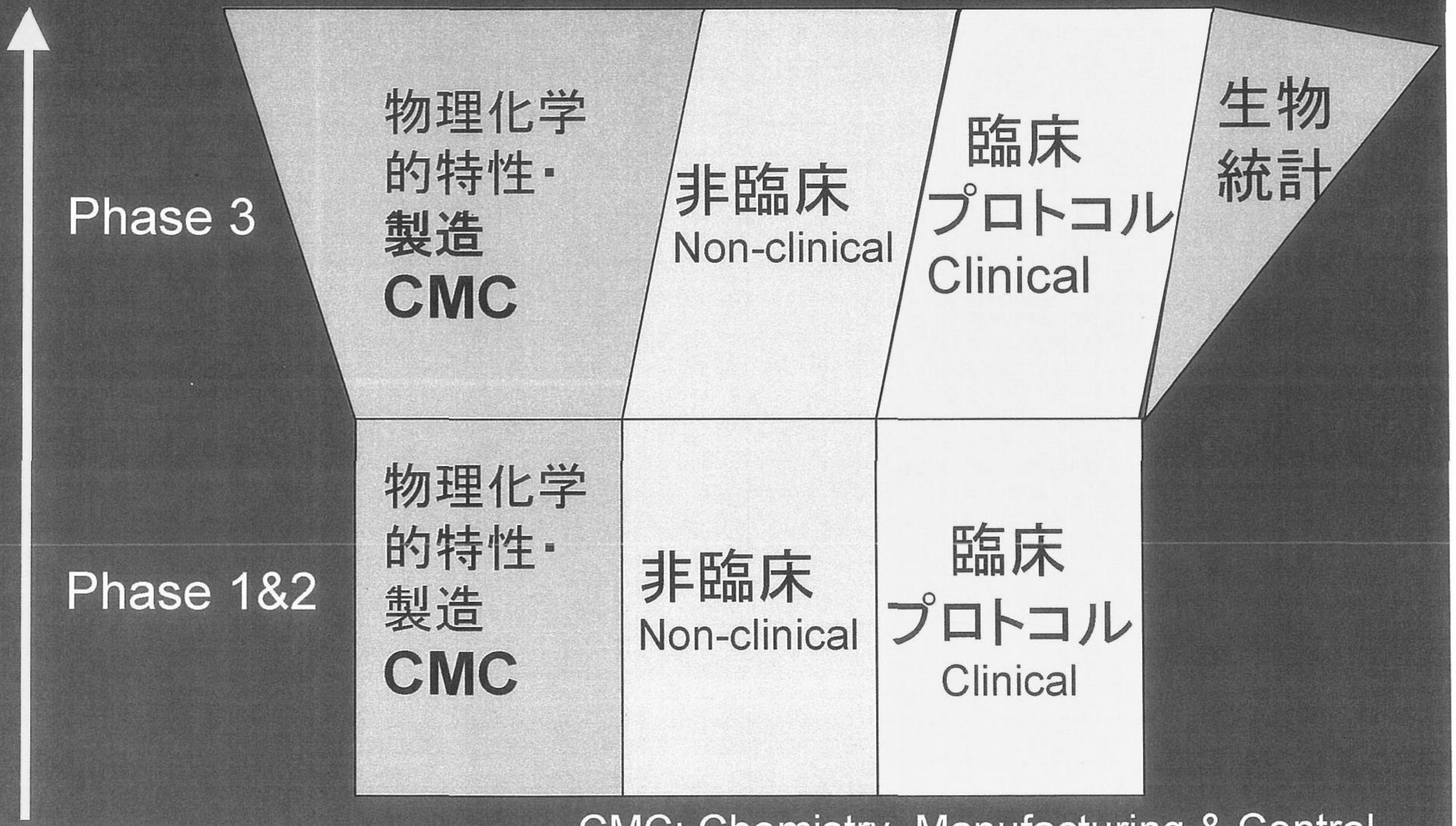
IND制度とは

- Investigational New Drug applications
- 人間（患者）にFDA未承認のいかなる医薬品を投与する場合にもINDパッケージを作成、申請することが義務付けられている

U.S. Food and Drug Administration

Department of Health and Human Services

FDAにおける臨床試験の審査項目と開発段階（イメージ）



CMC; Chemistry, Manufacturing & Control

薬事法:「製造業者」と「医薬品」

「製造業者」の要件

- 総括製造販売責任者:GMP基準
- 品質保証責任者:GQP基準
- 安全管理責任者:GVP基準

「医薬品」の製造販売承認の要件

- 申請:名称、成分・分量、用法・用量、効能・効果、副作用等を審査
- 製造所:製造管理・品質管理基準GMP適合性調査

環境・衛生管理(1)

構造設備と衛生環境区分

①無菌区域(安全キャビネット)

②清浄区域(クリーンルーム)

③清浄区域(三次更衣・脱衣室・無菌室前室)

④衛生区域(二次更衣室)

⑤血液曝露区域(臍帯血検査室)

⑥非血液曝露区域(受入、液体窒素、資材等)

環境・衛生管理(2)

衛生環境の管理

①点検項目(風量、室間差圧、温度、昆虫)

②点検実施

③判定

④不適事項への対処

⑤報告

環境・衛生管理(3)

環境モニタリング

①空中浮遊微粒子測定(パーティクルカウンター)

②空中浮遊菌測定(スリットサンプラー法など)

③表面付着菌測定(コンタクトプレート)

④測定結果の評価判定

⑤不適事項への対処

⑥実施報告

清掃管理

①清掃対象と清掃間隔
②清掃使用薬剤管理
③清掃使用用具の維持管理
④清掃方法
⑤血液汚染時の対応
⑥清掃後の点検・評価

その他

職員の衛生・被服の管理

①健康状態の管理

②被服の管理

入退室の管理

①手洗い

②立ち入り制限

③入退室管理

④物品搬入の管理

製法

臍帯血の受入

①受け取り：採取施設内で保管（20℃以下）

②搬送：専用容器（採取施設→調整施設）

③調整：HES法、セパックス法、AXP法）

④凍結：プログラムフリージング、-80℃冷凍庫

⑤保存：液体窒素（保存期間10年）

⑥移植用臍帯血としての登録

（ドナー情報：家族歴、分娩情報、問診票、6ヵ月健康調査）

規格試験法:保存時検査(1)

受入試験

①外観試験:目視

②容量

③有核細胞数検査

④血液型関連検査(ABO、Rh)

⑤感染症関連検査(HBV,HCV,HTLV-1,HIV-1,-2,ParvoB19,Syphilis,CMV,ALT)

⑥HLA

⑦無菌検査

規格試験法:保存時検査(2)

行程管理試験

①有核細胞数検査:調整開始前、濃縮後

②CD34+細胞数:濃縮後(7-AAD法)

③コロニー形成試験:濃縮後(Methocult法)

④無菌試験:最終産物

規格試験法：出庫前検査

出庫前検査

①HLA確認検査：最終産物、患者末梢血

②有核細胞数検査

③CD34+細胞数

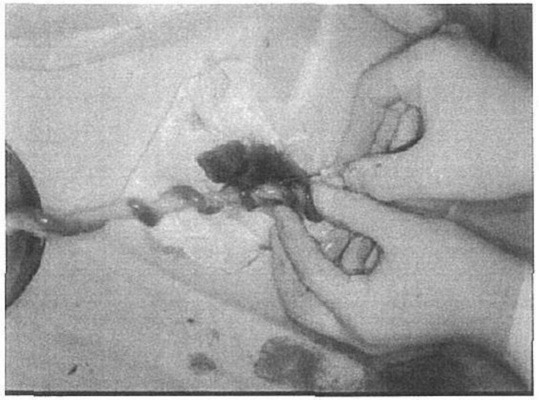
④コロニー形成試験

⑤生細胞率

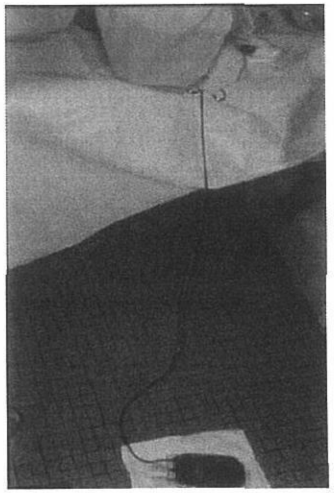
臍帯血の採取・搬送：GTP

①臍帯切断

②臍帯血採取



③採取バッグ



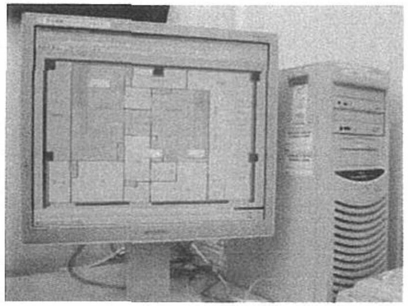
④搬送

⑤搬送容器

⑥臍帯血バンク

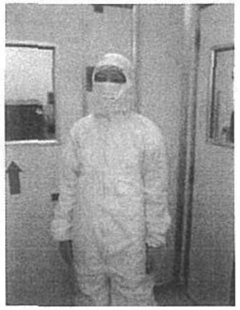
臍帯血の分離・保存：GMP/GTP

①CPCモニター

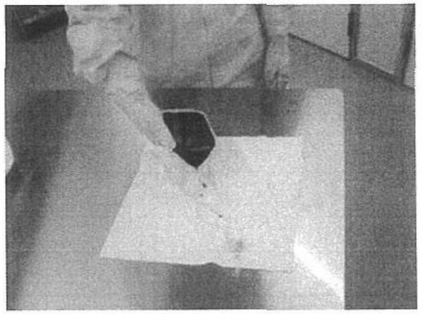


②臍帯血搬入

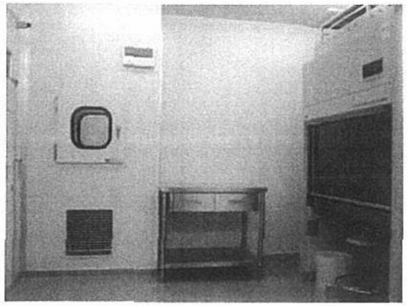
③更衣



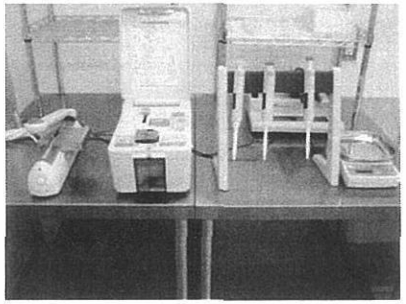
④臍帯血受入



⑤処理室



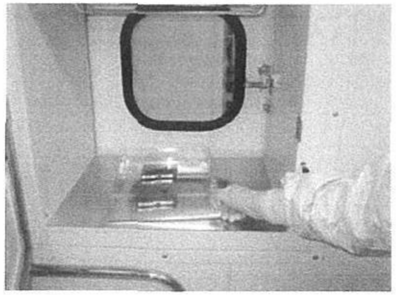
⑥処理器具



⑦安全キャビネット

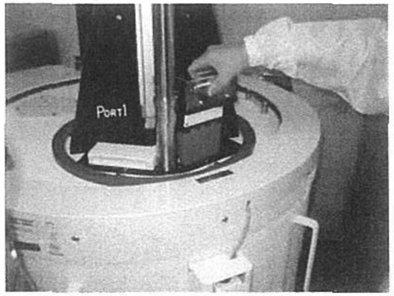
⑧遠心分離

⑨処理臍帯血搬出



⑩脱衣

⑪フリージング



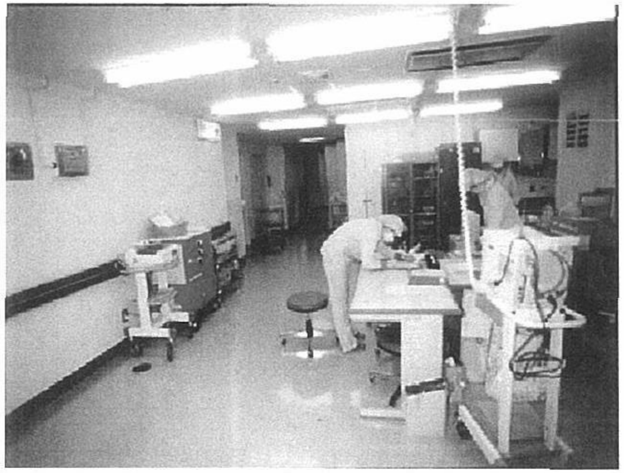
⑫保存

臍帯血の搬送・移植：GCP

①搬送（空路・陸路）

②搬送容器（ドライシッパー）

③移植病院



④移植

医薬品：GMP準拠時の費用試算（医科歯科大学　河原和夫教授）

- 「臍帯血バンク及び日本さい帯血バンクネットワークの事業・運営評価に関する分析調査」（河原和夫、平成14、15年度）
- 「臍帯血の医薬品化に関する調査研究報告書」（野村総研、平成18年度）
- 薬事法：GMP、GQP、GVPの要件で試算
- 採取１件あたり　492,106円（現在　47,459円）
- 保存１件あたり1,246,899円（現在120,251円）
- 出庫１件あたり8,829,705円（現在851,540円）

各バンクへのアンケート調査

- 組織面

①事業体として「製造業者」となれるか

②統合事業体のブランチとしての可否

- 設備面

③GMP基準を満たすか

- 技術面

④製法

⑤規格試験

- 費用面

⑦GMP準拠の際の費用試算

各バンクからのアンケート結果

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
製造業者	X	X	○	X	X	X	△	ー	X	X	X
ブランチ	△	△	○	△	△	X	△	ー	X	△	△
GMP設備	△	X	○	○	X	X	△	ー	X	△	△
製法	△	△	○	○	X	○	○	ー	△	○	○
規格試験	△	△	○	○	X	△	○	ー	△	○	○
費用試算＊	1.9	?	1.0	1.5	?	4.8	4.0	＿	?	1.8	1.7

○:可能、△:条件付き可能、X:不可能、ー:回答不能
＊費用試算は現在と比較して何倍となるかで表示

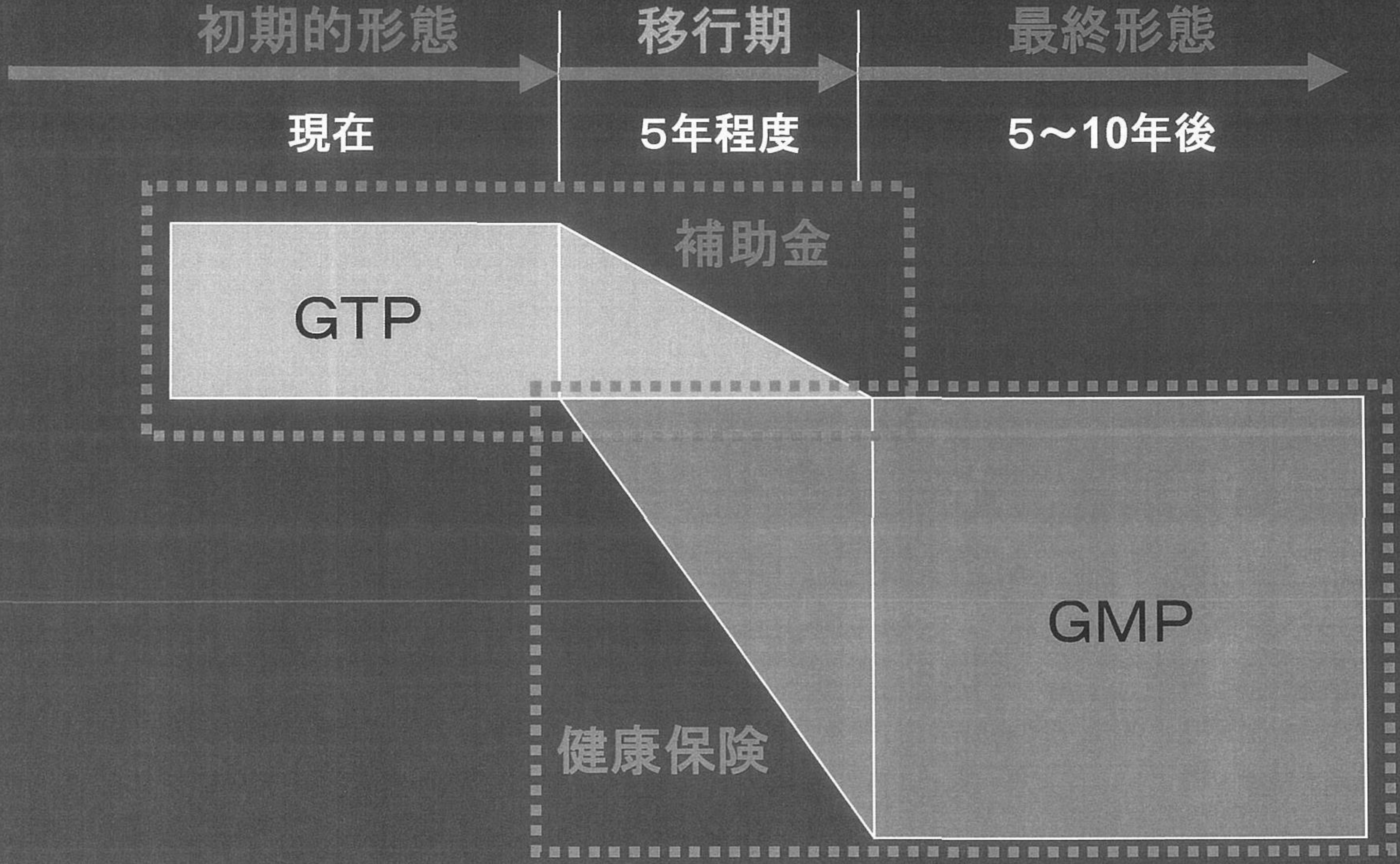
まとめ

- 移植用の臍帯血をGMP、GTPのいずれで規制するかについては欧米諸外国でも検討途上のところが多い。
- わが国で臍帯血を「医薬品」として位置づける場合にはGMP基準を適用することになり、現行のバンク数とネットワーク形態で行った場合には約10倍の費用が必要と試算された。

提言（1）

- 「医薬品」であると否とに関わらず、臍帯血の品質向上と安全性の確保は必要である。
- 現在の体制下においても、品質向上のためには製法・規格試験の統一、検査機関の集中・共用などを行う必要がある。
- 安全性確保のためには、検査精度の向上、記録保存と追跡・遡及調査などの管理体制強化が必要である。

提言(2)

- 現在の臍帯血バンクをGTPレベルで運用する「移行期」を経過して、将来的にはGMPレベルを目指すことが望ましい。
- その際には、バンクの安定的な運営のために、常勤職員の確保と雇用を義務づけ、人件費補助の拡充が必要と見込まれる

GTPレベルからGMPレベルへ