

当院における CAR-T 療法導入を契機とした輸血・細胞治療向け 品質管理体制の構築

山原 研一¹⁾²⁾ 池本 純子²⁾ 奥田 典子²⁾ 村田 理恵²⁾ 小野本仁美²⁾
大塚 真哉²⁾ 杉山 寛貴²⁾ 原田 由紀²⁾ 浜田 彰子¹⁾ 吉原 哲²⁾³⁾
日笠 聡²⁾³⁾

キーワード：CAR-T, 品質管理, QMS, ISO9001, ISO15189

はじめに

我が国におけるキメラ抗原受容体 T 細胞 (CAR-T) 療法*は, 2019 年に初めてキムリア[®]点滴静注 (一般名チサゲンレクルユーセル) が承認され¹⁾, 2021 年には 2 製品 (イエスカルタ[®]点滴静注: 一般名アキシカブタゲンシロルユーセル, プレヤンジ[®]静注: 一般名リソカブタゲンマラルユーセル) が承認されるに至っており²⁾, 今後 CAR-T 細胞療法の導入を目指す医療機関が増加すると思われる. CAR-T 細胞療法は新しい作用機序を有する再生医療等製品であり, その適正使用を目的に厚生労働省から最適使用推進ガイドラインが発出されている³⁾. 先に承認されたキムリア[®]の場合, 院内での白血球アフェレーシスのみならず, 細胞調製や検査が必要であることから, 同ガイドラインにおいて施設要件として, 設備・機器・手順書・医療スタッフの整備の必要性が記載されている.

しかしながら, 最適使用推進ガイドラインは, あくまで製品の使用に重きをおいた記載であり, 実際に CAR-T 細胞療法のような再生医療等製品を扱う場合, 医療機関において原料である細胞の採取, 調製, 検査, 保管を要することから, 製造工程の一部を行うことになり, 結果, 医療機関側にも GMP (Good Manufacturing Practice: 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準)・GCTP (Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice: 再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準) に準じた品質管理体制の構築が求められる.

我々はキムリア[®]承認直後からその導入を目指したが, その際, 医療機関側に求められる製造 (白血球アフェ

レーシス・細胞調製・検査) に関する要件を満たすべく, どのようにして再生医療等製品向けの品質管理体制を構築すべきかを検討した. その上で, 兵庫医科大学病院輸血・細胞治療センター (以下, 当センター) がすでに運用中であった臨床検査向け品質規格である ISO 15189 を活用し, GMP・GCTP の概念を取り入れつつ, より汎用性の高い品質規格である ISO9001 をベースとした, 当センターにおける輸血・細胞治療向けの品質管理体制を新たに構築したので報告する.

*CAR-T 細胞療法: がん抗原を特異的に認識する抗体由来の部分と, T 細胞受容体 (TCR) 由来の細胞内ドメインの部分とを結合させたキメラ抗原受容体 (Chimeric antigen receptor: CAR) 遺伝子を, T リンパ球に導入し強制発現させ, 高いがん抗原への特異性を持たせた人工リンパ球を用いた細胞療法. 患者自身のリンパ球を用いるため, アフェレーシスによる採取が必要.

我が国における輸血・細胞治療領域の品質管理

まず, 再生医療等製品の品質管理を考える上で重要な, 我が国における輸血・細胞治療領域の品質管理に関連する法令・指針を以下に挙げる.

- ①血液製剤・再生医療等製品: 医薬品医療機器等法 (以下, 薬機法)⁴⁾
- ②特定細胞加工物: 再生医療等安全性確保法 (以下, 安確法)⁵⁾
- ③臍帯血: 移植に用いる臍帯血の品質の確保のための基準に関する省令⁶⁾
- ④院内における血液細胞処理: 「院内における血液細胞処理のための指針」⁷⁾⁸⁾

1) 兵庫医科大学先端医学研究所分子細胞治療部門

2) 兵庫医科大学病院輸血・細胞治療センター

3) 兵庫医科大学病院血液内科

[受付日: 2021 年 7 月 21 日, 受理日: 2021 年 11 月 18 日]

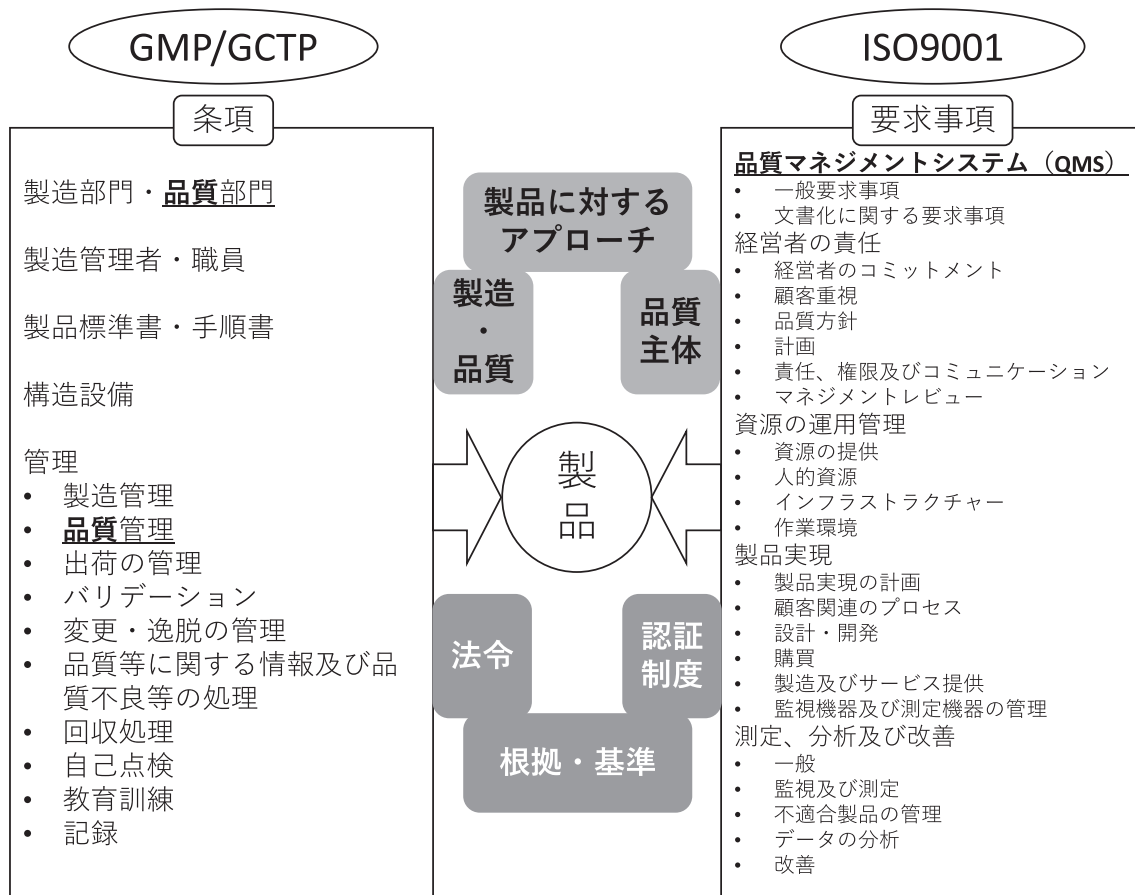


図1 GMP/GCTPとISO9001における品質に対するアプローチの違い

GMP/GCTP 省令¹³⁾¹⁴⁾では、品質管理は製品を製造する上で必要であり、製造管理と品質管理は並列の関係にある（図は省令の条項を記載）。一方、ISO9001はQMSを軸とし、製造のみならずサービスも対象とし、これらの品質を管理・監督するシステムを指している（図はISO9001の要求事項を記載）。したがって、製品に対するアプローチとしては、前者は製造と品質両者のルールであるのに対し、後者は品質を主体においたルールである。また、ルールの位置づけとして、前者が法令に基づくのに対し、後者は自主基準（認証制度あり）である。

①・②は、GMP・GCTPに準じ、製造所において製造部門と品質部門を置き、細胞加工物（再生医療等製品や特定細胞加工物）向けの製造・品質管理体制を構築することが法令により義務づけられている（図1）。輸血・細胞治療関係者に身近なところでは、細胞プロセッシングセンター（以下、CPC）を有している施設での、②の安確法に基づきGMP・GCTPに準じた製造・品質管理基準書を含む文書体系を根拠とする特定細胞加工物の製造・品質管理である。

一方、③は、移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律（平成二十四年法律第九十号）⁹⁾第三十二条に基づく、移植に用いる臍帯血の品質の確保のための基準に関する省令（臍帯血基準省令）である。臍帯血供給事業者に品質管理部門を置くこと、品質管理の管理監督技術者・責任者・職員をおくことが記載されている。

我々関係者が最も参考にする指針として、④の日本輸血・細胞治療学会/日本造血細胞移植学会が作成した

「院内における血液細胞処理のための指針」(平成22年5月27日第1版)⁷⁾がある。本指針は、我が国の輸血・細胞治療領域の状況を考慮し、院内血液細胞製剤を扱う施設が遵守すべき基準を明記し、③同様、品質管理責任者を置くことが記載されている。

欧米では、施設での輸血・細胞治療領域の品質管理として、FACT*がFACT Common Standards for Cellular Therapies(細胞治療全般)、FACT-JACIE**Hematopoietic Cell Therapy Standards(造血細胞治療)、NetCord-FACT Cord Blood Banking Standards(臍帯血バンク)を指針として作成しており、最近では免疫エフェクター細胞を対象とするFACT Standards for Immune Effector Cellsを発行している。また、FACTはこれらの指針に基づく認定制度も実施しており、米国では造血細胞を扱う施設の90%以上が取得している¹⁰⁾。

これらFACT指針は、PART Aは用語・原則、PART Bは臨床プログラム、PART Cは細胞採取、PART Dは細胞調製とする共通形式で書かれている。また、PART

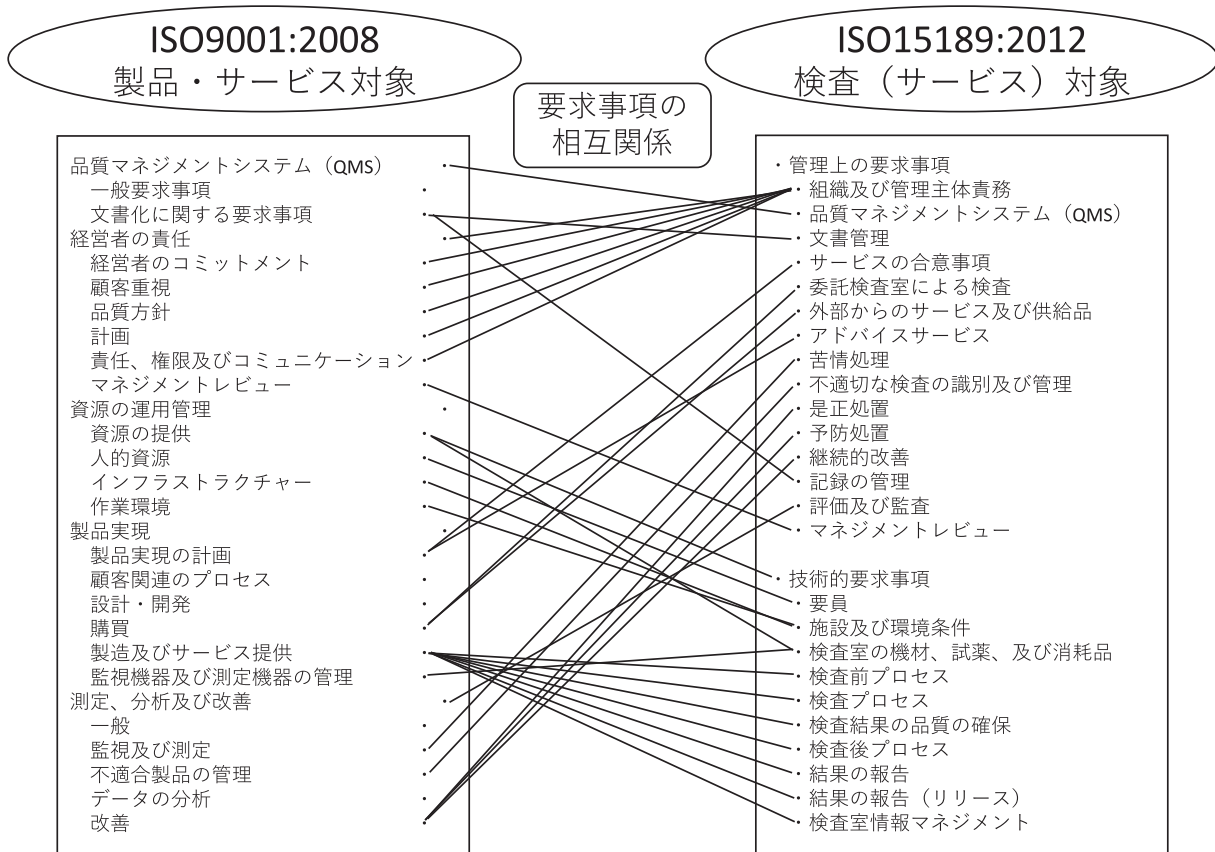


図2 ISO9001:2008 と ISO15189:2012 の要求事項の相互関係

ISO15189 の要求事項はすべて ISO9001 のそれに対応可能である。したがって、ISO15189 の文書体系を ISO9001 文書体系に変更することは容易である。

B～D は、いずれにおいても責任者、品質管理、方針と標準作業手順、管理、保管、記録の各項目が共通して記載され、これらの重要性を繰り返し示している。

現在、日本輸血・細胞治療学会 造血幹細胞移植関連委員会のタスクフォースグループが、これら FACT Standards の最新内容を盛り込んだ「院内における血液細胞処理のための指針」⁷⁾の改訂作業を進めており、我が国における輸血・細胞治療領域の品質管理の向上につながると思われ、その成果が待たれるところである。

*FACT: The Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy

**JACIE: The Joint Accreditation Committee of ISCT-EBMT

兵庫医科大学病院における臨床検査向け品質管理—臨床検査室認定 (ISO15189:2012)—

一方で、GMP 以外の品質管理の代表は ISO9001 である。ISO9001 は品質マネジメントシステム (以下、QMS) という、製造物や提供されるサービスの品質を管理・監督するシステムである (図1)。ISO9001 における QMS の基本は、顧客の要求事項を満足した製品・サービス

を提供することで顧客満足度を向上させ、かつ継続的に改善することである。この活動を着実に実施するために、「経営者の責任」「資源の運用管理」「製品実現」「測定、分析及び改善」が不可欠であり、これらを確立することで QMS は成立する。そして、規格の要求事項に従いこれらを文書化し、確立された QMS を実施し、維持し、継続的に改善することが求められる。また、明確な方針・目標に対して Plan, Do, Check, Action (PDCA) サイクルによる組織の活性化、効率的運用を目的にした制度である。最近では、医療サービスの品質向上を目的に ISO9001 を取得する病院・医院が増えており、我が国では少なくとも 113 施設 (2021 年 9 月 7 日現在) が認証取得している¹¹⁾。

ISO9001 と GMP の違いは、ISO9001 は製造物やサービス業向けの QMS を基盤とする自主基準 (認証取得あり) であるのに対し、GMP・GCTP は製造所に法的に要求される製造管理・品質管理基準である。いずれにせよ、品質管理なくして ISO9001 や GMP は語れない (図1)。

一方、輸血・細胞治療関係者にとって、医師よりも臨床検査技師の方が ISO になじみ深いかもしれない。

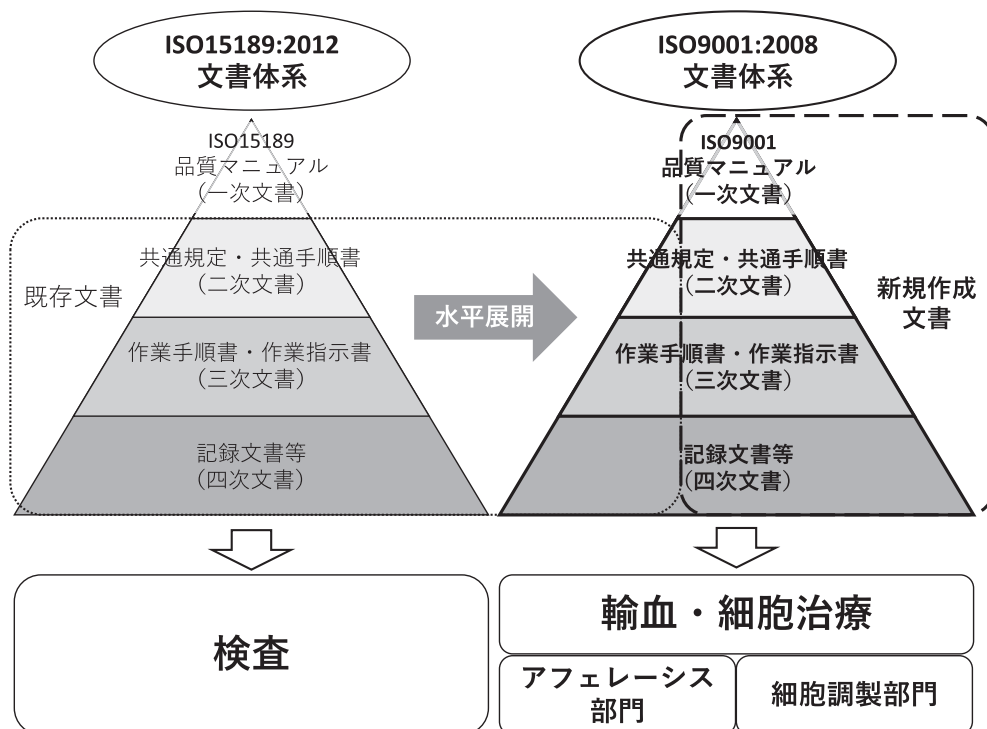


図3 臨床検査室認定ISO15189:2012文書体系を活用した輸血・細胞治療向けISO9001:2008文書体系の構築

検査向けISO15189:2012文書体系を構築済みであれば、一次文書であるISO9001品質マニュアルを作成するだけで、ISO9001:2008文書体系が構築できる。これに、輸血・細胞治療に関する二次文書以下を作成することで、検査から輸血・細胞治療に対応可能な文書体系が完成する。

臨床検査室認定ISO15189は、ISO9001そのものである「QMSの要求事項」に、ISO17025の「試験所及び校正機関の能力に関する一般的要求事項」を併せ持つものである。ISO15189により、検体採取から検査結果報告までQMSの要求事項に従うことで、技術能力が評価され国際的な検査結果と比較可能となり、検査に対する信頼性向上につながる(図2)。このISO15189は海外を含め多くの臨床検査室で取得され、我が国では大学病院・基幹病院・民間検査会社を中心に247施設(2021年9月7日現在)が認定取得している¹²⁾。

兵庫医科大学病院では、臨床検査部門全体がISO15189認定にて運用しており、同部門に所属する当センターでもフローサイトメトリー検査を含めISO15189での運用を実施している。

キムリア[®]導入を契機とした輸血・細胞治療向け品質管理体制の構築—臨床検査向けISO15189の活用—

さて、当センターがキムリア[®]を導入するにあたり、最適使用推進ガイドラインあるいは製造元による監査に対応するため、白血球アフェレーシス・細胞調製向けに確実な品質管理体制の構築を検討した。兵庫医科大学にはCPCがあり、安確法に基づくGMP・GCTPに準じた品質管理基準書を含む文書体系をCPC内にお

いて整備済みである。したがって、細胞調製をCPCで実施するのであれば、品質管理体制は既に構築済みであった。一方で、キムリア[®]製造に必要な院内での細胞調製はバグ閉鎖系で実施可能であり、効率的・機動的な運用を考慮するとCPCを用いずとも実施可能と思われた。さらに、細胞調製以外の白血球アフェレーシスについて、新たに品質管理体制を構築する必要があった。

そこで、ISO15189に基づき整備済みの文書体系を活用し、ISO15189を水平展開する形で、アフェレーシス部門・細胞調製部門を含めた当センター全体のISO9001文書体系を構築することにした。すなわち、ISO15189は検査向けサービスに限定されているため、サービス以外に製品提供を含むより汎用性の高いISO9001に拡張する形で、当センター全体のQMSを構築することとした。

現状運用されているISO15189:2012は、最新のISO9001:2015ではなく、古いISO9001:2008と相同性があることから、まずはISO9001:2008に基づく一次文書=品質マニュアルを新たに作成し、次に文書体系全体の構築に取りかかった(図2)。考え方としては、既存のISO15189に基づく二次以下の文書をISO9001においてもそのまま採用した他、製品提供に必要な二次以

下の文書は当センター独自で整備した(図3)。このメリットは、兵庫医科大学病院の臨床検査部門全体で常時維持・更新しているISO15189文書体系を利用することで、ISO9001文書体系も同時に維持・更新されることであり、病院の臨床検査部門向けと当センター独自の輸血・細胞治療向けQMS文書の違いを意識しなくてすむ。また、細胞調製部門のみならずアフエレーシス部門も統一した1つの文書体系でカバーしたことで、例えばキムリア[®]導入に伴う製造元による監査の時間短縮につながった。

最後に

キムリア[®]導入を契機に、当センターが日常的に提供する輸血・細胞治療の品質向上を目指し、当センターの輸血・細胞治療(白血球アフエレーシス・細胞調製・検査)業務全体をカバーとする新たな品質管理体制を構築した。病院の臨床検査部門が運用するQMSであるISO15189を活用した輸血・細胞治療部門全体の品質管理体制の構築は、ISO15189を導入済みの病院であれば容易に展開できる内容と考える。最も考慮した点は、現場に即した効率的かつ高品質での輸血・細胞治療の提供である。既存の体制を最大限活用し、スタッフにできるだけ負担をかけず、しかもQMSに則った品質の高い輸血・細胞治療が提供できるような体制作りの一案として、参考になれば幸いである。

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) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：平成30年度承認品目一覧(新再生医療等製品)。
<https://www.pmda.go.jp/files/000231456.pdf> (2021年9月現在)。
- 2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：令和2年度承認品目一覧(新再生医療等製品)。
<https://www.pmda.go.jp/files/000240837.pdf> (2021年9月現在)。
- 3) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：キムリア点滴静注 適正使用推進ガイドライン。
<https://www.pmda.go.jp/files/000229662.pdf> (2021年9月現在)。
- 4) e-Gov 法令検索：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(平成二十八年法律第百八号改正)。
<https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=335AC0000000145> (2021年9月現在)。

- 5) e-Gov 法令検索：再生医療等の安全性の確保等に関する法律(平成三十年法律第九十八号改正)。
<https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=425AC0000000085> (2021年9月現在)。
- 6) e-Gov 法令検索：移植に用いる臍帯血の品質の確保のための基準に関する省令(平成三十一年厚生労働省令第十二号改正)。
<https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=425M60000100139> (2021年9月現在)。
- 7) 日本輸血・細胞治療学会/日本造血細胞移植学会：院内における血液細胞処理のための指針。
<http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/themes/jstmct/images/medical/file/guidelines/Ref1-1.pdf> (2021年9月現在)。
- 8) 田野崎隆二, 室井一男, 長村登紀子, 他：院内における血液細胞処理のための指針。日本輸血細胞治療学会誌, 57: 184-187, 2011。
- 9) e-Gov 法令検索：移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律(平成三十年法律第九十八号改正)。
<https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=424AC1000000090> (2021年9月現在)。
- 10) Maus MV, Nikiforow S: The Why, what, and How of the New FACT standards for immune effector cells. J Immunother Cancer, 5: 36, 2017。
- 11) 公益財団法人日本適合性認定協会：ISO9001 適合組織検索。
<https://www.jab.or.jp/system/iso/search/> (2021年9月現在)。
- 12) 公益財団法人日本適合性認定協会：認定された臨床検査室。
- 13) <https://www.jab.or.jp/system/service/medicallaboratories/accreditation/> (2021年9月現在)。
- 14) e-Gov 法令検索：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(平成十六年厚生労働省令第百七十九号)。
https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=416M60000100179_20161001_0000000000000000 (2021年9月現在)。
- 15) e-Gov 法令検索：再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成二十六年厚生労働省令第九十三号)。
https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=426M60000100093_20161001_0000000000000000 (2021年9月現在)。

ESTABLISHMENT OF A QUALITY CONTROL SYSTEM FOR BLOOD TRANSFUSION AND CELL THERAPY TO INTRODUCE CAR-T THERAPY —UTILIZING OF ISO15189—

*Kenichi Yamahara*¹⁾²⁾, *Junko Ikemoto*²⁾, *Noriko Okuda*²⁾, *Rie Murata*²⁾, *Hitomi Onomoto*²⁾,
*Shinya Otsuka*²⁾, *Hiroki Sugiyama*²⁾, *Yuki Harada*²⁾, *Akiko Hamada*¹⁾,
*Satoshi Yoshihara*²⁾³⁾ and *Satoshi Higasa*²⁾³⁾

¹⁾Laboratory of Molecular and Cellular Medicine, Institute for Advanced Medical Sciences, Hyogo College of Medicine

²⁾Center for Transfusion Medicine and Cellular Therapy, Hyogo College of Medicine Hospital

³⁾Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine Hospital

Keywords:

CAR-T, Quality Control, QMS, ISO9001, ISO15189

©2022 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <http://yuketsu.jstmct.or.jp/>