

院内における血液細胞処理のための指針

田野崎隆二¹⁾ 室井 一男²⁾ 長村登紀子³⁾ 石田 明⁴⁾ 水田 秀一⁵⁾
前川 平⁶⁾ 伊藤 経夫⁷⁾ 岸野 光司²⁾ 上村 知恵⁸⁾ 高橋 恒夫⁹⁾
大戸 齊¹⁰⁾

日本輸血・細胞治療学会細胞治療委員会 Cell Processing 基準小委員会

既に治療法として確立している造血幹細胞移植に用いる細胞処理のガイドラインを、日本輸血・細胞治療学会と日本造血細胞移植学会との共同指針として今回初めて策定した。欧米の FACT-JACIE 基準を参考にする一方で、移植施設が小規模で分散し移植に係るコメディカルの少ないわが国の状況を踏まえて、多くの施設が受容し得る内容とした。ただし、必ずしも現在の大半の施設が満たす基準ではなく「目指すべき基準（理想的な基準）」の内容も含めた。構成は、1 目的、2 対象、3 細胞の採取、4 責任者と作業者、5 設備・機器、6 細胞処理（プロセッシング）、7 払い出し、8 保存と解凍、9 検体保存、10 投与、11 廃棄、12 雑則からなり、教育的観点から「付」として代表的な細胞処理法に関して、解説、標準作業手順書(SOP)サンプル、記録シートサンプル、結果シートサンプルなどを設けた。今後この指針が多くの場面で運用されるように努めるとともに、現場に即した指針となるように改訂を重ねていく必要がある。また、将来的に欧米の最新の指針と同等の基準となり、また輸血・細胞処理部門認定や有害事象の監視体制を構築するのに活用されることが期待される。

キーワード：造血幹細胞移植，細胞処理，指針，SOP

はじめに

医療施設内で処理・製造される洗浄血小板や造血幹細胞等の院内血液細胞製剤は輸血医療や細胞治療にいまや不可欠である。しかしながら、これらの院内製剤は、Good Manufacturing Practice (GMP) の下で日本赤十字社等から供給される血液製剤¹⁾²⁾と異なり、その安全性や品質の保証は担保されていない。従って、院内血液細胞製剤の扱いは、血液法のもと行政に残された喫緊の課題である。そこで、院内血液細胞製剤を扱う国内のあらゆる施設が遵守すべき最小限の基準をこ

こに作成し、血液細胞製剤(生物製剤、生物由来製品、臨床研究用細胞・組織製剤等)における院内血液細胞製剤の規制上の位置づけを明確にするとともに、血液法に則り、院内血液製剤の安全性の向上、適正使用の推進、そして安定供給の確保への行政ならびに医療機関の取り組みを促すことを目標とする³⁾⁴⁾。

本基準は、日本輸血・細胞治療学会が主体となり日本造血細胞移植学会の協力を得て作成された。また、FACT-JACIE2006年第3版(Part C および D)⁵⁾を参考とした。ただし、輸血・細胞処理部門のわが国の現状

- 1) 国立がん研究センター中央病院臨床検査科
- 2) 自治医科大学附属病院輸血・細胞移植部
- 3) 東京大学医科学研究所附属病院セルプロセッシング・輸血部
- 4) 国家公務員共済組合立川病院血液内科
- 5) 藤田保健衛生大学血液化学療法科
- 6) 京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部
- 7) 東北大学未来医工学治療開発センター臨床応用部門
- 8) 慶應義塾大学病院輸血・細胞療法部
- 9) ニューヨーク血液センター細胞治療研究開発室
- 10) 福島県立医科大学輸血移植免疫学

〔受付日：2010年10月15日，受理日：2010年12月9日〕

を考慮し⁶⁾、必ずしも多くの施設が満たす基準ではなく「目指すべき基準」の内容も含めた。これに関しては、文末に「望ましい」という表現で示した。指針は本文部分に加え、「付」として、代表的な細胞処理についての解説、標準作業手順書 (standard operating procedures : SOP) サンプル、記録用紙サンプル、結果用紙サンプルなどを提示した (<http://www.jstmct.or.jp/jstmct/Guideline/List.aspx>)。

今後、特に欧米の指針と同等の基準となるべく、改定を加えることができるようにする。また、将来的に輸血・細胞処理部門認定や有害事象の監視体制を構築することも可能と考えられる。

指針本文概要

1 目的

本基準は、細胞の性状を変えなく医療施設内で処理・製造される院内血液細胞(以下、「血液細胞製剤」と称し、主に造血幹細胞等を意味する)の製造工程において、安全で高い品質を確保し、また製剤に問題があった場合に原因等の遡及調査を可能にすることを目的とする。

2 対象

主に造血幹細胞移植に関連して院内で実施される細胞採取・処理・凍結保管を本指針の対象とする。すなわち、①同種および自家末梢血幹細胞の凍結保存と解凍、②同種および自家骨髄の赤血球除去、血漿除去および単核球の分離、凍結保存と解凍、③ドナーリンパ球輸注 (donor lymphocyte infusion : DLI) のためのリンパ球の採取・凍結保存と解凍、④臍帯血移植における細胞保存と解凍。ただし、臨床研究として行われる細胞療法や再生治療に関わる細胞処理は対象としない。なお、上記の処理を院内で実施する全ての病院を本指針の対象とする。

3 細胞の採取

採取施設は以下の規定に従うこと。すなわち、非血縁者骨髄採取は骨髄バンクの「ドナー適格性判定基準」と「骨髄採取マニュアル」を遵守する。末梢血幹細胞採取では「末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン」(日本造血細胞移植学会、日本輸血・細胞治療学会)を遵守する。非血縁ドナー DLI では「ドナーリンパ球輸注 (DLI) コーディネートマニュアル」(骨髄バンク)を遵守する。血縁ドナーもこれらに準ずることが望ましい。血縁ドナーでは必ず採取前に「血縁造血幹細胞ドナー (骨髄/末梢血) 団体傷害保険」の説明を行うこと。

4 責任者と作業者

責任体制を明確にするため、総括責任者、細胞採取責任者、細胞処理責任者、品質管理責任者をおくこと。

各責任者はそれぞれ別が望ましいが兼任可能とする。総括責任者は製造された血液細胞製剤を用いて治療を行う診療科長・部長等の医師で、これらの基準が適切に運用されるよう努めること。細胞採取責任者は細胞採取に習熟した医師で、細胞が適切に採取されるよう努め、適宜作業者の教育を行うこと。細胞処理責任者は細胞処理に習熟した医師で、細胞が適切に処理・管理されるよう努め、適宜作業者の教育を行うこと。品質管理責任者はこれらの基準が適切に運用されるよう体制を整え維持し、適宜作業者の教育を行うこと。作業者は予め細胞プロセッシングに係る十分な教育訓練を受け、全ての工程に習熟していること。

5 設備・機器

閉鎖系で細胞処理を行う場合は専用の機器を用いること。開放系で行う場合はクリーンベンチなどを完備する。設備と機器は定期的に点検を行い、その記録を保管すること。

6 細胞処理 (プロセッシング)

細胞処理を行う場所は、照明、換気、給排水が整備され、十分広く清潔で専用とし、部外者の立ち入りが制限され、必要な機器や物品が機能的に配置されることが望ましい。複数の検体を同じ場所で同時に扱わず、出庫前の製剤を保管する場所を設置することが望ましい。

安全管理のため、作業者等の危険性を最小限にするよう配慮すること。作業中は手袋、ヘアキャップ、マスク、専用衣を着用し、伝染性微生物、有害な化学薬品、放射性危険物に作業者が暴露した場合の対応方法を安全マニュアルに整備すること。医療廃棄物は適切に処理すること。

細胞処理では各作業の SOP を整備すること。SOP には目的、機器と消耗品、作業工程、指示書、工程記録等を含むことが望ましい。担当者は SOP をいつでも参照できること。新規・改定では責任者が事前に内容を確認すること。特定生物由来製品を使用した場合、薬事法で定める事項を記録し 20 年間保存すること。

担当医からの申込書等があること。凍結した場合は解凍後の生細胞率を評価することが望ましい。工程手順が新規・改定された場合は、事前にテストランを行うことが望ましい。処理は無菌的に行い、開放系での処理はクリーンベンチ内等で実施すること。作業工程記録書を作成し記録することが望ましい。重要な試薬、消耗品のロット番号、使用期限、重要な機器の種類等を記載すること。検査として、総有核細胞数と生細胞率(凍結した場合)、末梢血幹細胞の CD34 陽性細胞数、細菌・真菌検査を含むことが望ましい。菌検査が陽性の場合、責任者等に速やかに連絡し、事前に定めた対処法に準じて対応すること。出庫の基準を各施設で

定めること。検査方法や機器の保守・点検の検査も含むことが望ましい。

ラベルは取り違いのないように運用し、細胞等の受入・出庫には2人以上で照合すること。処理途中のバッグや検体にも識別番号、製剤名、採取日時等のラベルを貼付等すること。

7 払い出し

出庫までに細胞処理責任者は工程記録を審査すること。出庫時には2人以上で外観、ラベルや名前等を確認し、工程記録に記録することが望ましい。

8 保存と解凍

製剤を保存する場合は施錠等し、部外者の立ち入りは制限されていること。

製剤ごとに保管期間・温度等を定めること。保存庫は警報システム等により24時間対応できる体制であること。温度を継続的に記録できることが望ましい。完全に液体窒素内に浸された製剤では継続的な温度モニターは不要だが、液体窒素量を継続的に監視するシステムがあること。

血液細胞の解凍は37°C急速解凍を原則とする。解凍のためのSOP、工程記録を定めること。必要に応じて解凍サンプルの検査を行い、患者担当医に報告すること。

9 検体保存

処理後の細胞の一部を保存することが望ましい。検体には専用のラベルを貼付し専用の台帳で管理すること。

10 投与

輸血・細胞処理部門から搬送された製剤は、原則として担当医が速やかに患者に投与すること。患者への投与前に、担当医および看護師は、ベッドサイド等で、輸血製剤に準じた方法で指示書と患者氏名、ドナー氏名、ID、製剤名、採取日、容量等の照合をすること。

11 廃棄

細胞廃棄の基準を定め、予め廃棄承諾書をドナー（および患者）から得ること。

12 雑則

この指針は、細胞療法の進歩や医学的、社会的情勢の変化等を勘案して、必要に応じ、又は施行後5年を目途として見直しを行うものとする。なお、この指針は平成22年5月27日より施行する。

考案

既に確立している造血幹細胞移植に用いる細胞処理について、日本造血細胞移植学会と日本輸血・細胞治療学会の共同指針を初めて策定した。従来、移植に用いられる細胞に関しては法的規制も学会指針もなかった。たとえば自家末梢血幹細胞移植は難治性悪性リン

パ腫などの治療法として小規模病院でも実地臨床として行われるが⁵⁾、細胞処理には専門の技術・管理が必要で、重大な事故が起こり得る。この工程を管理することは、最終産物の質を担保するだけでなく、これに係る医療従事者の責任も保証することでもあり、その必要性は自明である。

欧米では既に国レベルで細胞処理を規制・管理している⁵⁾。わが国では移植施設が小規模で分散している点が欧米と異なり、施設によっては少数の血液内科医が不十分な設備で移植を何とかこなして地域医療に貢献していることもある⁶⁾。指針策定の目的は、各施設でSOPを整備して再現性・計画性のある細胞処理・管理が行われること、処理工程や結果が適切に記録され必要時に遡及調査が可能なこと、責任体制を明確化することである。一方、グローバル化した現代においては欧米のFACT-JACIE基準⁵⁾とも整合性を保つ必要がある。最終的に、これらさまざまな立場の関係者が受容し得る指針を作成した。このためには、複数の施設の移植に携わる医師および臨床検査技師からなる小委員会で作成し、関連学会・シンポジウムなどで検討を重ね、さらに日本輸血・細胞治療学会および日本造血細胞移植学会のホームページでパブリックコメントを求めて最終版を作成した。今後これが多くの場面で運用されるように努めるとともに、現場に即した指針となるように改訂を重ねていく必要がある。

謝辞：本指針策定に際しては、日本輸血・細胞治療学会細胞治療委員会および日本造血細胞治療学会ガイドライン委員会の委員をはじめとして多くの先生方の御意見を参考にさせていただきましたことを深謝いたします。なお、本研究は厚生労働省科学研究費補助金（H20-医薬一般-006）の補助を受けた。

文 献

- 1) 医薬品GMP省令 薬食監麻発第0330001号(H17.3.30)
http://www.pref.fukuoka.lg.jp/uploaded/life/21/21530_956068_misc.pdf (2010年10月現在)。
- 2) 中島一格：血液センターにおけるGMP。低温生物工学会誌、45：1-6,1999。
- 3) 日本輸血・細胞治療学会ホームページ：基準/ガイドライン <http://www.jstmct.or.jp/jstmct/Guideline/List.aspx> (2010年10月現在)。
- 4) JHSCT 日本造血細胞移植学会ホームページ：ガイドライン <http://www.jshct.com/guideline/> (2010年10月現在)。
- 5) FACT-JACIE International Standards for Cellular Therapy Product Collection, Processing and Administration, 3rd Edition.

- 6) 池田和真, 長村(井上)登紀子, 甲斐俊朗, 他: 細胞治療に用いる細胞の採取, 処理, 保管に関する調査: 2007年度日本輸血・細胞治療学会と日本臨床衛生検査技師会による「輸血業務に関する総合的アンケート調査」および全国大学病院輸血部会議輸血副作用ワーキンググループによるアンケート調査. 日本輸血細胞治療学会雑誌, 55: 397-404, 2009.

GUIDELINE FOR PROCESSING CELLULAR THERAPY PRODUCTS ROUTINELY USED FOR HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN JAPAN

Ryuji Tanosaki¹⁾, Kazuo Muroi²⁾, Tokiko Nagamura-Inoue³⁾, Akaru Ishida⁴⁾, Shuichi Mizuta⁵⁾, Taira Maekawa⁶⁾, Tsuneo Ito⁷⁾, Koji Kishino²⁾, Tomoe Uemura⁸⁾, Tsuneo A Takahashi⁹⁾ and Hitoshi Ohto¹⁰⁾ for the Cell Processing Guideline Working Group of the Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy (JSTMCT)

¹⁾National Cancer Center Hospital

²⁾Jichi Medical University

³⁾Institute of Medical Science, University of Tokyo

⁴⁾Tachikawa Hospital Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations

⁵⁾Fujita Health University

⁶⁾Kyoto University

⁷⁾Tohoku University

⁸⁾Keio University, School of Medicine

⁹⁾New York Blood Center

¹⁰⁾Fukushima Medical University

Abstract:

In Japan, about 4,000 hematopoietic stem cell transplantations (HSCT) are currently performed for various hematologic and non-hematologic disorders in about 200 hospitals per year. However, there have been no regulations or professional standards or guidelines for the processing of cellular therapy products routinely used for HSCT. Therefore, the Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy (JSTMCT), in collaboration with the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT), have established guideline, titled 'the Japanese Standards for Processing Cellular Therapy Products Routinely Used for Hematopoietic Stem Cell Transplantation', for all hospitals and related personnel performing HSCT. According to a nation-wide survey performed by JSTMCT, it is likely that the number of medical staff and equipment is insufficient in many hospitals. Although these guidelines are based on the world-wide standard, the FACT-JACIE 3rd edition, and are intended to be minimum standards, some modifications were made to reflect the present situation of most hospitals. The guidelines include; 1 Objective, 2 Application, 3 Product Collection, 4 Personnel, 5 Equipment and Facility, 6 Policies and Procedures, 7 Distribution, 8 Storage and Thawing, 9 Sample Storage, 10 Infusion, 11 Disposal, and 12 Provision. Appendices include outlines of each procedure related to transplantation and examples of standard operation procedures (SOPs) and record forms. The established standards are to be uploaded to the JSTMCT website so that individuals can access and download the SOPs and record forms, which can be revised for use at each hospital. An accreditation system is also planned to be established in the near future.

Keywords:

hematopoietic stem cell transplantation, cell processing, guideline, SOP