Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy, Vol. 65. No. 3　65(3)：615―620, 2019

―【活動報告】―――――――――――――――――――――――――――― Activity Report ―

兵庫医科大学病院における細胞治療製剤（テムセル HS 注®）の管理・運用体制の構築

杉山　寛貴[1)]　池本　純子[1)]　吉原　　哲[1)2)]　山本　菜生[1)]　大野万佑子[1)]
原田　由紀[1)]　大塚　真哉[1)]　小野本仁美[1)]　村田　理恵[1)]　前田　和宏[1)]
奥田　典子[1)]　吉原　享子[1)2)]　岡田　昌也[2)]　山原　研一[1)2)]　藤盛　好啓[1)2)]

キーワード：細胞治療製剤，再生医療等製品，間葉系幹細胞，テムセル，移植片対宿主病

はじめに

造血幹細胞移植およびドナーリンパ球輸注を除き，細胞治療はこれまで研究的な治療が中心であったが，この数年で実臨床の場で用いられるようになった．近い将来，キメラ抗原受容体発現 T 細胞（CAR-T）療法を初めとした多数の細胞治療製剤が登場し，輸血・細胞治療センターにおける細胞治療製剤の取り扱い頻度は格段に増えるものと予想される．

欧米においては，細胞治療製剤の取り扱いにつき指針（FACT-JACIE Hematopoietic Cell Therapy Standards，FACT Common Standards for Cellular Therapies）が存在し，それに基づいた施設の認証（accreditation）が行われている[1)]．そのなかでは，細胞製剤の保存，プロセシング，払い出し・運搬等につき，施設での標準作業手順書(Standard Operating Procedures, SOP）が必要とされている．

本邦において初めて製造販売承認を受けた注射薬形状の細胞医薬品が，テムセル HS 注®(以下，テムセル）である．テムセルは，健康成人骨髄液から得られたヒト間葉系幹細胞（hMSC）を拡大培養し製造された再生医療等製品で，造血幹細胞移植後の治療抵抗性の急性 GVHD に対する有効性が示されたため保険適用を取得し，薬事承認，保険収載を経て 2016 年 2 月より使用可能となった[2)~4)]．

兵庫医科大学では，テムセルは薬事承認を受けた再生医療等製品であることから薬剤部が保管管理し，細胞治療製剤としてのプロセシング（融解，調製）および品質評価を輸血・細胞治療センターが担う 2 部門管理での運用を構築した．今後，新たにテムセルを導入する施設においても参考になる事例と考えられるため，報告する．

方　　法

再生医療等製品であるテムセルは，医薬品としてオーダーされ，薬剤卸会社より搬送されるという面では薬剤部が管理する通常の医薬品と類似しているが，一方で，凍結された細胞として納品されるため，投与時に融解し調製した後に払い出し，患者に投与されるという面では輸血部門が担当する血液製剤・造血幹細胞の取り扱いと類似している．

このため当院では，テムセル発売前より，血液内科医，輸血・細胞治療センター，薬剤部の 3 者の間で検討を行い，オーダーから納品時の検品・保管管理までは薬剤部が担い，細胞の調製および品質評価は輸血・細胞治療センターが行うという体制を構築した．

結　　果

1）運用方法を構築するにあたっての問題点

テムセルは，液体窒素の充填された専用容器「Speciality Drug Distribution Unit（SDDU）」により納品される．SDDU には液体窒素が充填されており，搬送時にエレベーター等の密閉空間で同乗しないこととされている．そのため，安全に搬送できるルートの検討，確保が必要であった．また，SDDU のサイズは幅 60cm ×奥行 80cm×高さ 95cm と大きいため，スペースの確保も必要であり，SDDU 設置条件として電源（2 相，100 V 電源），通信環境（3G-LTE 回線），換気が可能であること，運搬経路も含め傾斜角度が 30 度を越えないこととされた．

さらに，テムセルは他の医薬品同様電子カルテでオー

1）兵庫医科大学病院輸血・細胞治療センター
2）兵庫医科大学病院血液内科
〔受付日：2018 年 12 月 17 日，受理日：2019 年 3 月 13 日〕

テムセル HS®スケジュール表

申込日	年　月　日（　）
初回投与予定日	年　月　日（　）
病棟	階　東・西
患者 ID	ID：
氏名・性別	男・女
生年月日	S・H　年　月　日
体重（kg）	kg
GVHD グレード	Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ・Ⅳ
	□ステロイド抵抗性である
投与量/回	×10⁶ 個/回
主治医・処方医	
連絡先	内線：　または IP:
患者同意	□ 取得済み

投与スケジュール

1 回目：　月　日（　）
2 回目：　月　日（　）
3 回目：　月　日（　）
4 回目：　月　日（　）
5 回目：　月　日（　）
6 回目：　月　日（　）
7 回目：　月　日（　）
8 回目：　月　日（　）

◎薬品の納入に時間を要しますので、使用予定前日の午前中までに FAX をお願いします。
◎平日以外の予約には対応できません。
◎薬品の納入は平日に限定されます。

2016.2 作成

図 1　テムセル HS® スケジュール表

ダー可能であるが，納品までに時間がかかること，週に 2 回投与するに当たりプロセシングを考慮し，投与日が休日にならないように調整が必要であること等より，スケジュール表を作成し，臨床医（血液内科），薬剤部，輸血・細胞治療センターの 3 者が情報を共有できるようにした．

結果として構築した運用方法の実際を次に述べる．

2）運用方法

1．患者発生

患者主治医（血液内科医師）は，同意書を用いて患者の同意取得後，休日を避けて投与日を設定し，1 週間に 2 回，4 週投与の治療計画を立てる．投与は業務の都合上，火曜日，金曜日の投与とし，原則午後に行う．

2．テムセルの申込み（患者主治医→薬剤部，輸血・細胞治療センター）

①患者主治医は「医薬品患者限定申請用紙」を用いて薬剤部に提出

②患者主治医は「テムセル HS®スケジュール表」（図 1）を作成し，薬剤部，輸血・細胞治療センターへ連絡

注意事項

・納品に時間を要するため，FAX は定められた期日（当院の場合は投与前日の午前中）までとする．

・中止，延期の場合，速やかに連絡する．

3．オーダー（患者主治医→薬剤部）

①患者主治医は電子カルテで処方オーダー

②調製用の生理食塩液　100m*l*　1 バッグ　を同一処方内に入力

③用量算出時の体重をフリーコメント欄に入力

④前投薬オーダー時に「テムセル前投薬用」とフリーコメント欄に入力

4．オーダー確認

病棟担当薬剤師，注射室担当薬剤師にて，処方オーダー内容と前投薬の確認．

5．発注

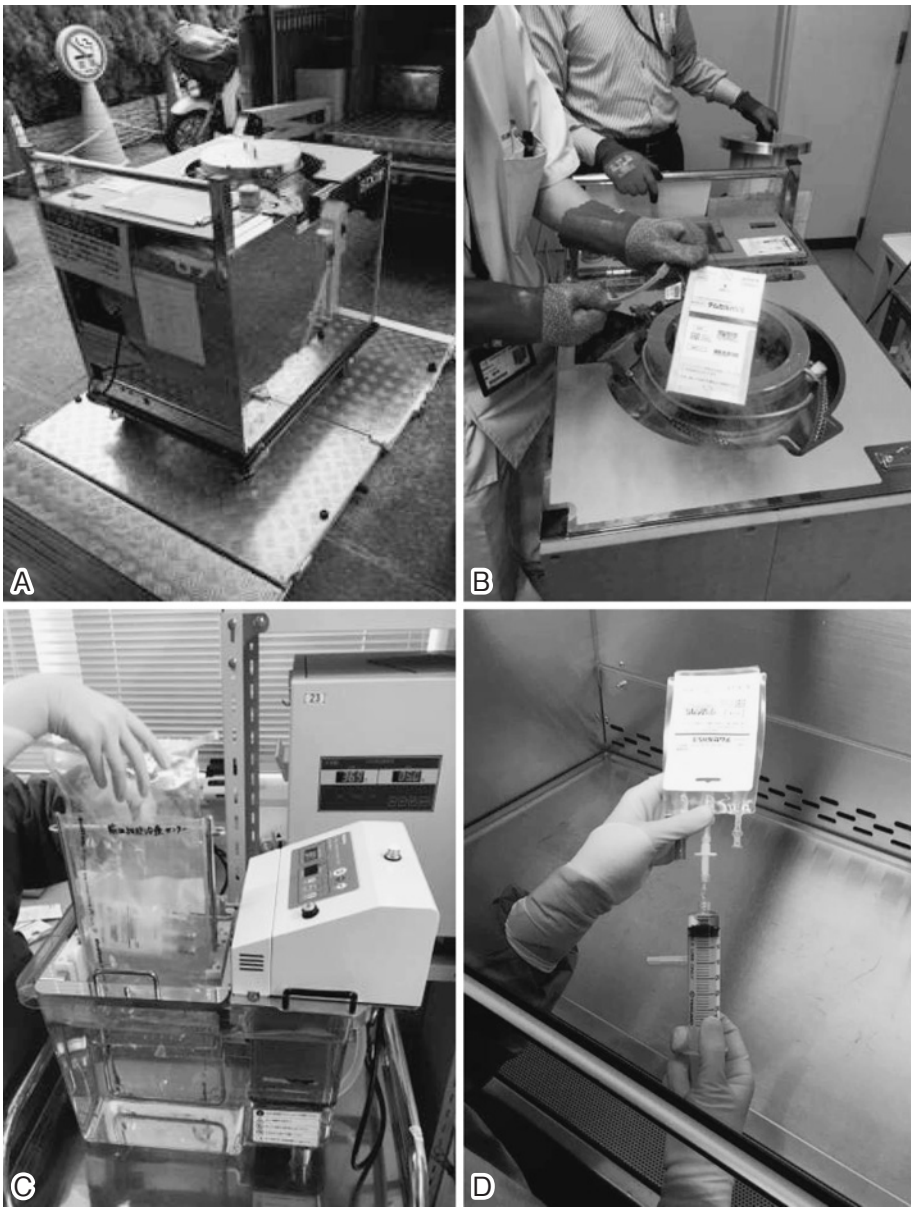

図２　テムセル HS® の納入から投与まで
A. SDDU による納入
B. SDDU からの取り出し
C. 恒温槽を用いた急速解凍
D. クリーンベンチ内での調製

①薬剤師が FAX の内容をもとに，専用 WEB ページにアクセスし，「スペシャリティドラッグ ネットワークシステム」を起動する．
②患者情報を登録する．
③患者別投薬スケジュールを登録する．
④納品・投与・SDDU 回収予定を確認する．

6. 納品

投与予定日の午前中までに，SDDU に入ったテムセルが薬剤部へ納品され（図 2A），薬剤部にて薬剤師による検品が行われる．

7. 投与当日

①輸血・細胞治療センター，薬剤部と患者主治医の間で投与時間を確認し，調製時間を決定
②処方箋発行・調剤

8. 輸血部門への搬送

指定時間に合わせ，薬剤師により薬剤部から輸血・細胞治療センターへ SDDU に入ったテムセル及び生理食塩液，処方箋控，ラベルが搬送される．

9. SDDU からの取り出し（図 2B）

①処方箋および SDDU 付属タブレットのテムセル登録情報を薬剤師１名，輸血・細胞治療センター所属の臨床検査技師１名の２名で確認する（出庫処理）．

テムセルHS 調製記録　　兵庫医科大学病院 輸血・細胞治療センター

汎用ラベル貼付

		担当者
	体重＿＿＿＿Kg	
	投与量＿＿＿＿ml→もう一方のﾊﾞｯｸﾞへの追加量＿＿＿＿ml	
恒温槽準備		
クリーンベンチUV点灯	＿＿＿：＿＿＿	
LOT記録　30mlシリンジ（　　）18G注射針（　　） 生理食塩液（　　）操作アダプター（　　）		
薬剤部から受取	＿＿＿年＿＿＿月＿＿＿日　＿＿＿：＿＿＿	
30mlシリンジに生食18mlを分取		
テムセルを滅菌バッグに入れ、37℃恒温槽で融解	＿＿＿：＿＿＿	
テムセル1バッグに生食18mlを加え混合する		
サンプル用チューブに0.5ml分取		
トリパンブルー液200μLに、細胞液50μLを加える		
バッグ① 製造番号（　　） 生細胞（　　）÷総細胞（　　）＝生存率（＿＿＿＿）%	代替が 不要 ・ 必要	
バッグ② 製造番号（　　） 生細胞（　　）÷総細胞（　　）＝生存率（＿＿＿＿）%	代替が 不要 ・ 必要	
バッグ③ 製造番号（　　） 生細胞（　　）÷総細胞（　　）＝生存率（＿＿＿＿）%	代替が 不要 ・ 必要	
生存率70%未満の場合、代替品を薬剤部へ取りに行く→別紙記録		
生存率70%以上のもののうち、最も生存率が低いバッグから 細胞液（　　ml）を抜き、もう一方のバッグへ入れる	＿＿＿：＿＿＿	
受取連絡先へ電話連絡する	＿＿＿：＿＿＿	
病棟へ箱と共に搬送し、受取者にサインをもらう　受取者（　　）	＿＿＿：＿＿＿	

2016.2.29

図 3　テムセル HS® 調製記録（工程表）

②ブレードシッパー蓋を引き上げ，使用するテムセルにつながる SDDU 上部結束バンドを切断する．

③ブレードシッパー内で結束されているバンドを切断する．

④L 字カートリッジにつながる紐を引っ張り，テムセルを取り出す．

10. 解凍・セルカウント・調製（図 2C，D）

解凍・セルカウント・細胞調製は細胞治療認定管理師の認定を受けた臨床検査技師 2 名で，1 患者分ごとに行い，作業は工程記録（「テムセル HS 調製記録」，図 3）に記録する．

必要な設備や資材は表 1 に記載のとおりである．

①保護袋に入れ，恒温槽で，37℃，3 分，急速解凍

②生理食塩液で希釈（テムセル HS 注（10.8m*l*））＋生

表1　調製に使用する設備機器・資材

設備機器
クリーンベンチ
ウォーターバス（水温37℃ を確認できる温度計付き）
セルカウンター
資材
防護手袋（保管容器作業用）耐極低温
消毒アルコール
滅菌手袋
チャック付きポリ袋
シリンジ（容量30m*l* 以上）
注射針（18 ～ 21G）
操作アダプター

理食塩液（18m*l*））

③セルカウント（出庫条件は生細胞率70% 以上）

④調製（体重1kg あたり 2×10^6 個）

⑤ラベルに調製終了時間を記入（希釈後，3時間以内に投与開始）

11．交付

調製後，速やかに薬剤と処方箋控を病棟に搬送し，調製を担当した臨床検査技師が患者主治医に手渡す．（ロット番号がわかるよう，外箱とともに手渡す）

12．投与

4m*l*/分を目安に，6m*l*/分を超えないよう緩徐に点滴静注する．

13．投与後

①投与後，処方箋控に投与日，ロット番号，投与者を記入し，薬剤部注射室に返却

②処方箋と処方箋控を照合後，関係法令に基づき必要なデータを20年間保管

14．品質評価

調製後の品質評価として，トリパンブルー染色またはTC20全自動セルカウンターを用いて生細胞率を確認する．

3）運用実績

2016年2月～2018年3月にテムセルを調製し投与したのは35症例，計564バッグであった．運搬，院内保管，専用容器からの取り出し，使用処理等の一連のプロセスにおける運用上の問題は認めなかった．

考　察

細胞治療製剤（「医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律」において規定された再生医療等製品）は，これまで薬剤部が取り扱ってきた医薬品，輸血部門が扱ってきた血液製剤・造血幹細胞のいずれの性格も持つ．そのため，どの部門がどのように管理するかが問題となるが，品質，安全の担保のためには，細胞調製施設の適切な管理，および工程記録等による細胞品質の管理が重要となる．そのため，細胞の調製および品質評価に関しては，輸血部門において細胞治療認定管理師が行うことが望ましいと考えられる．実際，日本造血細胞移植学会/日本輸血・細胞治療学会より，テムセルの取り扱いについては輸血や細胞プロセシングを担う部門において行うことが推奨されている（平成28年1月28日『ヒト体性幹細胞加工製品 テムセル®HS注（ヒト同種骨髄由来細胞懸濁液）の取り扱いを担う移植施設内部門について』）[5]．

一方，発注，納品に関しては，再生医療等製品（医薬品）として扱われることから当院では薬剤部が管理しているが，施設によっては輸血・細胞治療センターが一括管理している．薬剤部が関与することでテムセルが電子カルテで処方オーダーされ，薬剤部にて納品，検品等の管理が行われることについては，記録や会計，安全の担保等の面でメリットがあると考えられる．

今後急速に拡大すると考えられる細胞治療に関して，欧米（FACT，JACIE）からは先に述べたような詳細な指針が示されているが，人員，体制などの点から本邦においてそのままこれを適用することは，現状では困難であると予想される．本邦では，輸血・細胞治療学会，造血細胞移植学会より「院内における血液細胞処理のための指針」が示されているが，本指針は造血幹細胞移植に関連する細胞の取扱いを対象としており，その他の細胞治療は対象としていない．本論文に示したようにテムセルの取り扱いにおいて要求される操作は，凍結保存臍帯血の解凍と同様，簡便かつ調製に必要とされる環境も対応が容易である．一方で，今後登場するCAR-T製剤は，輸血・細胞治療部門における細胞プロセシング操作が多い．今後，本邦においても，輸血・細胞治療部門における細胞治療製剤の取り扱いを含んだ指針の策定が望まれる．これらの指針をもとに，各施設が細胞治療製剤について，具体的な運用体制を確立することが，細胞治療の品質を確保する上で必須であると考えられる．

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文　献

1）FACT（Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy）ホームページ：http://www.factwebsite.org/Standards/　平成30年12月アクセス．

2）Muroi K, Miyamura K, Ohashi K, et al: Unrelated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a phase I/II study. Int J Hematol, 98: 206―213, 2013.

3）Muroi K, Miyamura K, Okada M, et al: Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (JR-031) for steroid-refractory grade III or IV acute graft-versus-host disease: a phase II/III study. Int J Hematol, 103: 243―250, 2016.
4）Muroi K: Recent advances in clinical use of mesenchymal stem cells in Japan. Transfus Apher Sci, 57: 669, 2018.
5）日本輸血・細胞治療学会ホームページ：ヒト体性幹細胞加工製品テムセル®HS 注の取り扱いを担う移植施設内部門について　http://yuketsu.jstmct.or.jp/info/　平成 30 年 12 月アクセス.

MANAGEMENT AND PRACTICAL OPERATIONS OF CELLULAR THERAPY PRODUCT (TEMCELL™) AT HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

Hiroki Sugiyama[1)], *Junko Ikemoto*[1)], *Satoshi Yoshihara*[1)2)], *Nao Yamamoto*[1)], *Mayuko Ohno*[1)], *Yuki Harada*[1)], *Shinya Otsuka*[1)], *Hitomi Onomoto*[1)], *Rie Murata*[1)], *Kazuhiro Maeda*[1)], *Noriko Okuda*[1)], *Kyoko Yoshihara*[1)2)], *Masaya Okada*[2)], *Kenichi Yamahara*[1)2)] *and Yoshihiro Fujimori*[1)2)]
[1)]Department of Transfusion Medicine and Cellular Therapy, Hyogo College of Medicine
[2)]Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

Keywords:
Cellular therapy product, Mesenchymal stem cells, TEMCELL, Graft versus host disease (GVHD)

©2019 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy
Journal Web Site: http://yuketsu.jstmct.or.jp/