

輸血部門における既存の業務体制を活用した 持続可能な CAR-T 細胞治療の運用体制

池本 純子¹⁾ 吉原 哲¹⁾²⁾ 山下いずみ¹⁾ 辻本 真央¹⁾ 山口 楓歌¹⁾
原田 由紀¹⁾ 杉山 寛貴¹⁾ 大塚 真哉¹⁾ 村田 理恵¹⁾ 小野本仁美¹⁾
奥田 典子¹⁾ 高尾 理紗⁴⁾ 池上 明香⁵⁾ 吹田 万理⁵⁾ 植村 綾香⁵⁾
川口真理子⁵⁾ 吉原 享子²⁾ 山原 研一¹⁾³⁾ 日笠 聡¹⁾²⁾

キーワード：CAR-T 細胞治療，品質管理，細胞製品の運用

はじめに

兵庫医科大学病院では，再生医療等製品の管理・支援を輸血・細胞治療センター（以下，当センター）が中心に行なっている．当センターは，キメラ抗原受容体 T 細胞 (CAR-T) 療法について，キムリア[®]点滴静注（一般名：チサゲンレクルユーセル）¹⁾とブレヤンジ[®]静注（一般名：リソカブタゲン マラルユーセル）²⁾の2製品を取り扱い，アフエーシス→製造施設へのリンパ球の発送，及び最終製品の受領・保管→投与といったステップに対し，製品向けの原料供給元として，また最終製品の管理部門として，細胞の品質保証を担っている．

「既存の業務体制を活用した細胞治療向け品質管理体制の一元化」をコンセプトに，輸血・細胞治療センターにおける新たな業務負担を最小限に抑えた細胞治療向けの持続可能な品質管理体制の構築は，新たに CAR-T 細胞療法を導入する施設において参考となると考えられ，報告する．

方 法

CAR-T 療法導入にあたっては製品ごとに要求される条件が異なる．具体的にはリンパ球の発送や最終製品の解凍，最終製品の形状など各ステップで製品による差異が見られるため，取扱製品が増えることにより各手順が干渉しないよう，ハード面（環境や機材・資材の整備），ソフト面（手順書・文書類の整備，スタッフの教育，記録の整備）について，ムリなく対応できる

運用体制が重要である．

このため当センターでは，製品ごとに異なる対応を要求される再生医療等製品向けに，フレキシブルな対応を可能となるよう，細胞採取部門・細胞調製部門・検査部門を一元的に管理し品質を担保する体制を構築した．

結 果

1) 運用方法の構築にあたるリスク対応

文書管理については最近本誌において報告しているが³⁾，当センターにおける既存の臨床検査向け品質マネジメントシステム (QMS) である ISO15189 をベースに，細胞採取・調製をカバーする QMS 文書体系を拡大構築し，細胞採取部門・細胞調製部門・検査部門を一元的に管理可能とした．

ハード面では，CAR-T 向けの細胞調製はセルプロセッシングセンター (CPC) ではなく，末梢血幹細胞保管やテムセル[®]HS 注の調製，自己血の MAP 分離などの従来業務を行う細胞調製室 (HEPA フィルター，パスボックス，前室あり) において当センターのスタッフが行なっている．これは CPC での運用では低効率・高コストといった理由もあるが，細胞調製部門を含む全部門の一元管理および持続可能な運用を目指したことが最大の理由である．一方で，製品の規格要求により細胞調製室の清浄度を厳密に維持する必要が生じたため，年に1回の環境測定に加え，リスクアセスメントに基

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
3) 兵庫医科大学先端医学研究所分子細胞治療部門
4) 兵庫医科大学病院臨床工学部
5) 兵庫医科大学病院看護部

〔受付日：2022 年 4 月 20 日，受理日：2022 年 7 月 11 日〕

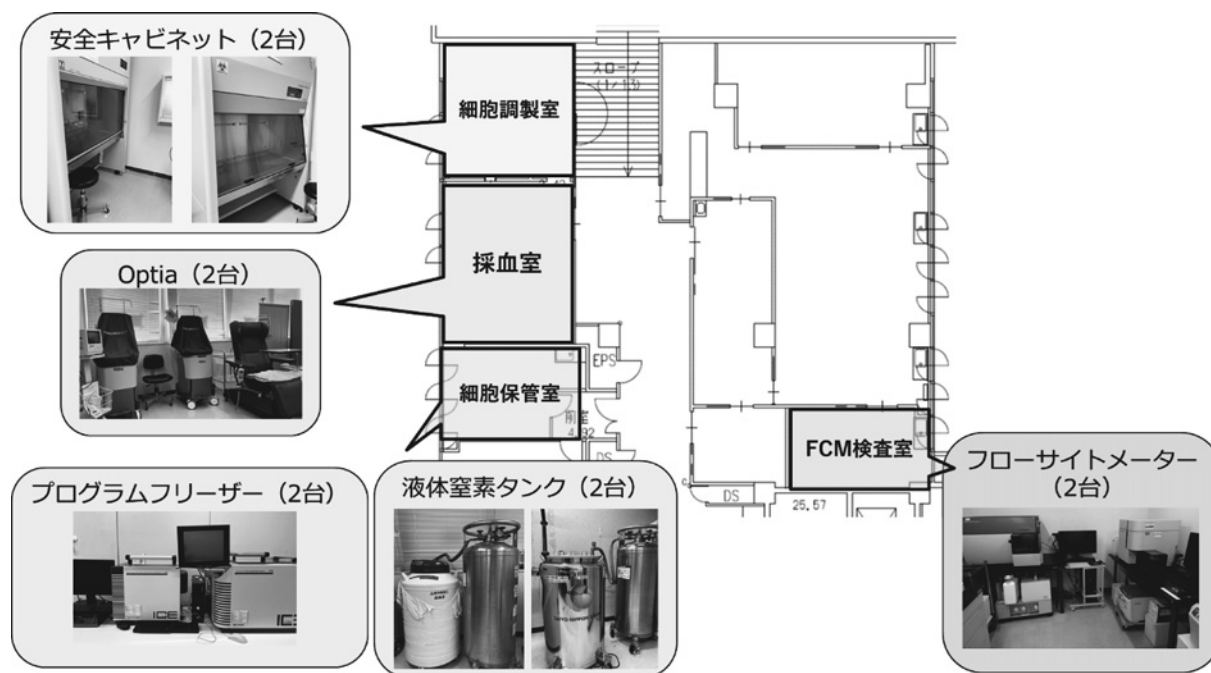


図1 運用環境

運用に必要な部屋、機器等は当センター内にコンパクトに配置されている。主な機器構成を下記に示す。

細胞調製室：安全キャビネット 2 台、無菌接合装置 1 台、大容量遠心機 1 台

採血室：成分採血装置 2 台、採血チェア 3 台

細胞保管室：液体窒素タンク 2 台、プログラムフリーザー 2 台、ディープフリーザー 2 台

検査室：フローサイトメーター 2 台

づいた清浄度評価体制を整備した(詳細は後述)。また、アフエーシス機器や凍結保存容器などの重要機器の点検・整備については、日々の動作確認・月毎の清掃や点検・部屋の清浄度維持などを予め計画し手順化する事で、モレを防ぎ、無理なく通常業務に落とし込むことで可能としている。当院の運用環境を図1に示す。

ソフト面では多部門・他職種での対応が必要となるため、運用組織を明確化した(図2)。教育訓練体制を統一し、職種間でQMSの相互理解を深めるための企画を立案・実行するなど、運用の一体化を図った(詳細は後述)。

当センターを中心とした記録の一元管理により、確実な記録の保持や情報の共有が可能となり、工程記録でトレースできる品質管理体制を構築している。

2) 運用方法

1. 患者発生

患者主治医(血液内科医師)は、適格性を確認し、医局ならびに再生医療等製品委員会での妥当性を評価、検討する。

2. 日程調整

日程調整については、機器や対応する部屋の空き状況、担当者の業務調整が必要となる。CAR-T療法ではアフエーシス/細胞処理/細胞出庫/製品受領/製品投与と、長期間に亘り対応が必要な場合が多く、多職種・

多部門横断的となる事が特徴であり、運用における障害となりやすい(図3)。当センターでは、機器のメンテナンスならびに部屋の清浄度維持のための環境モニタリングやサニテーションを年初に計画を立案し、業務調整後にCAR-T採取受入可能日として明示しており、医師・コーディネーターは候補の中から日程を選択し、患者や紹介元、製造スロットとの調整を行なっている。なおコーディネーターについては、現時点では造血細胞移植コーディネーター(HCTC)がCAR-T療法についても担当しているが、今後件数が増加した際にはCAR-T専任とする可能性も含めて検討する予定である。

3. CAR-T療法申込

当センターでは管理システムは導入していないため、全ての成分採取申込には複写式の伝票を用いて、当センター技師・看護師・臨床工学技士と指示の情報共有を行なっている。この複写式伝票は、医師からの指示以外にも採取前の患者確認、採取時の副反応、使用資材のLot管理などの対応の記録も兼ねており、不具合時の週及対応にも役立っている。

申込以降は当院originalの患者識別番号ならびに各社の製品識別番号を付与し、準備から投与まで一連の流れの中で患者誤認を防止する仕組みを構築している。

4. アフエーシス

成分採血装置 Spectra Optia (TERUMO BCT) を用

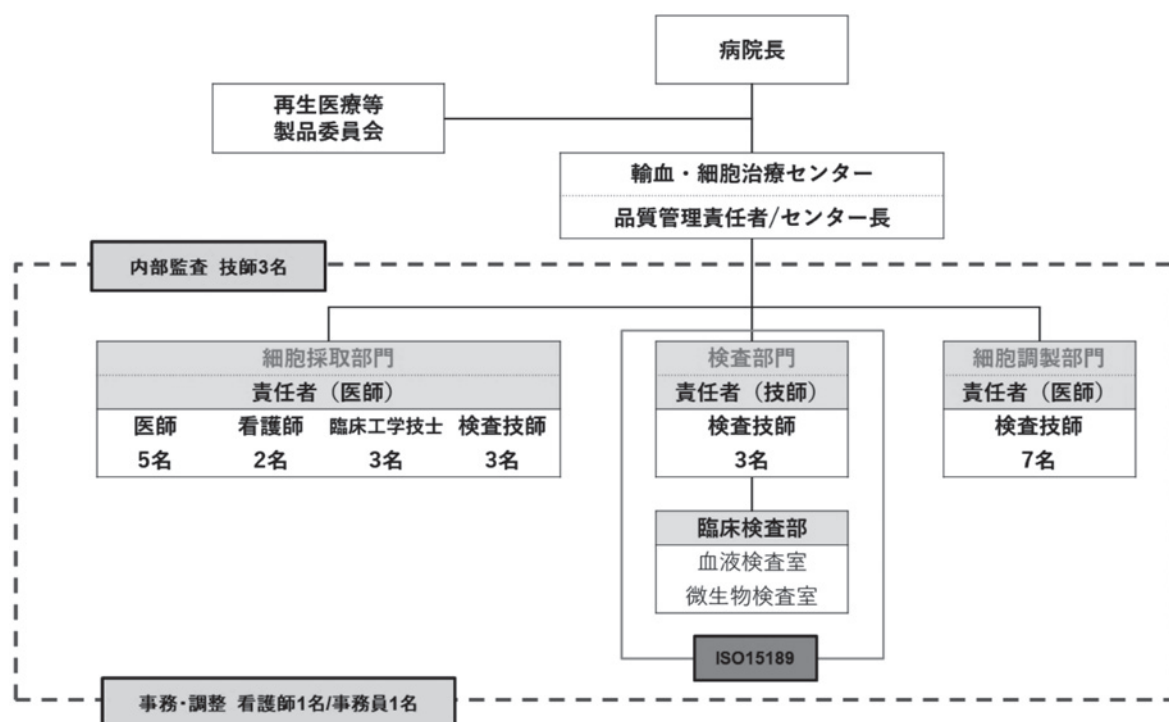


図2 CAR-T療法運用組織図

品質管理責任者の下、業務に応じた機能部門（細胞採取部門・検査部門・細胞調製部門）を策定し、職種横断的な組織体制を構築した。機能部門に属さないスタッフにより内部監査を行い、機能部門の質の監視を行なっている。再生医療等製品委員会は、症例の適格性判定や、他部門との情報共有・連携、副反応報告の管理の場として、機能している。

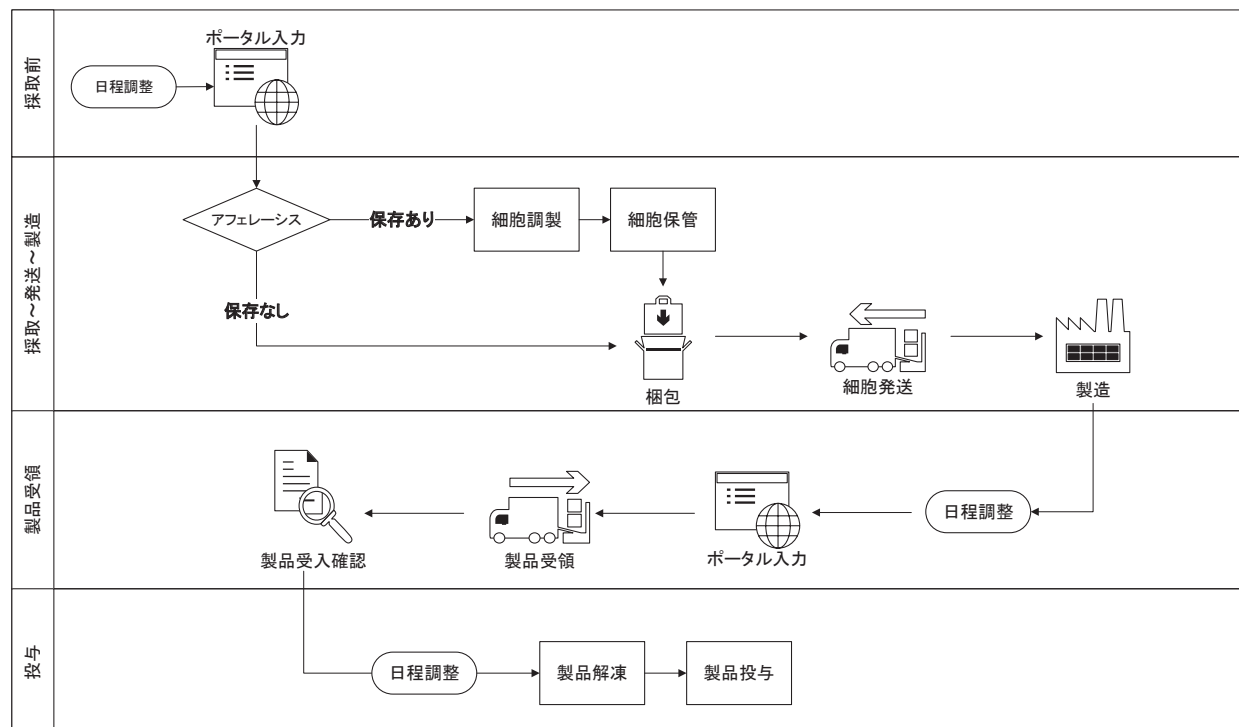


図3 CAR-T製品化の流れ

CAR-T療法の流れは日程調整/アフェレーシス/細胞処理/細胞出庫/製品受領/製品投与と長期に亘り、院内スタッフの調整に加え、製造や配送関係者との調整が必要となる。リンパ球採取後、製品の納品までは約1カ月半かかる。

い、MNC モードで採取を行なう。採取時は看護師・臨床工学技士各1名が在室し、採血室入室時の患者確認、採取中の患者モニタリング、採取細胞の受渡まで管理している。穿刺は血液内科の医師が、成分採血装置の操作は臨床工学技士が行なう。複写伝票とは別の採取時の詳細記録（看護記録、採取工程記録）に、使用資材のLotや有効期限などの情報、担当者、不具合の有無などを記入する仕組みとなっており、原材料供給部門として要求される品質管理体制のもと、採取を行なっている。

5. 細胞処理

院内での細胞処理が必要な場合は、細胞調製室内の安全キャビネットにて臨床検査技師2名以上で手順に準じて作業を行なっている。

細胞処理に限らず、①リスクのある工程では必ず技師2名でダブルチェック②次の工程（ここではプログラムフリージング）では細胞処理を行なったスタッフとは別のスタッフが作業し再度前工程の確認を実施③細胞評価のためのサンプルの受渡や品質評価検査、製品の受け入れ基準の確認などは①②とは別のスタッフが担当し、業務を分散させる事で誤りを防止し、一人あたりの作業時間の短縮と、保存作業までの効率化を図っている。

細胞調製作業の品質評価としてCD3陽性細胞数と有核細胞数の測定、無菌検査を行ない、被検細胞の受入から結果報告まで既存のISO15189どおりに運用している。

6. プログラムフリージング、細胞凍結保管

院内で細胞凍結が必要な場合は、細胞保管室内のプログラムフリーザーにて、臨床検査技師2名以上で凍結保存を行なう。フリージング後は凍結バッグの確認を行ない、臨床検査技師3名以上で液体窒素タンクへ保管する。

10時から採取し5名前後のスタッフが入れ替わりながら作業を行なうが、昼食・休憩時間も確保しつつ、16時頃には凍結保管が完了するため、残業になることもない。

7. 細胞発送

採取細胞を院内で凍結保管後に出庫する製品では、発送用の専用ドライシッパーへ凍結したバッグを格納し、運送業者へ引き渡しを行う。凍結保存された細胞への影響を考慮し、低温下で丁寧かつ素早い作業が求められるため、3名以上の臨床検査技師が対応する。凍結保管が不要な製品においても、指定の確認作業があり、臨床検査技師2名で対応し、専用業者へ引き渡す。

いずれの引き渡しでも、遅滞なく円滑に受け渡しができるよう、院内の関連部門との整備に加え、製造元ならびに配送業者の配送調整担当者（ロジスティック

担当者）間と情報共有を行い、天候や交通事情に応じた対応調整も行う。

8. 製品受領

製品化の連絡が入ると、受領日時・業務調整・配送など受領のための調整を行う。製品は専用のドライシッパーへ格納され納品される。リスクを考慮しこの作業には臨床検査技師3名以上で対応し、受領時の取り決めに準じ作業・確認を行い、液体窒素タンク内へ保管する。細胞を保管する液体窒素タンクは自記録に加え、温度モニタリングを行っており、遠隔アラート機能も備えているが、1日2回の目視確認も実施し、監視を徹底している。

9. 投与

担当医と投与日時を調整し、それぞれの製品に応じた投与対応を行う。キムリア®では液体窒素タンクよりバッグを取り出し後、ドライアイスの入った搬送容器に移し、病棟へ搬送（約3分）して解凍後、安全キャビネット内で医師が投与の準備を行う。

ブレヤンジ®では、室温にて解凍後、当センター内の安全キャビネットにて臨床検査技師2～3名でシリンジへ充填し、病棟へ搬送する。いずれもタンクからの製品取り出しは臨床検査技師2～3名で対応し、投与にかかる工程については逸脱がないよう病棟看護師と連携し、当センターで工程を確認しながら進める（図4）。

3) 運用実績

2019年11月～2022年2月、計70回のリンパ球採取に伴う業務調整～細胞発送・製品受領～投与を行なった。一連のプロセスにおける運用上の問題は認めず、既存の資源を活用し、無理のない運用体制を構築したことで、業務範囲・業務量・マンパワーは維持しながら、月平均2.3回のCAR-T療法対応を受け入れることが出来た。

4) リスクアセスメントに基づいた清浄度評価体制

1. 環境整備

従来は細胞調製と細胞保管を同じ部屋で行っていたが、部屋の清浄度維持のために下記の移設や工事を行った。

①細胞調製室の部屋の隙間を塞ぎ陽圧が保てるようにした。

②室内灯の変更と窓を閉鎖する事で、埃が溜らず清掃が容易となった。

③ディープフリーザーと液体窒素タンク、プログラムフリーザーは細胞保管室に集約。保管室の温度維持のためにエアコンを移設し、液体窒素供給に伴う酸欠防止のために酸素モニターを設置した。

2. 入退室管理

入退室管理電子システムが無いため、細胞調製室・細胞保管室入り口に入退室管理台帳を設置し、入退室

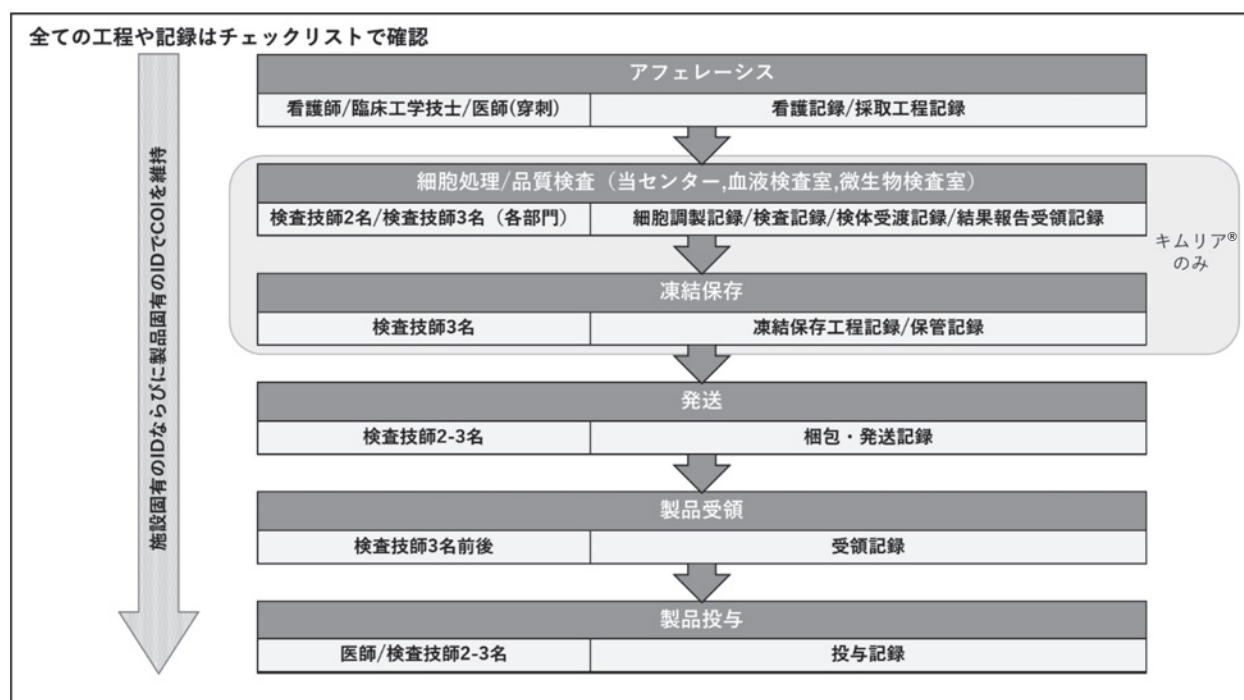


図4 各工程における記録と対応者

各工程は職種や部署を横断的に対応するため、施設固有のIDならびに製品固有のIDでCOI (Chain of Identity) を維持している。記録類は同意書や適格性記録から全て1枚のチェックリストで管理し、記録類は当センターで一元管理している。

時間や作業内容、入室者の体調などを記載。部屋は常に施錠されており、当センター以外の職員は入室できない仕組みで、鍵の所在も業務終了時の点検項目として監視している。入室にあたっては入室更衣手順を写真で明示し、誰でも確実な更衣ができるようにしており、入室制限（5名まで）も定めた。

3. モノとヒトの動線の確立

資材置場になっていた細胞調製室の前室を、本来のガウニングスペースに戻し、モノとヒトの動線を確立した。また、在庫を見直し、ダンボールの使用を撤廃、紙類の使用も必要最低限とし、持ち込みリスクの低減化を図った。

4. 清浄度の評価指標追加

細胞調製室に差圧計を設置、安全キャビネット内のパーティクルと合わせ、室圧管理を開始した。

5. 外部機関による四半期毎の環境モニタリング

清浄度の評価を自施設で行なう事は難しいため、外部機関にモニタリングを依頼している。毎月の昆虫モニタリングと四半期毎の環境測定（微生物モニタリング・そ族モニタリング）を行ない、清浄度維持のための指導を受けている。また、清浄度維持のための研修として外部機関主催の研修会に参加し、知識を深めている。

6. 清掃手順の見直し

5の環境モニタリングの結果をふまえ、清掃手順の妥

当性を確認し、オーバースペックにならないよう、無理の無い清掃手順を構築している。

元々、細胞調製を意識した部屋の造りでは無いため、天井や壁の材質的に過度な清掃ができず、築年数も経過しており、幅木と壁の隙間から侵入する害虫も見受けられるが、その都度の対策や、重点的な清掃で安全キャビネット内はグレードAを維持している。細胞調製室はグレードDの維持を目標としているが、表面微生物、浮遊微生物、浮遊微粒子ともにグレードBレベルを保っている（清浄度グレードについてはGMPガイドライン参照⁹⁾）。

7. 定期的なサニテーションの整備

5の結果も踏まえ、効果的な時期・効果的な薬剤を使用し、業者によるサニテーションを行なっている。計画通り清浄度維持できているため、現時点では年に1回のサニテーションで十分効果を認めている。

5) 教育体制

ISO15189の教育管理をベースに年間計画に基づいた教育体制を整備している。特にCAR-T療法では、品質保証のために要求される運用体制があるため、承認後にも逸脱しないよう対応するスタッフ（看護師・臨床工学技士・臨床検査技師）を対象とした勉強会の企画や、関連する研修会やセミナーの視聴を促し、要求されている知識や技術の定着を図っている。特に臨床検査技師は年間を通し、QMSを理解するための研修や清

浄度維持のための研修に参加し、持続可能な運用の維持継続に努めている。新たに業務に就く場合や復職者には、業務毎の教育訓練に則り指導を行ない、個人の理解度を評価し、責任者が力量を評価した上で業務につくことを認める体制としている。

考 察

CAR-T 療法では、原材料となるリンパ球のトレーサブルな記録をもって品質保証を行なうため、QMS の整備が必要であり、各施設の資源を鑑み、リスクアセスメントに基づいた管理体制の構築が重要となる。要求事項に沿った QMS の整備は、臨床検査技師にとっては馴染みのある ISO15189 でも要求されるところであり、他職種が実施するよりもハードルが低いものと考えられる。

血液製剤の取扱や、造血幹細胞・間葉系幹細胞などで培った知識と経験を活かし、持続可能な運用構築の担い手として、また QMS の管理者として、輸血分野の臨床検査技師に期待される役割は大きいと考える。

最 後 に

CPC ではない施設でも、リスクアセスメントに基づいた手順書策定や運用の工夫により、目標とする部屋の清浄度を維持しつつ他の細胞調製業務との調整も可能となった。複数名での業務により、スタッフの負担も抑え、効率的にプロセスを終了できている。また、

複数部門・多職種による運用でも、変更管理や逸脱管理、工程管理やリスク管理を一元化する事で、無理の無い運用が可能となった。自施設のリスクアセスメントを元に持続可能な運用体制を構築することが重要である。

著者の COI 開示：吉原哲：講演料(ノバルティスファーマ株式会社、プリストルマイヤーズ スクイブ株式会社)

文 献

- 1) 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 最適使用推進ガイドライン。
<https://www.pmda.go.jp/files/000240434.pdf> (2022 年 4 月現在)。
- 2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：プレランジ点滴静注 最適使用推進ガイドライン。
<https://www.pmda.go.jp/files/000240745.pdf> (2022 年 4 月現在)。
- 3) 山原研一, 池本純子, 奥田典子, 他：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。日本輸血細胞治療学会誌, 68：17—22, 2022。
- 4) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課：[事務連絡] PIC/S の GMP ガイドラインを活用する際の考え方について (平成 24 年 2 月 1 日)。
<https://www.pmda.go.jp/files/000160404.pdf> (2022 年 5 月現在)。

ESTABLISHMENT OF A SUSTAINABLE CAR T-CELL THERAPY OPERATION SYSTEM BY UTILIZING THE ALREADY-EXISTING STRUCTURE AT THE BLOOD TRANSFUSION DIVISION

Junko Ikemoto¹⁾, Satoshi Yoshihara¹⁾²⁾, Izumi Yamashita¹⁾, Mao Tsujimoto¹⁾, Fuka Yamaguchi¹⁾, Yuki Harada¹⁾, Hiroki Sugiyama¹⁾, Shinya Otsuka¹⁾, Rie Murata¹⁾, Hitomi Onomoto¹⁾, Noriko Okuda¹⁾, Risa Takao⁴⁾, Asuka Ikegami⁵⁾, Mari Suiwa⁵⁾, Ayaka Uemura⁵⁾, Mariko Kawaguchi⁵⁾, Kyoko Yoshihara²⁾, Kenichi Yamahara¹⁾³⁾ and Satoshi Higasa¹⁾²⁾

¹⁾Department of Transfusion and Cellular Therapy, Hyogo Medical University Hospital

²⁾Department of Hematology, Hyogo Medical University Hospital

³⁾Division of Molecular and Cellular Therapy, Institute for Advanced Medical Sciences, Hyogo Medical University

⁴⁾Department of Clinical Engineering, Hyogo Medical University Hospital

⁵⁾Department of Nursing, Hyogo Medical University Hospital

Keywords:

CAR T-cell Therapy, Quality Management System, Operation System of Cellular Therapy Products