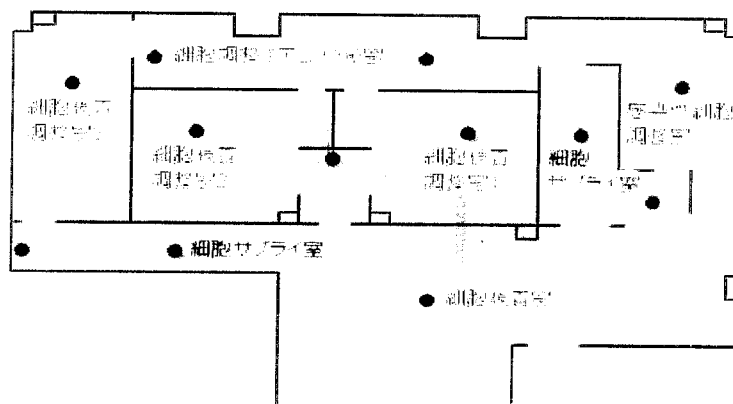


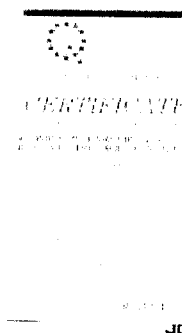
# 東京医科歯科大学医学部附属病院 細胞治療センター



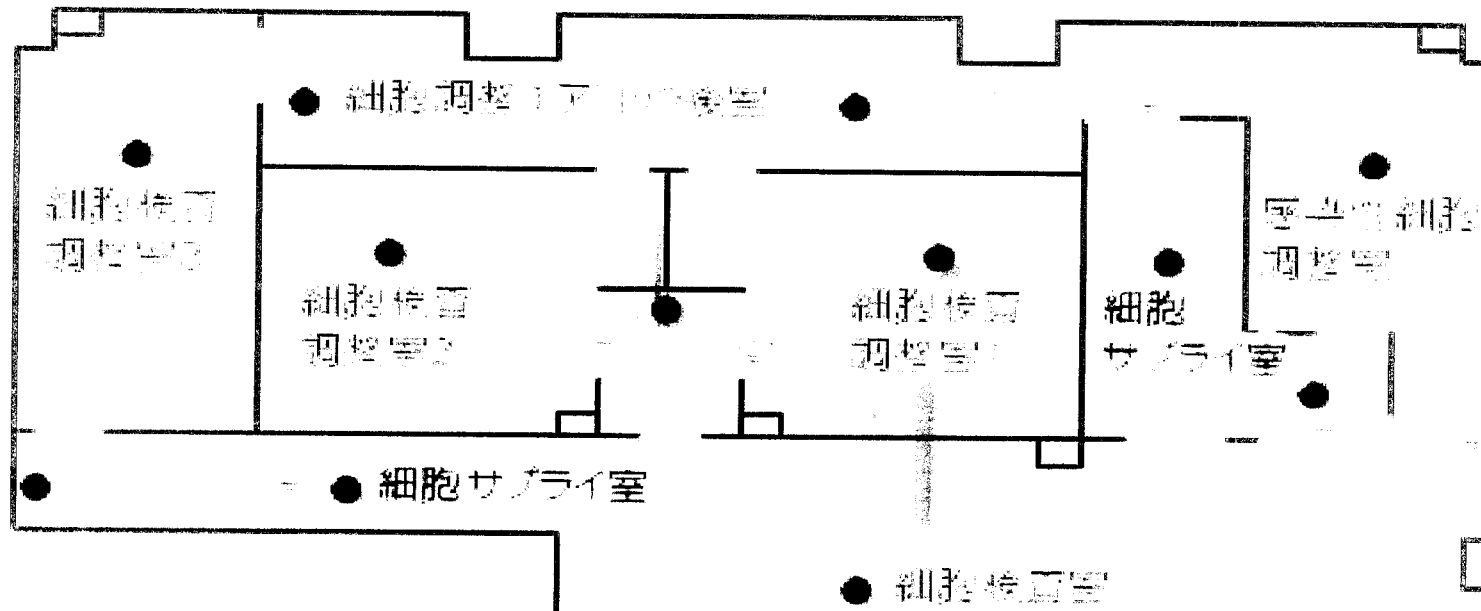
ISO9001  
CERTIFICATION



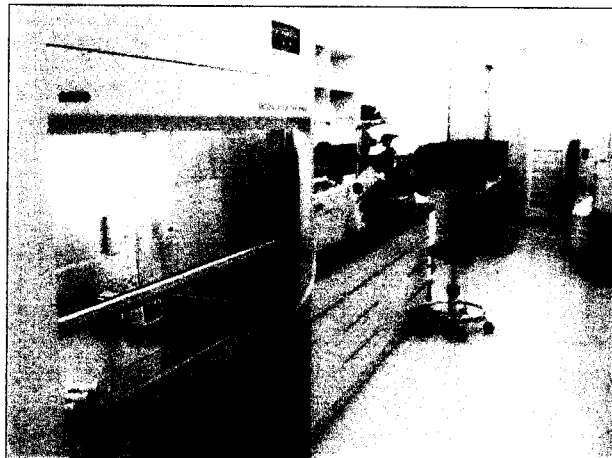
ISO 9001



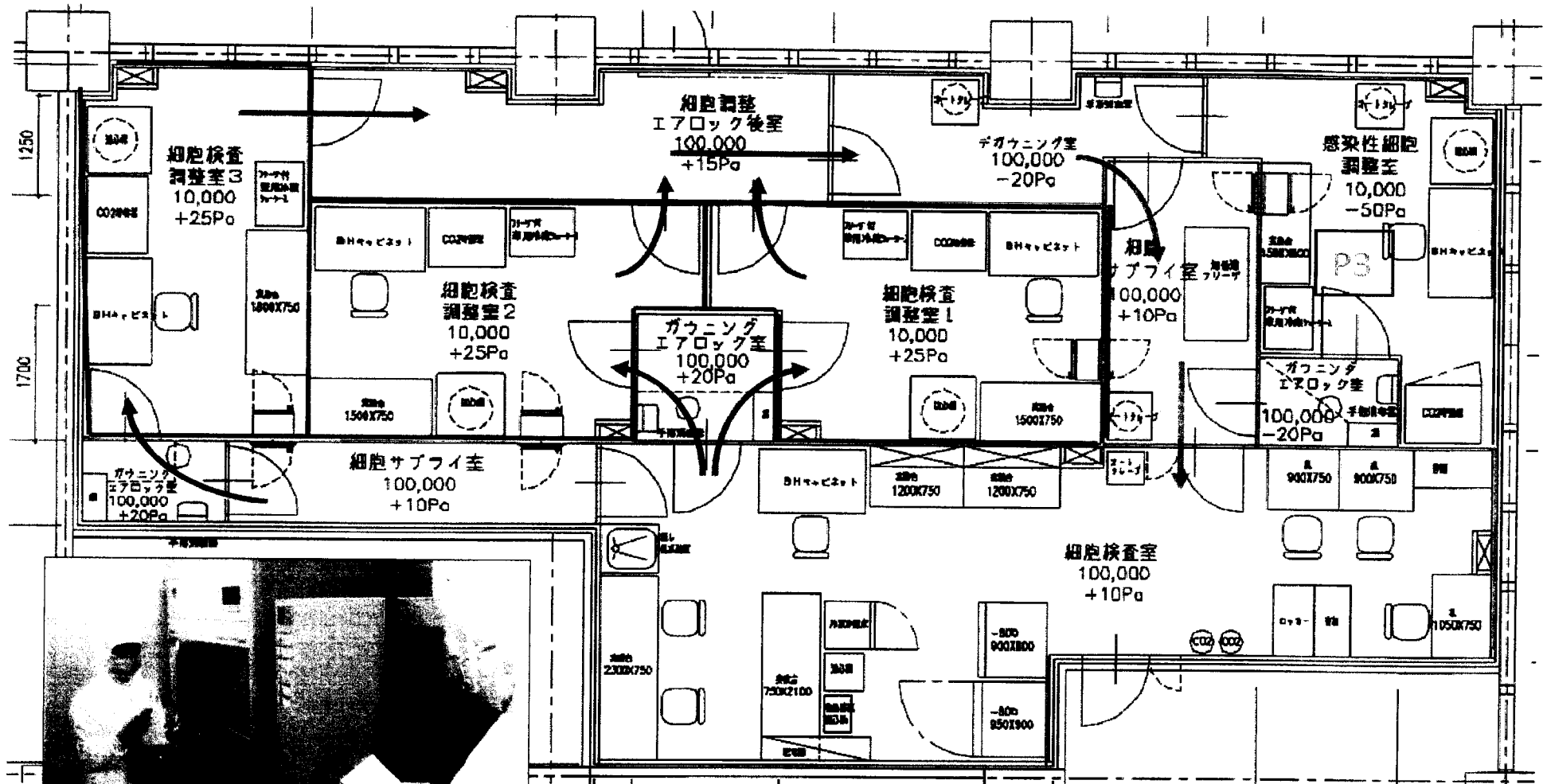
資料7  
森尾委員提出資料



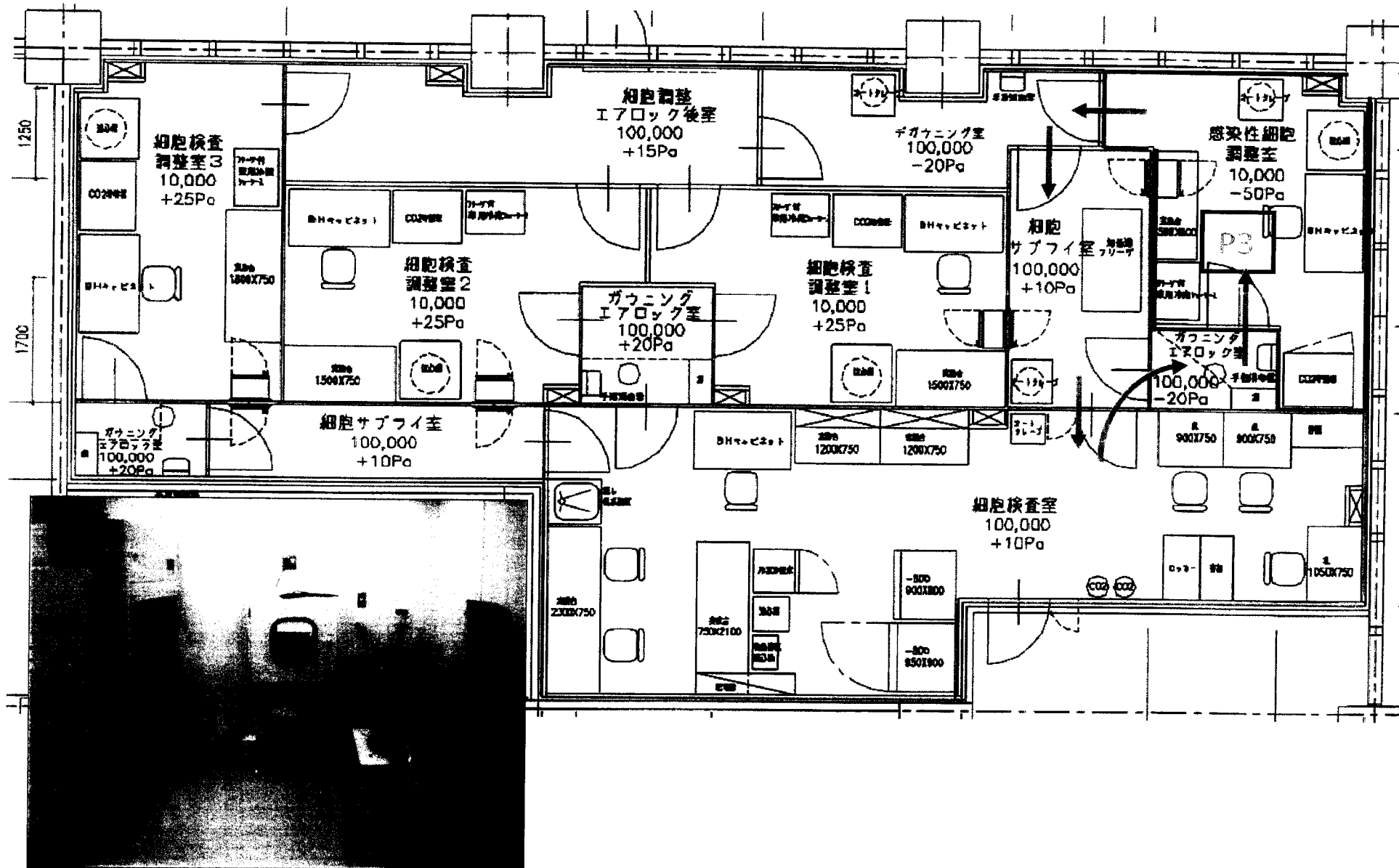
# 東京医科歯科大学医学部附属病院 細胞治療センター



# 東京医科歯科大学医学部附属病院 細胞治療センター



# 東京医科歯科大学医学部附属病院 細胞治療センター



# 東京医科歯科大学における再生医療・細胞治療施設

1. 設立: 平成14年(2002年)2月

文部科学省高度先進医療開発経費により、医学部附属病院6階に設置

2. 院内施設認定:平成14年(2002年)4月

センター長(併) 森尾 友宏(医歯学総合研究科・発生発達病態学・准教授)

管理スタッフ(併)

・管理責任者・品質管理責任者(副センター長兼任)

梶原 道子(医学部附属病院・輸血部・副部長)

・製造管理責任者

清水 則夫(難治疾患研究所・ウイルス治療学分野・准教授)

技術補佐員: 峯岸 志津子、大山 敦

共同研究員: 落合 央、水上 美樹、渡邊 健、片山美来

事務補佐員: 辻 彩子(ISO9001担当)、星川 あき子(厚生労働省班研究担当)

松本耕一郎(データ管理担当)

# 品質管理された再生医療・細胞治療に向けて

平成14年02月	細胞治療センター完成
平成14年07月16日	資料作成開始（書類作成検討会：月2回）
平成15年09月26日（2003年）	内部監査講習会（内部監査員認定者：6名）
平成15年10月01日	ISO9001運用開始
平成15年10月10日	書類審査
平成15年11月18, 19日	第1回内部監査
平成15年12月03日	第1回マネジメントレビュー
平成15年12月12日	ISO9001予備審査
平成16年02月09, 10日	ISO9001登録審査
平成16年02月20日（2004年）	ISO9001認証取得

# 品質管理された再生医療・細胞治療に向けて

平成16年11月19日	第2回内部監査
平成17年02月18日(2005年)	ISO9001定期審査
平成17年03月24日	第2回マネージメントレビュー
平成17年12月02日	第3回内部監査
平成18年02月03日(2006年)	ISO9001定期審査
平成18年03月24日	第3回マネージメントレビュー
平成18年11月17日	第4回内部監査
平成19年01月18, 19日(2007年)	ISO9001更新審査
平成19年03月23日	第4回マネージメントレビュー
平成19年11月16日	第5回内部監査
平成20年02月15日(2008年)	ISO9001定期審査
平成20年03月28日	第5回マネージメントレビュー
平成20年12月05日	第6回内部監査
平成21年02月13日(2009年)	ISO9001更新審査
平成21年03月27日	第6回マネージメントレビュー

設備・機器点検・校正：1回/年（9月～10月）

定例検討会  
(1/週)

# 指図書・記録書

改訂番号 2

製造指図書兼記録書(CCT-B1-002A)

NO. \_\_\_\_\_

ハーベスト①

作業日: \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日 作業担当者: \_\_\_\_\_

品質管理責任者承認 (年月日)	バッグNO,日付の確認	ステップ5又は6試験	実施日	試験結果
作業確認	NO	無菌試験		合・否
	#	エンドトキシン試験		合・否
	#	ウイルス検査		合・否
	#	FACSによる検査		合・否

指図及び作業記録				
作業項目	指図	記録	確認	特記事項
差圧確認	差圧に異常がないことを確認	確認者サイン:		
作業開始前確認	バッグに間違いがないか確認	確認者サイン:		
作業時間 (開始～終了)				
作業場所	細胞調製室1・2・3, 感染性細胞調製室			
機 器	名称	メーカー	管理 No 又は Lot No	使用量
原 材 料	1	250ml 遠心管	コーニング	管理 No: _____ 本
	2	50ml シリンジ	テルモ	管理 No: _____ 本
	3	100µm フィルター	ファルコン	管理 No: _____ 個
	4	150ml 分離バッグ	テルモ	管理 No: _____ バッグ
	5	洗浄液調製 (0.1% BSA)	生理食塩水	管理 No: _____ ml
	6	7分液液調製 (3% BSA)	血清	管理 No: _____ ml
	7	チョコレート寒天培地	日研生物	管理 No: _____ 枚
	8	5ml ビベット	ファルコン	管理 No: _____ 本
①	バッグをよく攪拌			
②	1に細胞浮遊液を分注	1バッグに対し遠心管 4本使用		
③	②を遠心	1,800rpm × 5min		
④	上清を捨て細胞ペレットを分散	分散前にペレット量を確認 (目視)	約 ml/本	上清デカントで捨てる
⑤	④に次の細胞浮遊液を分注			
⑥	⑤を遠心	1,800rpm × 5min		
⑦	上清を捨て細胞ペレットを分散			
⑧	5を加えて攪拌	4本の遠心管を2本にまとめる		
⑨	⑧を遠心 (洗浄)	1,800rpm × 5min		
⑩	上清を捨て細胞ペレットを分散	分散前にペレットの合計量を確認 (目視)	約 ml/本	
⑪	6を入れ攪拌			
⑫	細胞数算定用サンプル採取	浮遊液 10µl + 5:2ml		200倍希釈
⑬	2をセットしたものを通して4に注入			
⑭	*無菌試験用サンプル採取	7に500µlの細胞浮遊液を滴下		無菌状態で採取参照
⑮	*エンドトキシン試験用サンプル採取	細胞浮遊液 500µlを採取		エンドトキシン試験用試薬参照
⑯	4のチューブをシール	3 cm(0.5ml) × 1本		一部参考品として保存
⑰	リンパ球数算定及び生存率算定	細胞浮遊液 10µl を専用ビベットマンとチップで採取	細胞数: × 10 cells	10µl + トリパブルー 20µl
⑱	ラベル記入		生存率: %	
⑲	最終確認 (他者に依頼)	バッグ ラベル 使用材料の確認		
作業終了確認	確認者サイン:			年 月 日
	バッグ No	#	#	

リンパ球算定結果 判定基準 回収リンパ球数の生存細胞が90%以上

CCT-B3-001A

改訂番号: 3

ウイルス試験記録書②(定性)

作業日: \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

作業担当者: \_\_\_\_\_

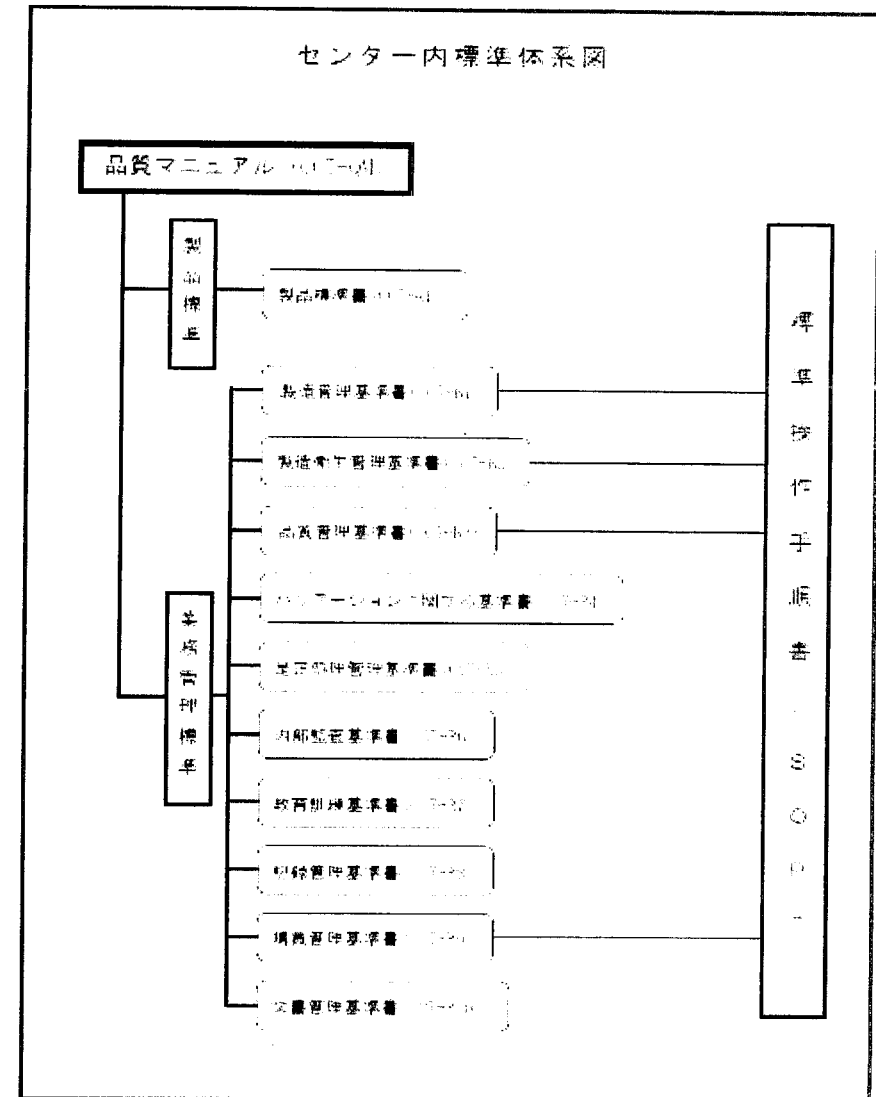
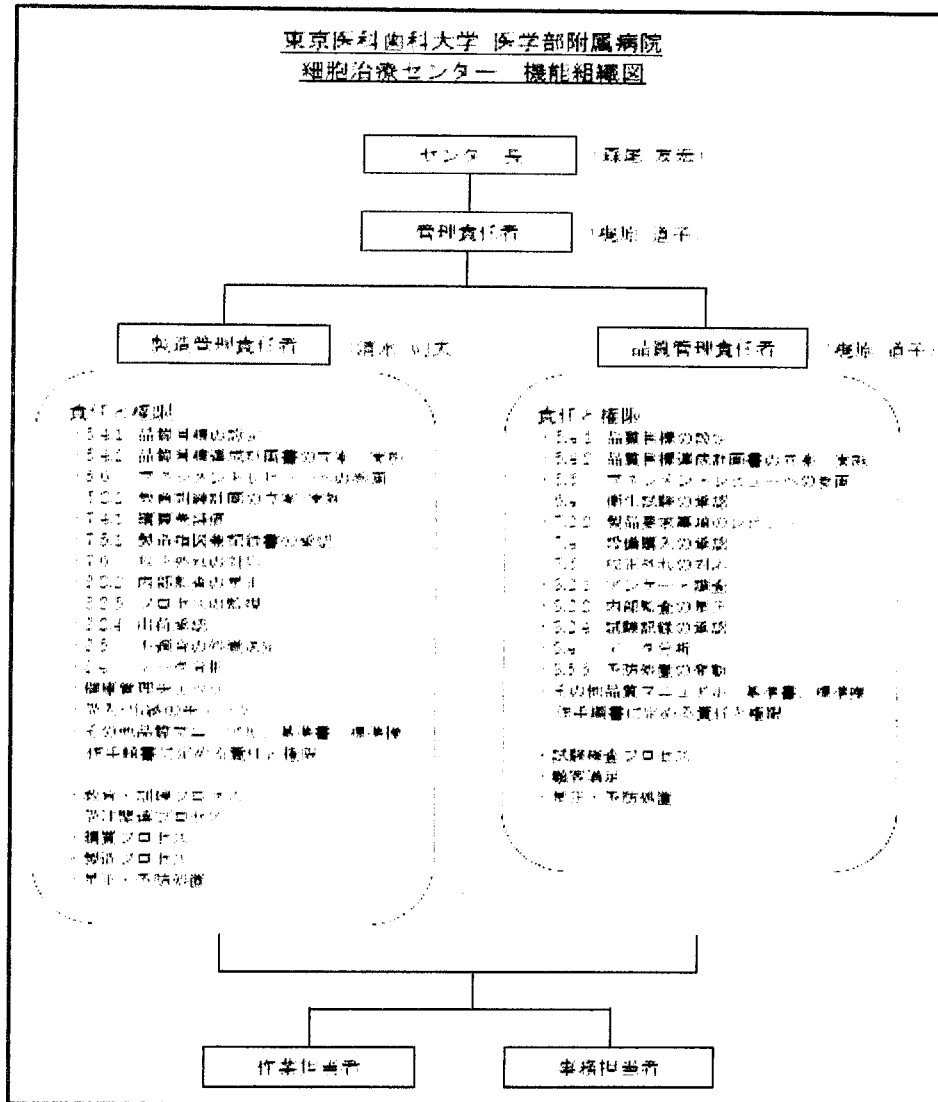
品質管理責任者承認 (年月日)	再試験				
作業確認					
指図及び作業記録書					
作業項目	指図	記録	確認	特記事項	
作業開始前確認	サンプルに間違えのないことを確認	確認者サイン:			
作業時間 (開始～終了)					
DNA No.	製造 No.	判定	DNA No.	製造 No.	判定
		Negative Positive ( )			Negative Positive ( )
		Negative Positive ( )			Negative Positive ( )
		Negative Positive ( )			Negative Positive ( )
作業場所	細胞検査室				
機 器 ・ 原 材 料	1	カルーセル遠心機	ロシュ		
	2	微量高速冷却遠心機	TOMY		
	3	カルーセル	ロシュ		
	4	Light Cycler	ロシュ		
	5	キャピラリー	ロシュ	管理 No: _____	本
	6	1.5ml チューブ	QSP	管理 No: _____	2 本
	7	Multi B/G Primer Mix	自家	Lot: _____	0.4µl × 本
	8	A set Primer Mix	自家	Lot: _____	0.6µl × 本
	9	A set Probe Mix	自家	Lot: _____	5µl × 本
	10	B set Primer Mix	自家	Lot: _____	0.6µl × 本
	11	B set Probe Mix	自家	Lot: _____	5µl × 本
	12-1	Accuprime Taq	Invitrogen	管理 No: _____	0.25µl × 本
	12-2	Buffer + BSA	自家	Lot: _____	1.5µl × 本
13	蒸留水 A set B set	大塚	管理 No: _____	2.25µl × 本	
①	6に13を分注	2.25µl			A, B set 2種類
②	①に12-2を加える	1.5µl			
③	②に8, 10をそれぞれ加える	0.6µl			
④	③に7をそれぞれ加える	0.4µl			
⑤	④に12-1を加える	0.25µl			
⑥	5に⑤を分注	5µl			よく混和する
⑦	各⑥に Negative control 添加	5µl			使用した13が Negative control
⑧	各⑤にサンプル添加	5µl			よくピペティングする
⑨	2で遠心	3,000rpm × 1秒			
⑩	⑨に9, 11を加える	5µl			
⑪	⑩に蓋をする				折れやすいので注意
⑫	3に⑩を立てる				折れやすいので注意
⑬	PCR プログラム選択し反応	Multiplex PCR			
⑭	1で遠心				
⑮	⑭を逆さにして1分静置				
⑯	melting プログラム選択	Multiplex Melting			
⑰	Melting 反応	判定法は操作法参照			
作業終了確認	確認者サイン:				年 月 日

作業者のコメント:

品質管理責任者のコメント:

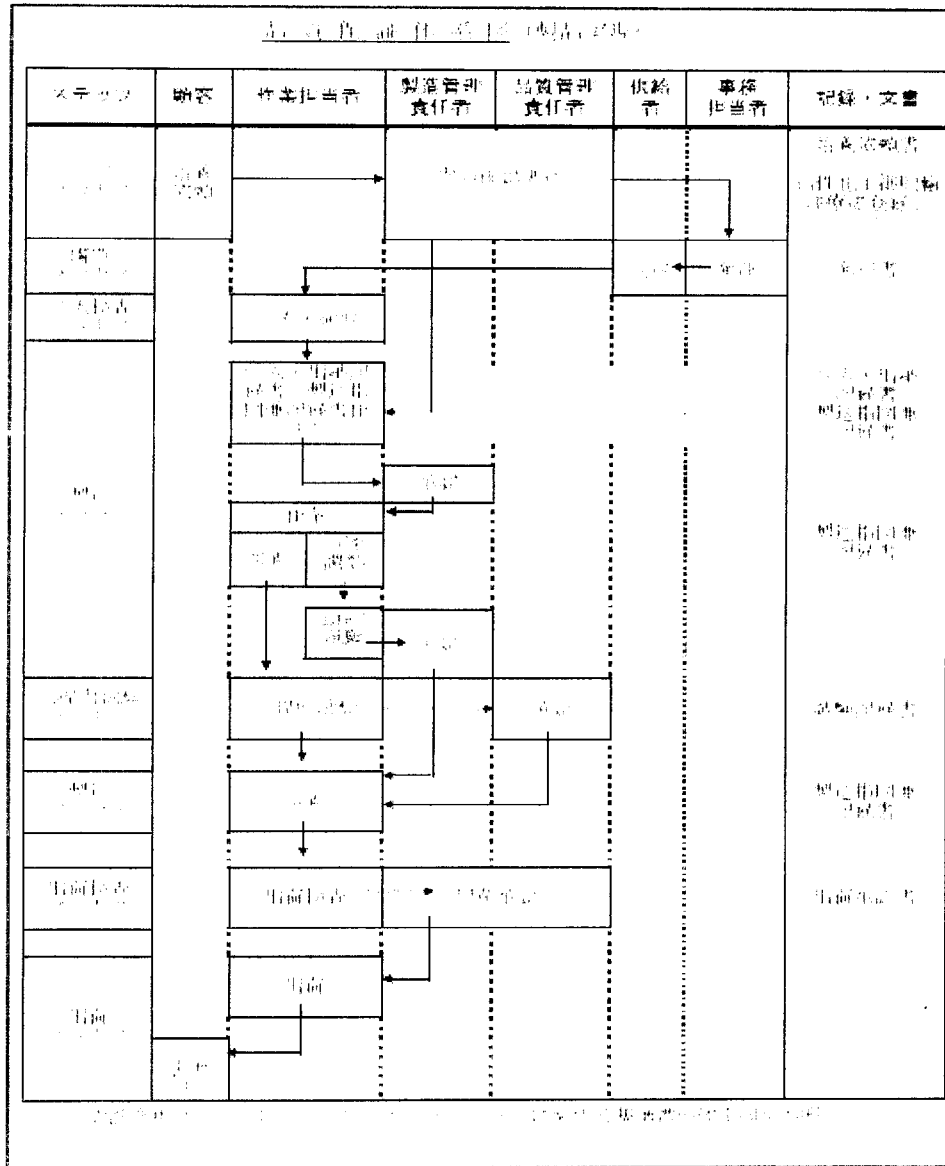


# 組織体系及び文書体系



# 品質保証体系

# 細胞調製施設として初めてISO9001取得



## ISO9001 マネジメントシステム登録証

登録番号 JQA-QMA11047



登録名称  
東京医科歯科大学医学部附属病院  
細胞治療センター  
東京都文京区湯島1-5-45



登録規格 JIS Q 9001:2000  
JIS Q 9001:2000



ISO 9001:2000 JIS Q 9001:2000



登録規格 JIS Q 9001:2000

登録規格 JIS Q 9001:2000



財団法人 日本品質保証機構

依久間謙司



# (1) 体外増幅ドナーCD4T細胞輸注療法



臍帯血・末梢血単核球分離

ドナー（血縁）  
生着細胞（非血縁）

FACS

網羅的ウイルス検査

抗CD3抗体固相化フラスコ中でIL-2と共に培養

抗CD4-磁気ビーズでCD4T細胞を精製

網羅的ウイルス検査

ガス透過性バッグに移してIL-2存在下に培養

網羅的ウイルス検査・細菌検査

FACS

凍結保存

保存  
(15年以上)

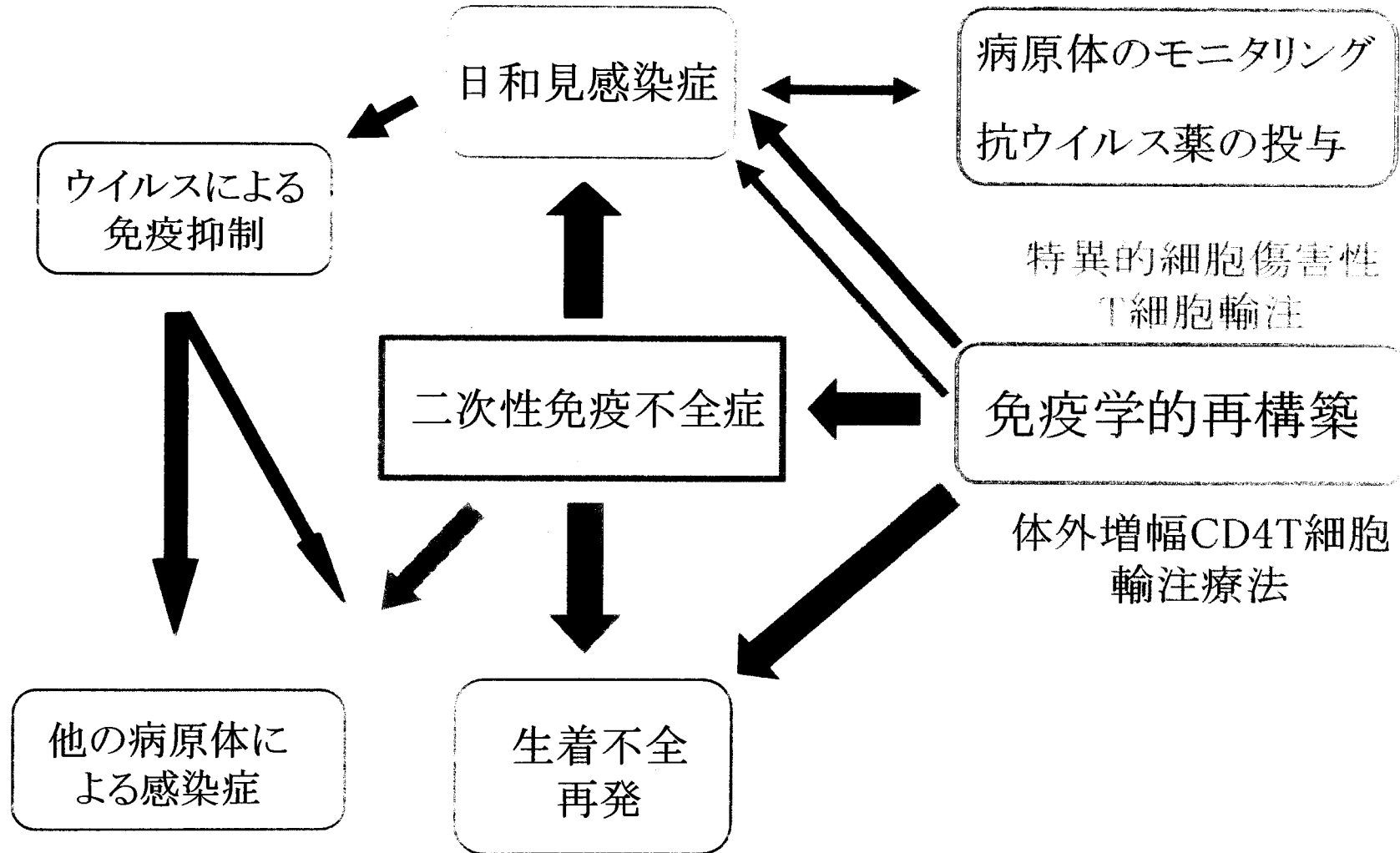
細胞を回収し、生理食塩水で洗浄

1%HSA加生理食塩水に浮遊、点滴静注

抗CD3抗体固相化フラスコ中で  
IL-2存在下に培養

# 造血細胞移植後二次性免疫不全:

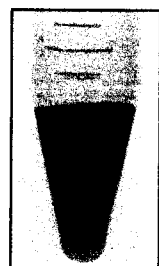
## 日和見感染症、生着不全、(再発)



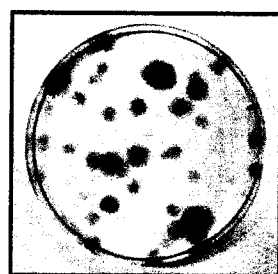
## (2) 滑膜由来軟骨再生療法



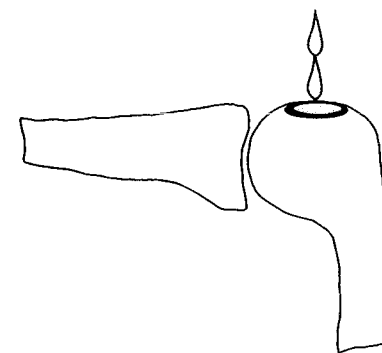
関節鏡検査  
滑膜採取



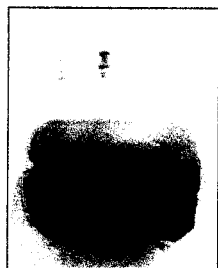
滑膜を  
酵素処理



低密度で  
14日間培養



細胞浮遊液  
の静置



自己血採取



この療法は、関節鏡を用いて  
関節腔内に移植したものです。  
効果がまだ十分に立っていません。  
人への効果も十分明確とはたは  
せていません。

# 東京医科歯科大学における再生医療・細胞治療研究

- 1) 先進医療:  
免疫細胞治療 ex vivo増殖活性化Tリンパ球輸注療法  
ATL細胞特異的CTL細胞療法(免疫治療学分野)  
新規PTDを用いたペプチドハルス療法(有機材料分野)
- 2) 造血細胞移植: 骨髓細胞・臍帯血・末梢血幹細胞移植
- 3) 骨軟骨再生医療: 軟骨再生医療(運動器外科学、軟骨再生学分野)  
骨再生医療(整形外科)  
歯槽骨再生医療(歯周病学)
- 4) 血管再生医療: 末梢血幹細胞調製(老年病内科学、膠原病リウマチ内科)  
培養脂肪細胞による治療(生命倫理研究センター)  
毛細血管のパターン再生技術(分子細胞機能学)
- 5) 神経再生医療: 神経内科学
- 6) 肝組織再生医療: 肝胆膵外科、病態生化学
- 7) 遺伝子医療: NF- $\kappa$ Bデコイ(循環器内科)、ナノデリバリー(有機材料分野)  
亜鉛フィンガーツール(分子認識分野)
- 8) タンパク治療: PTDを用いた細胞内タンパク導入(小児科、膠原病リウマチ)
- 9) 自己免疫疾患: 細胞周期制御による関節リウマチの治療(膠原病リウマチ)
- 10) 再生医療の素材: 安全な再生医療用移植材料の開発(分子制御分野)

# 再生医療・細胞治療における各種指針をクリア できる品質管理・安全保証体制

細胞調製施設の整備  
無菌培養施設の設置  
(細胞治療センター 2002.2)

組織と文書体系  
培養・検査・記録システムの整備  
ISO9001:2000認証取得  
2004.2

微生物検査法の確立  
網羅的迅速ウイルス検査法  
細菌・真菌・エンドトキシン検査  
製品標準適合性試験  
細胞変異原性試験

技術革新による  
安価かつ汎用性のある  
品質保証・安全保証  
システムの構築

第38回医学系大学倫理委員会連絡会議国際シンポジウム(2008年1月25日、26日)  
「東京医科歯科大学医学部附属病院細胞治療センターにおける品質管理」

# 高感度網羅的迅速ウイルス検査 (20種類, 20 copy, 2時間, 2000円)

自動核酸抽出



LightCycler  
Capillary PCR

マルチプレックスPCR 2-9種類のプライマー



プローブ液と混合

Fluorescence anchor probe  
LC-Red640 (705) - probe



融解曲線分析

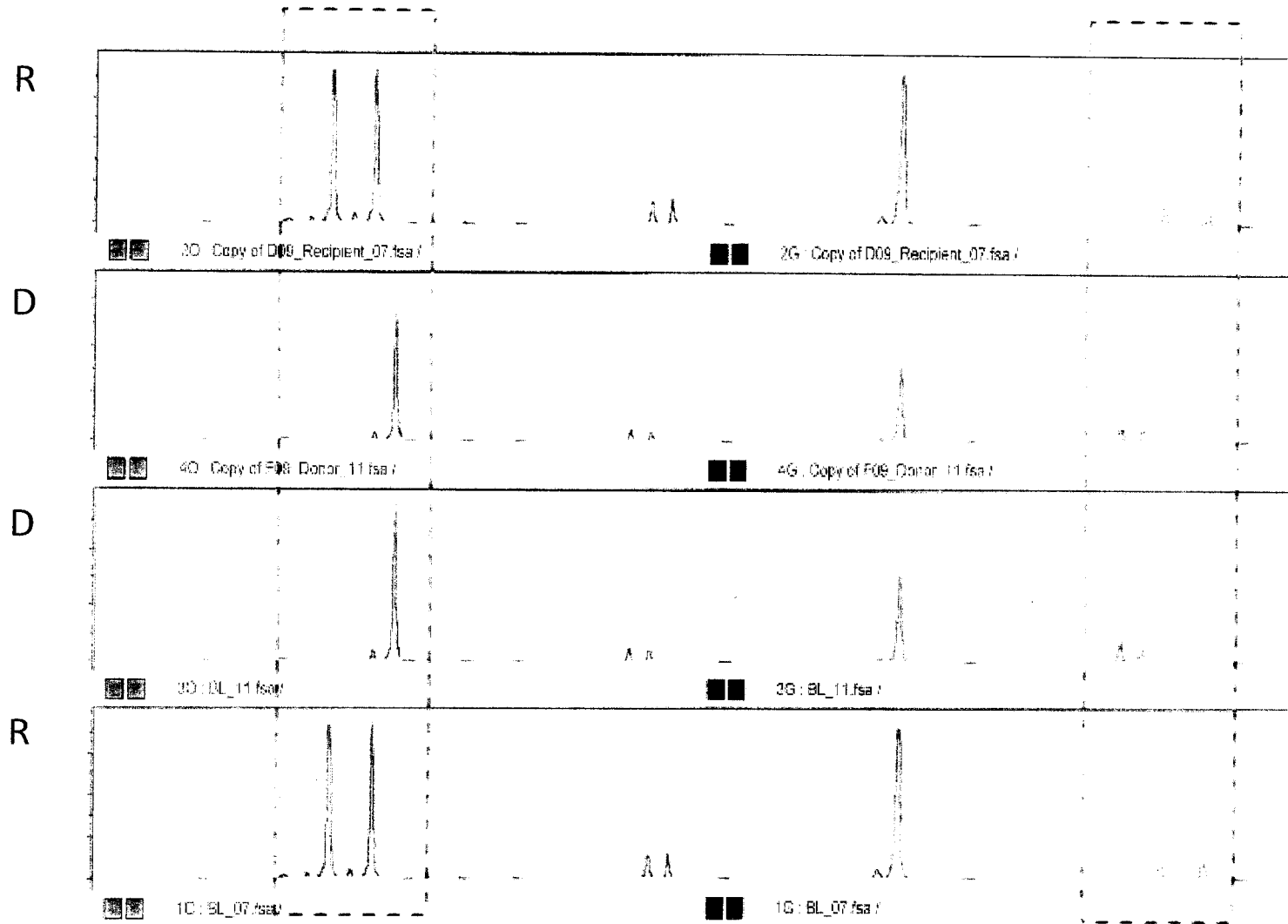
T<sub>m</sub>値の違いを検出



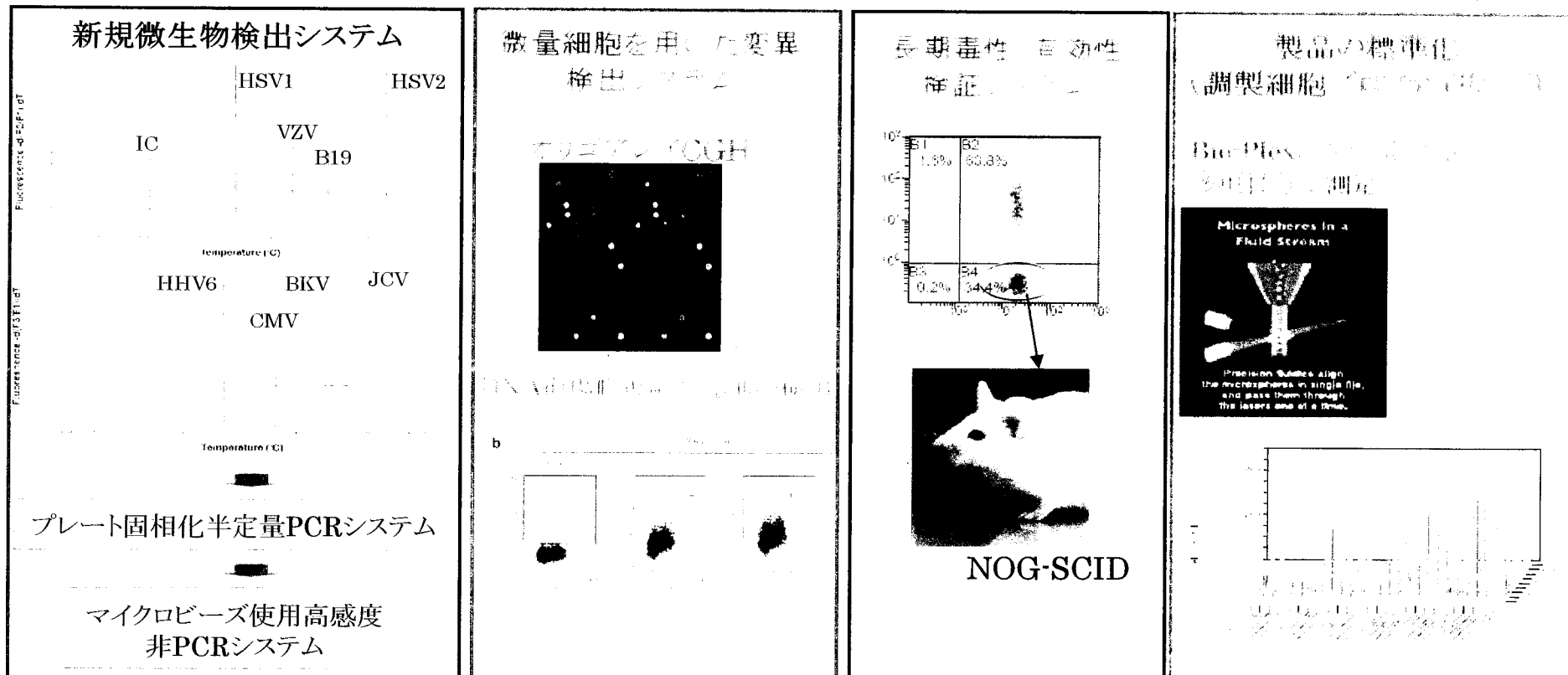
陽性ウイルスについてReal time PCR



# 個人識別検査



再生医療・細胞医療製剤に汎用可能な新規微量高感度品質管理・  
安全性検証システムの開発と製剤の規格化に関する研究 (H20-再生-一般-006)



再生医療・細胞治療現場での妥当性検証

長期的効果および有害事象の検討

汎用可能な細胞製剤安全品質基準(標準作業手順書)の提言

システムの要件

- ・微量測定
- ・高感度
- ・多項目
- ・迅速
- ・低価格

# 再生医療・細胞治療の普及における問題点

1. 細胞調製施設(維持・管理)と人員
2. 細胞加工品についての法体系
3. 基礎/臨床研究・産学官連携体系
4. 資材・輸送・搬送
5. 品質保証
6. 細胞標準規格設定
  - ・実態把握
  - ・施設間情報交換
  - ・医療における位置づけ
7. 安全性評価

厚生労働科学研究「再生医療・細胞医療製剤に汎用可能な新規微量高感度品質管理・安全性検証システムの開発と製剤の規格化に関する研究」班 平成20年度第2回班会議

2009年2月28日