

院内における血液細胞処理のための指針(案)

平成 20 年 02 月 15 日 第 0.1 版作成
平成 20 年 02 月 16 日 第 0.2 版作成
平成 20 年 06 月 28 日 第 0.3 版作成
平成 20 年 10 月 03 日 第 0.4 版作成
平成 20 年 10 月 10 日 第 0.5 版作成
平成 21 年 02 月 21 日 第 0.51 版作成
平成 21 年 05 月 11 日 第 0.52 版作成
平成 21 年 06 月 19 日 第 0.53 版作成
平成 21 年 07 月 18 日 第 0.8 版作成
平成 21 年 09 月 23 日 第 0.9 版作成
平成 21 年 11 月 15 日 第 0.91 版作成
平成 21 年 11 月 18 日 第 0.92 版作成
平成 22 年 02 月 01 日 第 1 版作成

日本輸血・細胞治療学会
日本造血細胞移植学会

はじめに

医療施設内で加工・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、これらの院内血液細胞製剤は、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と異なり、その安全性や品質の保証はいまだに担保されていない。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(施設ならびに製造・品質管理手順)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、血液法の基本方針に則り、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。

本基準の作成は、関連学会(日本輸血・細胞治療学会、日本造血細胞移植学会)の相互連携のもと行われた。さらに引用規格のひとつとして、FACT-JACIE2006年第3版(Part C および D)の細胞治療製剤の採取、細胞処理基準を参考としたが、わが国既存の諸基準に整合する文書体系とした。また輸血・細胞処理部門のわが国の現状を考慮し、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。

今後、海外、特に欧米の最新の指針と同等の基準となるべく、適宜内容を見直し、改定を加えることができるようにする。このようなガイドラインを作成することによって、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。

目次

はじめに.....	2
1. 目的.....	4
2. 対象.....	4
3. 細胞の採取.....	4
4. 責任者と作業員.....	5
5. 設備・機器.....	6
6. 細胞処理(プロセッシング).....	7
7. 払い出し.....	10
8. 保存と解凍.....	11
9. 検体保存.....	13
10. 投与.....	13
11. 廃棄.....	14
12. 雑則.....	14
参考資料.....	14

付

1. 細胞処理の一般的事項
 - 1.1. クリーンベンチ/安全キャビネットの使用・管理手順
 - 1.2. 細胞総数と生細胞数の算定
 - 1.3. CD34 陽性細胞数測定法
 - 1.4. コロニー形成細胞測定法(コロニーアッセイ検査)
2. 末梢血幹細胞の処理・凍結保存手順
3. 骨髄液からの赤血球除去手順
4. 骨髄液からの上清除去手順
5. 凍結細胞の解凍・輸注の手順
6. 細胞処理に用いる試薬など

1 目的

本基準は、細胞の性状を変えずに医療施設内で加工・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、また製造された血液細胞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

2.1 主に造血幹細胞移植に関連して院内で実施される下記の細胞採取・処理・凍結保管を本ガイドラインの対象とする。

2.1.1 同種および自家末梢血幹細胞移植における凍結保存と解凍

2.1.2 同種および自家骨髄移植における移植片骨髄の赤血球除去、血漿除去および単核球の分離、凍結保存と解凍

2.1.3 造血幹細胞移植に関連した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

2.1.4 臍帯血移植における細胞保存と解凍

2.2 除外基準

2.2.1 本ガイドラインは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。

2.3 対象とする施設

2.3.1 項目「2.1」の処理を院内で実施する全ての病院を本ガイドラインの対象とする。

3 細胞の採取

3.1 採取施設は該当する法律や規定に従う必要がある。

3.1.1 非血縁者骨髄採取の適応、責任体制および採取方法については「ドナ

一適格性判定基準」(骨髄移植推進財団第 5 版 2007 年 4 月 1 日)および「骨髄採取マニュアル」(骨髄移植推進財団第 3 版 2004 年 12 月 1 日)を遵守する。血縁者間ドナーからの採取の適応、責任体制および採取方法に関しても、これに準ずることが望ましい。

3.1.2 末梢血幹細胞採取の適応、責任体制および採取方法については「末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン」(改訂第 3 版 2003 年 4 月 21 日)を遵守する。

3.1.3 非血縁者ドナーの DLI のためのリンパ球採取の適応、責任体制および採取方法については「ドナーリンパ球輸注(DLI)コーディネートマニュアル」(骨髄移植推進財団第 2 版 2003 年 11 月 1 日)を遵守する。血縁者ドナーの DLI の場合も、これに準ずることが望ましい。

3.2 血縁者ドナーからの採取の場合には 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 責任者と作業員

4.1 総括責任者

4.1.1 総括責任者を置くこと。総括責任者は医師とし、製造された血液細胞製剤を用いて輸血・細胞療法が行われる診療科長・部長等が該当する。

4.1.2 総括責任者はこれらの基準が適切に整備・運用されるよう努めること。

4.1.3 総括責任者は別が望ましいが、以下の責任者と兼任可能とする。

4.2 細胞採取責任者

4.2.1 細胞採取責任者は細胞採取に習熟した医師であること。

4.2.2 細胞採取責任者は血液細胞が適切な技術のもとに採取され、適切に管理されるよう努めること。

4.2.3 細胞採取責任者は適宜作業員の教育を行うこと。

4.3 細胞処理責任者

4.3.1 細胞処理責任者は細胞処理に習熟した医師であること。なお、細胞処理責任者は品質管理責任者と異なることが望ましい。

4.3.2 細胞処理責任者は血液細胞が適切な技術のもとに処理され、適切に管理されるよう努めること。

4.3.3 細胞処理責任者は適宜作業員の教育を行うこと。

4.4 品質管理責任者

4.4.1 輸血・細胞処理部門には品質管理責任者を置くこと。なお、品質管理責任者は細胞処理責任者と異なることが望ましい。

4.4.2 品質管理責任者は、これらの基準が適切に当該施設において整備・運用および改定・承認されるよう、体制を整え維持すること。

4.4.3 品質管理責任者は適宜作業員の教育を行うこと。

4.5 他の作業員

4.5.1 作業員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

5.1 閉鎖系で細胞プロセッシングを行う場合には、専用の機器(血液成分採血装置等)を用いること。

5.2 開放系で細胞プロセッシングを行う場合には、(バイオ)クリーンベンチまたは安全キャビネットを完備する。専用の部屋や場所を確保することが望ましい。

- 5.3 細胞プロセッシングに関わる設備と機器に関しては、定期的に整備・保守点検を行うこと。
- 5.4 細胞プロセッシングに関わる機器の定期的整備・保守点検および修理の記録を保管すること。保存機器に関しては「8 保存と解凍」の項を参照する。

6 細胞処理(プロセッシング)

6.1 概要

- 6.1.1 この基準は輸血・細胞処理部門において行われる細胞処理・保存および提供のあらゆる工程に適用される。

6.2 環境

- 6.2.1 必要な処理を行うのに十分な広さを有し、機器や物品が機能的に配置されていることが望ましい。

- 6.2.1.1 細胞プロセッシングを行う場所は、十分な照明、換気、給排水が整備され、清潔な環境であることが望ましい。

- 6.2.1.2 複数の患者の細胞・検体を同じ場所で同時に扱わないこと。

- 6.2.1.3 部外者の立ち入りが制限されていること。

- 6.2.1.4 血液細胞製剤を扱う場合は、専用の場所を決めることが望ましい。

- 6.2.2 処理を行うための機器を備えていること。

- 6.2.2.1 機器に関しては「5 設備・機器」の項を参照すること。

- 6.2.3 取り違いや汚染・交差汚染を防ぐために、品質検査中および出庫前の血液細胞製剤を保管する場所を設置し、管理することが望ましい。

(※交差汚染とは、製造施設において、原料または製品が他の異種原料または製品によって汚染されること。)

6.2.4 安全管理

- 6.2.4.1 輸血・細胞処理部門においては、作業中、患者、ドナー、訪問

者の健康と安全への危険性を最小限にするよう配慮すること。

- 6.2.5 伝染性微生物、有害な化学薬品、放射線性危険物に作業員が暴露した場合の対応方法を各施設の安全マニュアル内に整備すること。
- 6.2.6 医療廃棄物は、該当する法律および施設の規定に従って、人や環境に危害が及ばないように適切に処理すること。
- 6.2.7 作業環境を清潔・衛生的かつ整然と維持・管理すること。
- 6.2.8 作業中は手袋、ヘアークャップ、マスクおよび専用衣を着用すること。なお、専用衣で作業場外に出てはならない。

6.3 細胞処理の目的と方法

- 6.3.1 輸血・細胞処理部門は、各作業に対する標準作業手順書(SOP)を整備すること。各 SOP には次項に掲げる項目を含むことが望ましい。
 - ①目的、②機器と消耗品、③各作業工程(必要に応じて図表で示す)、④指示書、工程記録など
- 6.3.2 細胞処理担当者は最新の SOP を所持し、作業時はいつでも参照できるようにすること。
- 6.3.3 新規の手順、ならびに手順が改定された場合には、細胞処理責任者は実行前に内容を確認・審査すること。
- 6.3.4 特定生物由来製品を使用した場合、薬事法で定める必要事項を、各施設で定めた専用の記録用紙あるいは電子媒体に記録し 20 年間保存すること。また、電子媒体に保存する場合には、定期的にデータのバックアップを取ること。

6.4 工程管理

- 6.4.1 患者担当医からの申込書や指示書等があること。
- 6.4.2 血液細胞製剤の払い出しまでの間に以下の情報を得ること。

① ドナーの適格性、②患者担当医の連絡先等

- 6.4.3 可能な限り生細胞率と回収率を評価することが望ましい。
- 6.4.4 工程手順が新規または改定された場合は、可能なかぎり実施前に輸血・細胞処理部門内でテストランを行い検証することが望ましい。
- 6.4.5 SOP は、重要項目および検査が明確にされていること。
- 6.4.6 出庫に際しての適合基準を各施設で定めておくこと。
- 6.4.7 処理は無菌的に行い、血液細胞製剤の交差汚染を極力防止すること。
 - 6.4.7.1 開放系での処理には(バイオ)クリーンベンチまたは安全キャビネット内等清浄を確保できる場所で実施すること。
- 6.4.8 細胞処理後の検体については細菌・真菌検査(たとえば血液培養と同じ方法)を行うことが望ましい。
 - 6.4.8.1 菌検査が陽性であった場合には、その旨を当該部門責任者および担当医等に速やかに連絡し、対処法を検討すること。
 - 6.4.8.2 対処法は事前に取り決めておくことが望ましい。
- 6.4.9 作業工程記録書を作成すること。
 - 6.4.9.1 細胞処理工程ごとに、作業者が行うべき内容を明記し、記録することが望ましい。
 - 6.4.9.2 重要な試薬、消耗品のロット番号、使用期限、製造メーカーや重要な機器(例えば細胞分離装置)の種類などを記載すること。
- 6.4.10 細胞処理責任者は、細胞処理ごとに工程記録を審査すること。血液細胞製剤を払い出す前に行うのが原則であるが、やむをえない場合は担当医が払い出す時に審査したものをすみやかに再確認すること。
 - 6.4.10.1 担当医および当該部門責任者は、最終産物が適合していない場合には速やかに連絡をうけ、対処法について検討すること。
 - 6.4.10.2 作業工程において特記すべことがあればその旨を工程記録に記載すること。
- 6.4.11 検査には次項を含むことが望ましい。

検体は確実にドナーまたは患者と連結可能であること(取り違い防止)。

6.4.11.1 血液細胞製剤の評価のために必要な検査

- ① 全ての血液細胞製剤に関して、総有核細胞数と生細胞率(凍結した場合)
- ② 末梢血幹細胞製剤の場合には CD34 陽性細胞数
- ③ 細菌・真菌検査

6.4.11.2 細胞処理前後の細胞集団が異なる場合には細胞集団を立証可能な検査

6.4.11.3 検査方法や機器の信頼性、精度、実行性を監視するための検査(校正、保守・点検)

6.5 ラベル

6.5.1 ラベルは、血液細胞製剤または作業工程ごとに取り違いのないように運用すること。

6.5.2 細胞材料または製剤の受入時に、ラベルや名前等が間違っていないか 2 人以上で照合すること。

6.5.3 細胞処理途中のバッグや資料、検査検体にも識別できるラベルを貼付または記載すること。

6.5.4 出庫する血液細胞製剤のラベルや名前等に誤りがないか 2 人以上で照合すること。

6.5.5 ラベルには以下の内容は記載すること。

- ① 識別番号、② 産物名(製剤名)、③ (必要に応じて)患者名、④ (必要に応じて)ドナー名、⑤ 採取日時

6.5.6 細胞処理後の本体に付随した参照検体にも項目「6.6.5」と同様の識別ラベルを貼付または記載すること。

7 払い出し

7.1 血液細胞製剤の払い出しの基準

7.1.1 原則として払い出し前に血液細胞製剤の工程記録が細胞処理責任者によって審査され、適合しない場合には必要に応じて担当医も含めて対処法を検討すること。

7.2 払い出しに際しては2名以上で製剤の外観、ラベルや名前等を目視確認すること。

7.3 払い出しの記録

7.3.1 血液細胞製剤が払い出される時には工程記録に以下の事項を記載しておくことが望ましい。

- ①払い出し日時、②(必要に応じて、実施者印などを含めた)適合票、③(必要に応じて)血液細胞製剤を受け取った人の名前(署名)

7.4 病棟への直接搬送

7.4.1 細胞処理が必要なく、直接病棟へ血液細胞製剤を搬送する場合には、上記のラベル、記録に関して該当部分を参照すること。

8 保存と解凍

8.1 保存場所

8.1.1 血液細胞製剤を保存する場合には、取違い防止、汚染防止、部外者による無断持ち出し防止のために、必要に応じて施錠するなどして、保存する場所を管理すること。

8.1.2 交差汚染を最小限にする手段が講じられていること。

8.1.3 輸血・細胞処理部門には部外者の立ち入りは制限されていること。

8.2 保存期間

8.2.1 血液細胞製剤ごとに保管する期間を定めること。

8.2.2 必要に応じて新鮮製剤および凍結解凍後の使用期限を定めること。

8.3 温度

8.3.1 必要に応じて各製剤に適した保存温度(範囲)を SOP に定めること。

8.4 モニタリング

8.4.1 血液細胞製剤の保存のための冷蔵庫や冷凍庫は 少なくとも 4 時間毎に温度を継続的にモニターし記録するシステムを備えていることが望ましい。

8.4.2 完全に液体窒素内に浸された血液細胞製剤には、継続的な温度モニターは不要である。

8.4.3 血液細胞製剤が特定の温度範囲内に確実にあるように、液体窒素タンクの液体窒素の量を継続的に監視するシステムがあること。

8.5 警報装置

8.5.1 保存庫には継続的な警報システムが設置されていることが望ましい。

8.5.2 警報システムは警告音または効果的な連絡方法を備えていること。

8.5.3 現場周囲に作業員がいなくても 24 時間体制で代行者が対応できる体制であること。

8.5.4 警報の設定は十分な安全域をもって設定すること。

8.5.5 万一保管容器が故障した場合に、血液細胞製剤が安全な温度に保てるような方法を講ずること。

8.5.6 警報装置は定期的に保守すること。

8.5.7 代替え容器を備えておくことが望ましい。

8.6 払い出しと搬送

8.6.1 細胞処理が終了した生細胞または凍結細胞は、輸血・細胞処理部門から、速やかに搬送すること。

8.7 解凍

8.7.1 血液細胞の解凍は 37℃急速解凍を原則とする。必要に応じて洗浄を行うこと。

8.7.2 解凍のための SOP、工程記録を定めること。

8.7.3 必要に応じて解凍サンプルの検査を行うこと。

8.7.4 検査結果を患者担当医に報告すること。

9 検体保存

9.1 処理の終わった細胞の一部を検体として保存することが望ましい。

9.2 検体には専用のラベルを貼付すること。

9.3 保存した検体は専用の台帳で管理すること。

10 投与

10.1 輸血・細胞処理部門から搬送された血液細胞製剤は、原則として担当医が速やかに患者に投与すること。

10.2 患者への投与前に、患者担当医および看護師は、病棟あるいはベッドサイドで、輸血製剤に準じた方法で指示書と以下の点について照合確認をすること。

①患者氏名、②ドナー氏名、③ID、④製剤名、⑤採取日、⑥容量など

10.3 製剤投与によると思われる副作用が出現した場合には、担当医および当該部門責任者に連絡すること。

11 廃棄

11.1 処理した細胞を廃棄する場合の基準を定めること。

11.2 細胞処理を行う前に、予め細胞の廃棄承諾書を患者から得ること。

12 雑則

12.1 見直し

12.1.1 このガイドラインは、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、検討を加えた上で見直しを行うものとする。

12.2 施行期日

12.2.1 このガイドラインは平成 22 年 X 月 X 日より施行する。

参考資料

1. FACT-JACIE International Standards for Cellular Therapy Product Collection, Processing and Administration. 3rd Edition.
2. 東京都健康安全研究センター資料
3. 平成 18 年度再生医療 開発 WG 報告書
4. 臍帯血品質管理基準書、平成 19 年 5 月 12 日改訂
5. 臍帯血移植の実施のための技術指針、平成 17 年 3 月 24 日改訂
6. 血液法に基づく採血業務についての資料、日本赤十字血液センター