

<p>特定細胞加工物標準書 (Alpha-Galactosylceramide 刺激自己樹状細胞を用いた NKT 細胞標的治療)</p>	
主管部署：細胞培養加工施設部門	
作成者：板谷 敏光	作成日： 2023 年 10 月 01 日
承認者：畠山奈々美	2023 年 10 月 01 日
施行日     :     2023 年 10 月 01 日	

No.	項目及び内容								
1	<p><b>目的</b></p> <p>医療法人社団韌生会CPC細胞培養加工施設で製造する<math>\alpha</math>-GalCer 感作自己樹状細胞について規定する。</p>								
2	<p><b>適用範囲</b></p> <p>本標準書は、以下の医療法人社団韌生会CPC細胞培養加工施設で製造されるNK細胞を用いたがん治療および再発予防免疫療法の全工程に適用する。</p> <p>医療法人社団韌生会CPC細胞培養加工施設 〒272-0034 千葉県市川市市川 1-4-10 市川ビル 9階</p>								
3	<p><b>責任者</b></p> <p>本標準書で規定する各責任者は以下の通り。</p> <p>1. 施設管理者 : 板谷 敏光 2. 製造管理責任者 : 板谷 敏光 3. 品質管理責任者 : 畠山 奈々美</p>								
4	<p><b>特定細胞加工物を使用する再生医療技術情報（*）</b></p> <table border="1" data-bbox="248 837 1481 1384"> <tr> <td data-bbox="248 837 437 916">再生医療の名称</td> <td data-bbox="437 837 1481 916">Alpha-Galactosylceramide 刺激自己樹状細胞を用いたNKT細胞標的治療</td> </tr> <tr> <td data-bbox="248 916 437 1111">提供計画の概要</td> <td data-bbox="437 916 1481 1111">患者本人の末梢血単核球（PBMC）をアフエレーシスにより採取し、付着細胞についてGM-CSFとInterleukin-4（IL-4）の刺激を体外で行う。この分化誘導させた樹状細胞（DC）に<math>\alpha</math>-ガラクトシルセラミド（<math>\alpha</math>-GalCer）を添加してDCに抗原提示させた後、同一患者へ投与することで、ナチュラルキラーT（NKT）細胞を誘導する治療法。副作用がほとんどなく、QOLを維持できる。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="248 1111 437 1155">適応疾患</td> <td data-bbox="437 1111 1481 1155">悪性腫瘍全般</td> </tr> <tr> <td data-bbox="248 1155 437 1384">期待される効果</td> <td data-bbox="437 1155 1481 1384">細胞による直接及び間接的な腫瘍抑制効果およびQOLの改善が期待できる。他の治療法と組み合わせることが可能で、術後の再発予防効果も期待されている。ナチュラルキラー（NK）細胞と同様に抗体医薬との併用で抗体依存性細胞傷害（ADCC）の効果増強が期待される。がん細胞のヒト白血球抗原（HLA）クラスIの発現が欠失していることが判明している場合には、NK細胞と同様に優先的に使用される。</td> </tr> </table>	再生医療の名称	Alpha-Galactosylceramide 刺激自己樹状細胞を用いたNKT細胞標的治療	提供計画の概要	患者本人の末梢血単核球（PBMC）をアフエレーシスにより採取し、付着細胞についてGM-CSFとInterleukin-4（IL-4）の刺激を体外で行う。この分化誘導させた樹状細胞（DC）に $\alpha$ -ガラクトシルセラミド（ $\alpha$ -GalCer）を添加してDCに抗原提示させた後、同一患者へ投与することで、ナチュラルキラーT（NKT）細胞を誘導する治療法。副作用がほとんどなく、QOLを維持できる。	適応疾患	悪性腫瘍全般	期待される効果	細胞による直接及び間接的な腫瘍抑制効果およびQOLの改善が期待できる。他の治療法と組み合わせることが可能で、術後の再発予防効果も期待されている。ナチュラルキラー（NK）細胞と同様に抗体医薬との併用で抗体依存性細胞傷害（ADCC）の効果増強が期待される。がん細胞のヒト白血球抗原（HLA）クラスIの発現が欠失していることが判明している場合には、NK細胞と同様に優先的に使用される。
再生医療の名称	Alpha-Galactosylceramide 刺激自己樹状細胞を用いたNKT細胞標的治療								
提供計画の概要	患者本人の末梢血単核球（PBMC）をアフエレーシスにより採取し、付着細胞についてGM-CSFとInterleukin-4（IL-4）の刺激を体外で行う。この分化誘導させた樹状細胞（DC）に $\alpha$ -ガラクトシルセラミド（ $\alpha$ -GalCer）を添加してDCに抗原提示させた後、同一患者へ投与することで、ナチュラルキラーT（NKT）細胞を誘導する治療法。副作用がほとんどなく、QOLを維持できる。								
適応疾患	悪性腫瘍全般								
期待される効果	細胞による直接及び間接的な腫瘍抑制効果およびQOLの改善が期待できる。他の治療法と組み合わせることが可能で、術後の再発予防効果も期待されている。ナチュラルキラー（NK）細胞と同様に抗体医薬との併用で抗体依存性細胞傷害（ADCC）の効果増強が期待される。がん細胞のヒト白血球抗原（HLA）クラスIの発現が欠失していることが判明している場合には、NK細胞と同様に優先的に使用される。								
5	<p><b>特定細胞加工物情報（*）</b></p> <table border="1" data-bbox="248 1426 1481 2007"> <tr> <td data-bbox="248 1426 437 1471">名称</td> <td data-bbox="437 1426 1481 1471"><math>\alpha</math>-GalCer 感作自己樹状細胞</td> </tr> <tr> <td data-bbox="248 1471 437 1550">成分及びその分量</td> <td data-bbox="437 1471 1481 1550"><math>\alpha</math>-GalCer 感作自己樹状細胞：1回あたり<math>5 \times 10^5</math>の<math>5 \times 10^5</math>～<math>1 \times 10^7</math>の<math>7 \times 10^7</math>個程度（ヒトアルブミン含有）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="248 1550 437 2007">原料等及び原料等の規格</td> <td data-bbox="437 1550 1481 2007"> <p>特定細胞加工物の製造のために、以下の原料を用いる。</p> <p>1) 患者本人よりアフエレーシスで採取したPBMC 2) リンパ球分離用比重液 3) AIM-V 培地 4) GM-CSF 5) Inteileukin-4（IL-4） 6) TNF-<math>\alpha</math> 7) プロスタグランジン-E2 8) DMSO 9) 自己血清 10) <math>\alpha</math>-ガラクトシルセラミド（<math>\alpha</math>-GalCer） 11) 生理食塩水</p> </td> </tr> </table>	名称	$\alpha$ -GalCer 感作自己樹状細胞	成分及びその分量	$\alpha$ -GalCer 感作自己樹状細胞：1回あたり $5 \times 10^5$ の $5 \times 10^5$ ～ $1 \times 10^7$ の $7 \times 10^7$ 個程度（ヒトアルブミン含有）	原料等及び原料等の規格	<p>特定細胞加工物の製造のために、以下の原料を用いる。</p> <p>1) 患者本人よりアフエレーシスで採取したPBMC 2) リンパ球分離用比重液 3) AIM-V 培地 4) GM-CSF 5) Inteileukin-4（IL-4） 6) TNF-<math>\alpha</math> 7) プロスタグランジン-E2 8) DMSO 9) 自己血清 10) <math>\alpha</math>-ガラクトシルセラミド（<math>\alpha</math>-GalCer） 11) 生理食塩水</p>		
名称	$\alpha$ -GalCer 感作自己樹状細胞								
成分及びその分量	$\alpha$ -GalCer 感作自己樹状細胞：1回あたり $5 \times 10^5$ の $5 \times 10^5$ ～ $1 \times 10^7$ の $7 \times 10^7$ 個程度（ヒトアルブミン含有）								
原料等及び原料等の規格	<p>特定細胞加工物の製造のために、以下の原料を用いる。</p> <p>1) 患者本人よりアフエレーシスで採取したPBMC 2) リンパ球分離用比重液 3) AIM-V 培地 4) GM-CSF 5) Inteileukin-4（IL-4） 6) TNF-<math>\alpha</math> 7) プロスタグランジン-E2 8) DMSO 9) 自己血清 10) <math>\alpha</math>-ガラクトシルセラミド（<math>\alpha</math>-GalCer） 11) 生理食塩水</p>								

No.	項目及び内容									
	規格	原料等規格： 1) 目視検査：明らかな異物の混入がない 2) 細胞数： $1 \times 10^9$ 個以上（アフェレーシス採取した全単核球） 3) 細胞生存率：80%以上 4) 無菌試験：陰性 5) ウイルス試験：HBV, HCV, HIV, HTLV 陰性 製品規格： 1) 細胞数： $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^7$ 個程度 2) 細胞生存率：80% 以上 3) 細胞マーカー：規定なし 4) 感染症検査（細胞回収時） (1) 無菌試験：陰性 (2) マイコプラズマ否定試験：陰性（指示の場合） (3) エンドトキシン試験：0.1 EU/mL 未満								
	使用上の注意及び留意事項	特定細胞加工物は凍結保存されているので、清潔操作により使用直前に解凍する。								
6	<b>特定細胞加工物の製造</b>									
	製造工程	製造工程及び工程管理のフローを含む概略は以下の通り。 関連医療機関クリニック外来でアフェレーシスにて成分採血を行い、細胞培養加工施設内のクリーンルームにおいて、遠心分離にて PBMC を回収し、添加因子を用いて樹状細胞に分化させ、活性化因子を添加して未熟樹状細胞を成熟樹状細胞にし、 $\alpha$ -GalCer を添加し提示させ培養をおこない、樹状細胞が $1 \times 10^7$ 個程度の細胞が得られたのち、1本が $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^7$ 個となるよう4本に分注し投与時まで凍結保存をおこなう。投与の対象となる細胞に対して無菌検査、エンドトキシン検査、および培養液中の IFN- $\gamma$ と IL-4 の測定を行ない、そして殺細胞効果検証を行い問題がないことを確認する。投与時には細胞を回収し生理食塩水に懸濁を行いシリンジに充填し密閉の上でクリーンルームから細胞を搬出する。製造した特定細胞加工物は採取し培養した細胞加工物の一部は-80度において最低10年間保存する。ただし患者様が亡くなった時点で家族の同意があった場合のみ破棄を行う。								
7	<b>特定細胞加工物の品質管理</b>									
	原料受入検査	各原料に対する試験及び判定基準は以下の通り。各試験検査方法は、原料及び資材の試験検査に関する手順書参照。 原料名：アフェレーシスで採取した末梢血単核球（PBMC） <table border="1" data-bbox="437 1688 1481 1935"> <thead> <tr> <th data-bbox="437 1688 762 1733">試験項目</th> <th data-bbox="762 1688 1481 1733">判定基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="437 1733 762 1778">供給者記録確認</td> <td data-bbox="762 1733 1481 1778">供給者から受領した記録書内容が適切であること。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 1778 762 1935">輸送条件確認</td> <td data-bbox="762 1778 1481 1935">院内から保冷できる容器に2重で密封し、2時間以内で搬送を行う。ラベルに必要な情報が表記されていること。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 1935 762 2013">目視検査</td> <td data-bbox="762 1935 1481 2013">                             ・明らかな異物の混入がないこと                              ・色彩異常がないこと                         </td> </tr> </tbody> </table>	試験項目	判定基準	供給者記録確認	供給者から受領した記録書内容が適切であること。	輸送条件確認	院内から保冷できる容器に2重で密封し、2時間以内で搬送を行う。ラベルに必要な情報が表記されていること。	目視検査	・明らかな異物の混入がないこと ・色彩異常がないこと
試験項目	判定基準									
供給者記録確認	供給者から受領した記録書内容が適切であること。									
輸送条件確認	院内から保冷できる容器に2重で密封し、2時間以内で搬送を行う。ラベルに必要な情報が表記されていること。									
目視検査	・明らかな異物の混入がないこと ・色彩異常がないこと									

No.	項目及び内容	
最終特定細胞加工物の試験 最終特定細胞加工物の試験	最終特定細胞加工物に対する試験及び判定基準は以下の通り。	
	試験項目	判定基準
	細胞数並びに生存率	5x10 <sup>5</sup> ~ 1x10 <sup>7</sup> 個程度生存率 80%以上
	細胞表面形質試験	異常を認めない
	エンドトキシン試験	0.1EU/ml 未満
	マイコプラズマ検査 無菌試験	陰性 陰性
8	特定細胞加工物への表示事項 (*)	試験項目表示ラベル：ペンで記載 表示内容 品目名称：α-GalCer 感作自己樹状細胞 貯蔵方法：-80℃ 有効期限：1年 製造施設：医療法人社団韌生会CPC細胞培養加工施設
9	保管条件 (*)	採取し培養した細胞加工物の一部は培養後に-80度において最低10年間保存し、治療終了後10年後以降は患者様の希望がある場合を除き破棄を行う。
10	投与可能期間 (*)	-80℃以下で保存して、原則、製造後1年以内に投与
11	特定細胞加工物の輸送 (*)	特定細胞加工物の輸送に関しては、あらかじめ試験を行い温度、菌検査等の経時的变化のチェックを行った容器で搬送する。
12	関連SOP一覧	関連文書は以下の通り。 ① 細胞培養加工施設からの特定細胞加工物の提供の管理に関する手順 目的：医療法人社団韌生会CPC細胞培養加工施設内の特定細胞加工物の提供管理、取扱いの決定に関する手順を定める。 ② 省令第102条の検証又は確認に関する手順 目的：医療法人社団韌生会CPC細胞培養加工施設内における検証又は確認に関する手順を定める。 ③ 特定細胞加工物の品質の照査に関する手順 目的：医療法人社団韌生会CPC細胞培養加工施設における品質の照査に関する手順を定める。 ④ 省令第104条の変更の管理に関する手順 目的：医療法人社団韌生会CPC細胞培養加工施設の構造設備並びに手順、工程その他の製造及び品質管理の方法（以下、「製造手順等」）の変更に関する手順を定める。 ⑤ 省令第105条の逸脱の管理に関する手順 目的：医療法人社団韌生会CPC細胞培養加工施設における構造設備並びに手順、工程その他の製造及び品質管理の方法（以下、「製造手順等」）に関して生じた逸脱を管理する手順を定める。 ⑥ 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順 目的：医療法人社団韌生会CPC細胞培養加工施設において製造される特定細胞加工物について、特定細胞加工物に係る品質等に関する情報及び品質不良等の情報（以下、「品質情報」）を得たとき、その原因が医療法人社団韌生会CPC細胞培養加工施設に起因すると考えられる場合に、その原因を究明し、改善措置を講ずることを目的としてこの手順を定める。

No.	項目及び内容
	<p>⑦ 重大事態報告等に関する手順                      目的：医療法人社団韌生会CPC細胞培養加工施設において製造される特定細胞加工物において、安全性の確保に重大な影響を及ぼすおそれがある事態が生じた際の、再生医療等提供機関及び厚生労働大臣への報告等の手順を定める。</p> <p>⑧ 自己点検に関する手順                      目的：医療法人社団韌生会CPC細胞培養加工施設において行われる特定細胞加工物の製造及び品質管理について、引き続き適正な製造及び品質管理レベルを維持するための自己点検に関する手順を定める。</p> <p>⑨ 教育訓練に関する手順                      目的：医療法人社団韌生会CPC細胞培養加工施設における製造及び品質管理業務に従事する職員に対する教育訓練の手順を定める。</p> <p>⑩ 文書及び記録の管理に関する手順                      目的：医療法人社団韌生会CPC細胞培養加工施設における特定細胞加工物の製造及び品質管理に関する文書及び記録管理について定める。</p>