**【細胞培養加工施設に工程の一部を委託する場合】**

|  |
| --- |
| 特定細胞加工物標準書 |
| 主管部署： |
| 作成者：　　　　　　　　　　　　　　　　　作成日：　　　　　　年　　　月　　　日 |
| 審査者（　　　　　　）：　　　　　　　　　　　　　　　　　　　年　　　月　　　日 |
| 承認者（　　　　　　）：　　　　　　　　　　　　　　　　　　　年　　　月　　　日 |
| 施行日　：　　　　　　　年　　　月　　　日 |

**【考え方のポイント】**

**本標準書は特定細胞加工物概要書をもとに実際に特定細胞加工物を製造する詳細な手順を記載**

**するものである。**

**■概要書記載事項については特定細胞加工物概要書と内容が重複してもよい。**

**なお概要書記載事項については「＊」で示す。**

**■実施医療機関が特定細胞加工物製造事業者に細胞工程に係わる一部の業務を委託する場合、その工程を実施する特定細胞加工物製造事業者毎に特定細胞加工物標準書を作成する。**

**■特定細胞加工物標準書が複数になる場合にはあらかじめ実施医療機関と取り決めした枝番をふるなどして適切に管理する。**

**例）特定細胞加工物概要書（文書番号ABC）、特定細胞加工物標準書（文書番号ABC-1、ABC-2）**

**なお、本標準書は製造工程に係わる検査について外注する場合の例を示す。**

**【解説】・・・赤字、【補足】・・・紺字、【記載例】・・緑字**

| **№** | **項目及び内容** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **1** | **目的** | | | |
| ABC細胞加工所で製造する〇〇細胞について規定する。 | | | |
| **2** | **適用範囲** | | | |
| 【記載例】  本標準書は、以下のABC細胞加工所で製造される〇〇細胞のうち、製造行程に適応する。  受入検査、工程内検査、中間体試験、最終特定細胞加工物の試験工程（委受託の範囲）については、特定細胞加工物標準書（文書番号ABC-1）を参照のこと。  ABC細胞培養加工所  〒123-4567 東京都〇〇区〇〇 123-45 | | | |
| **3** | **責任者** | | | |
| 【記載例】  本標準書で規定する各責任者は以下の通り。   1. 施設管理者　　　　　　　：細胞 太郎 2. 製造管理責任者　　　　　：細胞 次郎 3. 品質管理責任者　　　　　：細胞 三郎   【補足】本項目における製造/品質管理責任者は当該特定細胞加工物の製造工程における責任者を差しており、施設によっては設置されることが想定される製造/品質部門責任者では必ずしもないことに留意すること。 | | | |
| **4** | **特定細胞加工物を使用する再生医療技術情報（＊）** | | | |
| 再生医療の名称 | 【記載例】  ○○に対する○○を用いた（細胞、遺伝子）治療 | | |
| 提供計画の概要 | 対象患者、採取方法、移植方法等、（研究であれば観察期間と主な評価項目）を簡潔に示す。 | | |
| 適応疾患 | 特定細胞加工物の予想される適応を記載する。  【記載例】  ○○を有する○○症 | | |
| 期待される効果 | 特定細胞加工物の画期性、及び医療の場における位置付け（既存の治療法、又は、既存の医薬品／医療機器／再生医療等製品との比較）を示す。 | | |
| **5** | **特定細胞加工物情報（＊）** | | | |
| 名称 | ○○○（特定細胞加工物名） | | |
| 成分及びその分量 | ○○細胞（○○組織●g分） | | |
| 原料等及び原料等の規格 | 特定細胞加工物の製造のために、以下の原料を用いる。  【記載例】  1） 被験者より採取した○○細胞  2） ××培地  3） ●●  4） ……  原料等規格：  １）無菌試験：陰性  ２）エンドトキシン試験：〇EU/mL未満 | | |
| 規格 | 本項には、特定細胞加工物の規格を記載する。  なお、取扱い決定の基準を特定細胞加工物の規格として示すことでも差支えない。  【記載例1】（培養工程が含まれる場合、その他規格が定められている場合）  1） 細胞数：○○個以上  2） 細胞生存率：〇%以上  3） 細胞マーカー：〇+細胞　○○%以上、…  4） 感染症検査（提供〇日前）  （1） 無菌試験：陰性  （2） マイコプラズマ否定試験：陰性  （3） エンドトキシン試験：〇EU/mL未満  5） …  \*感染症検査は提供〇日前と提供当日に培養液（又は洗浄液）を用いて行うが、取扱い決定はは提供〇日前の結果を持って行う。  【記載例2】（培養工程が含まれない場合）  1） 濃縮細胞液：○○mL  \*濃縮細胞液○○mLの組成は以下の通りである。  （1） 細胞数：○○個以上  （2） 細胞マーカー：〇+細胞　○○%以上、…  （3） ・・・・・・。 | | |
| 使用上の注意及び  留意事項 | 本項には、特定細胞加工物を扱う際の注意事項又は留意事項を記載する。 | | |
| **6** | **特定細胞加工物の製造** | | | |
| 製造工程 | 製造工程及び工程管理は以下の通り。製造工程のフロー図及び各工程における操作方法は、*＊＊＊＊＊＊＊手順書*を参照。  【記載例】   1. 細胞分離・単離工程（工程管理①） 2. 細胞培養工程（工程管理②、中間体①） 3. 遺伝子導入工程（工程管理③、中間体②） 4. 最終培養工程（工程管理④） 5. 充填工程   【記載例】  1）被験者からの○○筋採取  （ア）○○病院手術室において全身麻酔下に被験者より○筋を約○○g採取する。  2）○筋から幹細胞の培養  （ア）幹細胞の培養は、○○病院CPCにおいて無菌的に行う。  （イ）○筋から単離した幹細胞を培地に播種し、培養器で約○○日間培養する。  （ウ）細胞数が○○個以上に達した後に、次行程へ移行する。  3）幹細胞への遺伝子の導入  （ア） ・・・  （イ） ・・・  4）二次培養  （ア）前工程後の細胞を培地に播種し、培養器で約●●日間培養する。  （イ）細胞数が○○個以上に達した後に、次行程へ移行する。  5）回収した幹細胞を○○容器に充填して密閉する。  感染症検査のために培養上清○mLを回収し、感染症検査に用いる。 | | |
| **7** | **特定細胞加工物の品質管理** | | | |
| 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、*＊＊＊＊＊＊＊手順書*を参照。 | | |
| 原料名：○○ | | |
| 試験項目  【記載例】 | | 判定基準  【記載例】 |
| 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 | | 一次容器に収納されていること |
| ラベルに必要な情報が表記されていること |
| 温度管理用機器（ロガーなど）が内包されていること |
| 二次容器に収納され、衛生的に管理されていること。 |
| HBV | | 陰性 |
| HCV | | 陰性 |
| HIV | | 陰性 |
| ○○ウイルス | | 作業者及び患者への感染リスクがないこと |
| 生菌数試験 | | 基準値未満であること。特定の微生物を含まないこと。 |
| 工程内試験 | 各工程内試験の判定基準は以下の通り。各試験検査方法、及び判定基準の設定根拠は、*＊＊＊＊＊＊＊手順書*を参照。 | | |
| 試験項目  【記載例】 | | 判定基準  【記載例】 |
| 工程管理① | | |
| 細胞表現形質 | | ○○細胞は□%以上（FCM解析） |
| 工程管理② | | |
| 細胞表現形質 | | ○○細胞は□%以上（FCM解析） |
| 細胞純度試験 | | 規定以上であること |
| 生細胞計測 | | ○○以上（生細胞数、生細胞率） |
| 形態観察 | | 異常なものを認めない、○○様の形態を示す |
| 無菌試験 | | 陰性（培養上清による無菌試験） |
| マイコプラズマ否定試験 | | 陰性（PCR法） |
| エンドトキシン試験 | | ○○未満であること |
| 工程管理③ | |  |
| ウイルス否定試験 | | 陰性 |
| 導入遺伝子発現解析 | | ○○以上（PCR法） |
| 導入遺伝子発現確認 | | 目的分子の発現を確認 |
| 工程管理④ | | |
| ○○含量試験（サイトカイン） | | 規定以上であること |
| ○○残留量確認 | | ○○以下であること |
| ○○反応 | | 陽性（○○試験） |
| 生細胞計測 | | ○○以上（生細胞数、生細胞率） |
| 無菌試験 | | 陰性 |
| 中間体の試験 | 中間体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、＊*＊＊＊＊＊＊手順書*を参照。 | | |
| 試験項目  [記載例] | 判定基準  [記載例] | |
| 細胞純度 | ○○％以上であること | |
| 細胞表現形質 | CD○○、CD○○を発現していること | |
| 生細胞数 | ○個以上であること | |
| 遺伝子発現量 | ○○が○○μg以上であること | |
| 細胞の特性試験 | ○○を発現していることが確認できること | |
| 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。各試験検査方法は、*＊＊＊＊＊＊＊手順書*を参照。 | | |
| 試験項目  [記載例] | | 判定基準  [記載例] |
| 生細胞密度確認試験 | | 規格通りであること |
| 細胞表面形質試験 | | 規格通りであること |
| 細胞純度試験 | | 規格通りであること |
| マイコプラズマ否定試験 | | 規格通りであること |
| エンドトキシン試験 | | 規格通りであること |
| 無菌試験 | | 陰性 |
| **8** | **特定細胞加工物への表示事項（＊）** | 表示ラベル | |  |
| 表示内容  【記載例】 | | 品目名称：〇〇細胞 |
| 識別番号：\*\*\*\*\*\*\* |
| 製造番号：YY\*\*\*\*\* |
| 貯蔵方法：〇－〇℃） |
| 有効期限：包装後○○時間 |
| 製造施設：ABC細胞培養加工所 |
| 製造日　：YYYY.MM.DD |
| **9** | **保管条件（＊）** | 【記載例】  中間体①：凍結保存（-○℃以下）  中間体②：凍結保存（-○℃以下）  特定細胞加工物：〇－〇℃ | | |
| **10** | **投与可能期間（＊）** | 製造後○○時間 | | |
| **11** | **特定細胞加工物の輸送（＊）** | 9項の記載条件下において、適切な表示、包装が施す。  詳細は、*＊＊＊＊＊＊＊手順書*を参照。 | | |
| **12** | **関連SOP一覧** | 本標準書中で引用したSOPは以下の通り。   1. *＊＊＊＊＊＊＊手順書*（№＊＊＊＊＊） 2. *＊＊＊＊＊＊＊手順書*（№＊＊＊＊＊） 3. *＊＊＊＊＊＊＊手順書*（№＊＊＊＊＊） 4. *＊＊＊＊＊＊＊手順書*（№＊＊＊＊＊） 5. *＊＊＊＊＊＊＊手順書*（№＊＊＊＊＊） | | |

|  |
| --- |
| 特定細胞加工物標準書 |
| 主管部署： |
| 作成者：　　　　　　　　　　　　　　　　　作成日：　　　　　　年　　　月　　　日 |
| 審査者（　　　　　　）：　　　　　　　　　　　　　　　　　　　年　　　月　　　日 |
| 承認者（　　　　　　）：　　　　　　　　　　　　　　　　　　　年　　　月　　　日 |
| 施行日　：　　　　　　　年　　　月　　　日 |

| **№** | **項目及び内容** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **1** | **目的** | | | |
| ABC細胞加工所で製造する〇〇細胞について規定する。 | | | |
| **2** | **適用範囲** | | | |
| 本標準書は、以下のABC細胞加工所で製造される〇〇細胞のうち、受入検査、工程内試験、中間体試験、最終特定細胞加工物の試験工程（委受託の範囲）に適用する。  DEF研究所  〒123-4567 東京都〇〇区〇〇 678-90 | | | |
| **3** | **責任者** | | | |
| 【記載例】  本標準書で規定する責任者は以下の通り。  (1)試験責任管理者：細胞 四郎 | | | |
| **4** | **特定細胞加工物を使用する再生医療技術情報（＊）** | | | |
| 再生医療の名称 | 【記載例】  ○○に対する○○を用いた（細胞、遺伝子）治療 | | |
| 提供計画の概要 | 対象患者、採取方法、移植方法等、（研究であれば観察期間と主な評価項目）を簡潔に示す。 | | |
| 適応疾患 | 特定細胞加工物の予想される適応を記載する。  【記載例】  ○○を有する○○症 | | |
| 期待される効果 | 特定細胞加工物の画期性、及び医療の場における位置付け（既存の治療法、又は、既存の医薬品／医療機器／再生医療等製品との比較）を示す。 | | |
| **5** | **特定細胞加工物情報（＊）** | | | |
| 名称 | ○○○（特定細胞加工物名） | | |
| 成分及びその分量 | ○○細胞（○○組織●g分） | | |
| 原料等及び原料等の規格 | 特定細胞加工物の製造のために、以下の原料を用いる。  【記載例】  1） 被験者より採取した○○細胞  2） ××培地  3） ●●  4） ……  原料等規格：  １）無菌試験：陰性  ２）エンドトキシン試験：〇EU/mL未満  ３）・・・ | | |
| 規格 | 本項には、特定細胞加工物の規格を記載する。  なお、取扱い決定の基準を特定細胞加工物の規格として示すことでも差支えない。  【記載例1】（培養工程が含まれる場合、その他規格が定められている場合）  1） 細胞数：○○個以上  2） 細胞生存率：〇%以上  3） 細胞マーカー：〇+細胞　○○%以上、…  4） 感染症検査（提供〇日前）  （1） 無菌試験：陰性  （2） マイコプラズマ否定試験：陰性  （3） エンドトキシン試験：〇EU/mL未満  5） …  \*感染症検査は提供〇日前と提供当日に培養液（又は洗浄液）を用いて行うが、取扱い決定は提供〇日前の結果を持って行う。  【記載例2】（培養工程が含まれない場合）  1） 濃縮細胞液：○○mL  \*濃縮細胞液○○mLの組成は以下の通りである。  （1） 細胞数：○○個以上  （2） 細胞マーカー：〇+細胞　○○%以上、…  （3） ・・・・・・。 | | |
| 使用上の注意及び  留意事項 | 本項には、特定細胞加工物を取扱う際の注意事項又は留意事項を記載する。 | | |
| **6** | **特定細胞加工物の製造** | | | |
| 製造工程 | 製造工程及び工程管理は以下の通り。製造工程のフロー図及び各工程における操作方法は、*＊＊＊＊＊＊＊手順書*を参照。  【記載例】   1. 細胞分離・単離工程（工程管理①） 2. 細胞培養工程（工程管理②、中間体①） 3. 遺伝子導入工程（工程管理③、中間体②） 4. 最終培養工程（工程管理④） 5. 充填工程   【記載例】  1）被験者からの○○筋採取  （ア）○○病院手術室において全身麻酔下に被験者より○筋を約○○g採取する。  2）○筋から幹細胞の培養  （ア）幹細胞の培養は、○○病院CPCにおいて無菌的に行う。  （イ）○筋から単離した幹細胞を培地に播種し、培養器で約○○日間培養する。  （ウ）細胞数が○○個以上に達した後に、次行程へ移行する。  3）幹細胞への遺伝子の導入  （ア） ・・・  （イ） ・・・  4）二次培養  （ア）前工程後の細胞を培地に播種し、培養器で約●●日間培養する。  （イ）細胞数が○○個以上に達した後に、次行程へ移行する。  5）回収した幹細胞を○○容器に充填して密閉する。  感染症検査のために培養上清○mLを回収し、感染症検査に用いる。 | | |
| **7** | **特定細胞加工物の品質管理** | | | |
| 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、*＊＊＊＊＊＊＊手順書*を参照。 | | |
| 原料名：○○ | | |
| 試験項目  【記載例】 | | 判定基準  【記載例】 |
| 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 | | 一次容器に収納されていること |
| ラベルに必要な情報が表記されていること |
| 温度管理用機器（ロガーなど）が内包されていること |
| 二次容器に収納され、衛生的に管理されていること。 |
| 目視検査 | | 明らかな異物の混入がないこと |
| 細胞生存率 | | ○○％以上であること |
| HBV | | 陰性 |
| HCV | | 陰性 |
| HIV | | 陰性 |
| ○○ウイルス | | 作業者及び患者への感染リスクがないこと |
| 生菌数試験 | | 基準値未満であること。特定の微生物を含まないこと。 |
| 工程内試験 | 各工程内試験の判定基準は以下の通り。各試験検査方法、及び判定基準の設定根拠は、*＊＊＊＊＊＊＊手順書*を参照。  【補足】工程内試験を設定しない場合、本項目は不要。 | | |
| 試験項目  【記載例】 | | 判定基準  【記載例】 |
| 工程管理① | | |
| 細胞表現形質 | | ○○細胞は□%以上（FCM解析） |
| 工程管理② | | |
| 細胞表現形質 | | ○○細胞は□%以上（FCM解析） |
| 細胞純度試験 | | 規定以上であること |
| 生細胞計測 | | ○○以上（生細胞数、生細胞率） |
| 形態観察 | | 異常なものを認めない、○○様の形態を示す |
| 無菌試験 | | 陰性（培養上清による無菌試験） |
| マイコプラズマ否定試験 | | 陰性（PCR法） |
| エンドトキシン試験 | | ○○未満であること |
| 工程管理③ | |  |
| ウイルス否定試験 | | 陰性 |
| 導入遺伝子発現解析 | | ○○以上（PCR法） |
| 導入遺伝子発現確認 | | 目的分子の発現を確認 |
| 工程管理④ | | |
| ○○含量試験（サイトカイン） | | 規定以上であること |
| ○○残留量確認 | | ○○以下であること |
| ○○反応 | | 陽性（○○試験） |
| 生細胞計測 | | ○○以上（生細胞数、生細胞率） |
| 無菌試験 | | 陰性 |
| 中間体の試験 | 中間体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、＊*＊＊＊＊＊＊手順書*を参照。  【補足】中間体が存在しない又は設定しない場合、本項目は不要。 | | |
| 試験項目  [記載例] | 判定基準  [記載例] | |
| 細胞純度 | ○○％以上であること | |
| 細胞表現形質 | CD○○、CD○○を発現していること | |
| 生細胞数 | ○個以上であること | |
| 遺伝子発現量 | ○○が○○μg以上であること | |
| 細胞の特性試験 | ○○を発現していることが確認できること | |
| 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。各試験検査方法は、*＊＊＊＊＊＊＊手順書*を参照。 | | |
| 試験項目  [記載例] | | 判定基準  [記載例] |
| 細胞数並びに生存率 | | 規格通りであること |
| 細胞表面形質試験 | | 規格通りであること |
| 細胞純度試験 | | 規格通りであること |
| 目的外生理活性物質試験 | | 規格通りであること |
| 製造工程由来不純物試験 | | 規格通りであること |
| マイコプラズマ否定試験 | | 規格通りであること |
| エンドトキシン試験 | | 規格通りであること |
| 無菌試験 | | 陰性 |
| 効能・力価試験 | | 規格通りであること |
| 力学的適合性試験 | | 規格通りであること |
| **8** | **特定細胞加工物への表示事項（＊）** | 表示ラベル | |  |
| 表示内容  【記載例】 | | 品目名称：〇〇細胞 |
| 識別番号：\*\*\*\*\*\*\* |
| 製造番号：YY\*\*\*\*\* |
| 貯蔵方法：〇－〇℃） |
| 有効期限：包装後○○時間 |
| 製造施設：ABC細胞培養加工所 |
| 製造日　：YYYY.MM.DD |
| **9** | **保管条件（＊）** | 【記載例】  中間体①：凍結保存（-○℃以下）  中間体②：凍結保存（-○℃以下）  特定細胞加工物：〇－〇℃ | | |
| **10** | **投与可能期間**  **（＊）** | 製造後○○時間 | | |
| **11** | **特定細胞加工物の輸送（＊）** | 9項の記載条件下において、適切な表示、包装が施す。  詳細は、*＊＊＊＊＊＊＊手順書*を参照。 | | |
| **12** | **関連SOP一覧** | 本標準書中で引用したSOPは以下の通り。   1. *＊＊＊＊＊＊＊手順書*（№＊＊＊＊＊） 2. *＊＊＊＊＊＊＊手順書*（№＊＊＊＊＊） 3. *＊＊＊＊＊＊＊手順書*（№＊＊＊＊＊） 4. *＊＊＊＊＊＊＊手順書*（№＊＊＊＊＊） 5. *＊＊＊＊＊＊＊手順書*（№＊＊＊＊＊） | | |