

安全未来特定認定再生医療等委員会

議事録要旨

第 188 回 9 部

〒213-0001 神奈川県川崎市高津区溝口 1-19-11 グラントール溝の口 502 号

一般社団法人 再生医療安全未来委員会

理事長 白井 由美子

安全未来特定認定再生医療等委員会議事録要旨

第188回 第9部

2022年10月26日

安全未来特定認定再生医療等委員会は、提出された再生医療計画について、その調査・審議・判定を行ったので、その議事録要旨を作成する。

【議題】

一般社団法人輝実会 青山レナセルクリニック

「変形性関節症に対する自己脂肪由来幹細胞を用いた治療」審査

第1 審議対象及び審議出席者

1 日時場所

日 時：2022年10月25日（火曜日）第9部 19：25～20：25

開催場所：東京都渋谷区渋谷 2-22-3 渋谷東口ビル

2 出席者

出席者：佐藤委員（再生医療）、平田委員（臨床医）、角田委員（細胞培養加工）、
藤村委員（細胞培養加工）、井上委員（法律）、山下委員（生物統計）、
奥田委員（一般）

※佐藤委員はZoomにて参加

申請者：管理者 麻沼 卓弥

申請施設からの参加者：整形外科専門医 那須 勇紀

内科部門長/再生医療統括医 三上 哲

コージンバイオ株式会社 細胞加工部部长 光 彩乃

※光氏は、Zoomにて参加

陪席者：(事務局) 坂口 雄治、白井 由美子

3 技術専門員 石倉 久年 先生

東京大学附属病院 整形外科・脊椎外科 助教・医局長

4 配付資料

資料受領日時 2022年10月3日

- ・ 再生医療等提供計画書（様式第1）

「審査項目：変形性関節症に対する自己脂肪由来幹細胞を用いた治療」

- ・ 再生医療等提供基準チェックリスト

(事前配布資料)

- ・ 再生医療等提供計画書（様式第1）
- ・ 再生医療等の内容を出来る限り平易な表現を用いて記載したもの
- ・ 提供施設内承認通知書類
- ・ 提供する再生医療等の詳細を記した書類
- ・ 略歴及び実績
- ・ 説明文書・同意文書
- ・ 特定細胞加工物概要書
- ・ 特定細胞加工物標準書
- ・ 品質リスクマネジメントに関する書類
- ・ 個人情報取扱実施管理規定
- ・ 国内外の実施状況
- ・ 研究を記載した書類
- ・ 費用に関する書類
- ・ 特定細胞施設基準書
- ・ 特定細胞施設手順書
- ・ 細胞培養加工施設の構造設備チェックリスト
- ・ 特定細胞加工物製造届書

(会議資料)

- ・ 再生医療等提供基準チェックリスト
- ・ 再生医療等提供計画書（様式第1）
- ・ 技術専門員による評価書

第2 審議進行の確認

1 開催基準の充足

再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則（平成二十六年九月二十六日厚生労働省令第百十号）改正後第六十三条の規定する開催要件は次のとおり。

成立要件：

- 1 5名以上の委員が出席していること。
- 2 男性及び女性の委員がそれぞれ2名以上出席していること。
- 3 次に掲げる者がそれぞれ1名以上出席していること。
 - イ. 再生医療等について、十分な科学的知見及び医療上の識見を有する者
 - ロ. 細胞培養加工に関する識見を有する者
 - ハ. 医療又は医療分野における人権の尊重に関して理解のある法律に関する専門家、または生命倫理に関する識見を有する者

二. 一般の立場の者

- 4 出席者の中に、審査等業務の対象となる再生医療等提供計画を提出した医療機関（当該医療機関と密接な関係を有する者を含む。）と利害関係を有しない委員が過半数含まれていること。
- 5 認定再生医療等委員会の設置者と利害関係を有しない委員が2名以上含まれていること。

事務局の坂口雄治が今回の審査の前に、開催基準に関して要件を読み上げ、全てにおいて条件を満たしていることを各委員に宣言した。

今回審査を行う申請者と技術専門員を紹介した。続いて、申請者に各委員の紹介をした。

- 2 井上委員から再生医療等提供基準チェックリストを項目別に読み上げるよう事務局に依頼し、個別の質問には各施設代表者様が答える形式で進めるように説明があった。
- 3 井上委員が進行をすることとした。
- 4 技術専門員からの評価書および申請者からの回答書を委員全員で確認した。

第3 厚労省の再生医療提供基準チェックリストにもとづく審議及びそれ以外の質疑応答

山下	「説明文書・同意文書」には、この治療によって、“軟骨の再生を促し、軟骨の摩耗に伴う諸症状を緩和する効果が期待できます”と書いてありますが、「再生医療等の内容を出来る限り平易な表現を用いて記載したもの」の図を見ると、軟骨が完全に治ってしまうような示し方になっています。患者さんがこの図を見た時、完治すると誤解しないか心配です。本当にこんなに完全に治るものでしょうか
三上	説明するうえで簡易化した図を載せましたが、完治するという印象を与えてしまうかもしれませんので、直ちに修正します。実際には個人差が非常に大きい治療でもありますので、その点を説明して同意を取らなければいけないと思います
石倉	幹細胞で軟骨が再生するとかコントロールできるとか、いろいろなサイトカインが出ていることから、おそらく抗炎症作用があり、軟骨が厚くなるという報告もあれば、必ずしも幹細胞が分化せず、軟骨が厚くならない症例もあります。たしかに、軟骨が厚くなるとは言い切れない印象はあります。可能性があるぐらいの言い方が適切かもしれません
山下	「再生医療等の内容を出来る限り平易な表現を用いて記載したもの」には、「炎症を抑えるとともに軟骨の再生が行われる」とはっきり書いてありますので、誤解を与えやすい表現だと思います。本当にそうならいいのですが、そのあたりがわからないので、おうかがいしました。言い過ぎということであれば、訂正をお願いします
三上	かしこまりました。ありがとうございます

井上 100パーセントではないということですので、断定的な表現を避け、修正してください

石倉 注入する際は、30G 前後の針を用いるとのことですが、この治療では、おそらく膝に打つことが多くなると思いますので、30G だと細すぎるという印象があり、短すぎて関節に達しない可能性があります。23G なら簡単に入りませし、細胞にとってもいいのではないかと思います

藤村 30Gだと細胞がダメージを受けそうな気がするので、気をつけた方がいいと思います

三上 実際には、22Gか23Gを使いますので、訂正します

角田 今回申請した提供計画の診療体制が読み取れません。整形外科医は那須先生だけで非常勤ですが、そういう先生が中心となって治療していくのは大丈夫かなと思います。委員会としては、この計画が承認された後、安心してお任せして1年後の定期報告を聞くということになりますが、整形外科の常勤の専門医がいないというところで、高度な医療を提供できるのか不安です

三上 整形外科医の那須医師が、実際に受けるべき医療を受けてきた結果がどうなのか、変形性関節症なのかどうか、適応があるのかというところを診察する必要があります。その後の再生医療の手技や投与に関しては、投与経験が多い私が相互に連絡を取り合いながら行います。その後、整形外科医の那須医師の目を通して評価をしていくという形を考えています。ポイント、ポイントで整形外科医の那須医師が目を通すことで、高度な医療を維持できると考えています

角田 那須先生の診療は1週間に1回ですか

三上 対面の診療は難しいかもしれませんが、適宜カンファレンス等を行います

角田 青山レナセルクリニックには、MRIはありますか

三上 院内にはありません

角田 MRIを撮る時は、那須先生が常勤している病院に行かせますか

那須 はい、その他、かかりつけの先生のところや、近隣のMRIだけを撮る施設などを患者さんの背景に合わせて選択します

角田 救急施設は、慶應義塾大学病院か山王病院となっていますが、本来なら、那須先生が常勤している病院も加えるべきではないでしょうか。全身にアナフィラキシーが起きた場合は、慶應義塾大学病院や山王病院でいいと思いますが、膝が感染を起こしたという場合は、那須先生が常勤している病院に搬送する方が適切だと思います

三上 我々が医師として診るのは大切なことだとは思いますが、勤務先は流動的なので、実際には患者が行きやすく、クリニックの近くで相談しやすい所ということから、慶應義塾大学病院と山王病院を挙げました

角田 那須先生が常勤している病院を加えることについてはどうですか

三上 前向きに検討したいとは思いますが、「何かあったらそこまで行ってください」と患者さんをお願いするのは、なかなか難しいと思います

井上 前向きに検討するというのですが、今回提供計画に盛り込むのは保留ということですか

三上 先方の意向もありますので、どうするかはこの場で答えられません

角田 慶應義塾大学病院や山王病院とは提携していますか

三上 医療連携をしています

角田 青山レナセルクリニックは、自由診療のみですか

三上 はい、そうです

藤村 凍結細胞は、そのまま解凍して投与しますか

三上 患者さんが来院する日時に合わせて、ボルテックスミキサーで攪拌してから解凍します

藤村 出荷形態のところで、リンゲル液、アルブミンはいいと思いますが、DMSOは、GMPグレードだとは言え、医薬品グレードではないものを患者さんに投与することになるので、品質管理等をされた方がいいと思います。品質が失われるのは解凍時だと思いますが、そのところをクリニックではどのようにコントロールしますか

三上 搬送、保管については -80°C 以下の状態を維持し、取り出し次第、 37°C のドライバスで時間をかけて解凍していくのを待ちます。実際には15分ぐらいかけて解凍します

藤村 解凍にそんなに時間をかけるんですか

三上 はい、かけます。解凍するまでは目視で確認します

藤村 通常は、がんばって1、2分で解凍するようにします。解凍に長く時間をかけると、その間に細胞はどんどん品質を失いますが、大丈夫ですか

三上 尽力します。ドライバスを動かせる状況にありません

藤村 ドライバスに水を入れて 37°C にして解凍するという方法もあります

三上 ウェットバスにした時に、感染のコントロールに不安がありますので、ドライバスを中心に行っています

藤村 解凍時間が15分というのは、細胞へのダメージが大きいと思います。通常、我々が解凍する時は、できるだけ早く行うようにします。ゆっくり凍結、すばやく解凍というのがゴールドスタンダードだと思います。人によって品質にばらつきが出るのはしかたがないと思いますが、操作によって品質にばらつきが出ると、治療効果にも影響を及ぼします。ドライバスにしる、超低温にしる、施設として機器のメンテナンスや日常の点検をしないと足元をすくわれますので、しっかりやってください

三上 コージンバイオ社にも適宜足を運んでもらいつつ、機器のメンテナンスも含めクオリティーコントロールの維持をしっかりと行っていきます

奥田 「説明文書・同意文書」に記載されている相談・苦情窓口の電話番号とファクス番号には、24時間つながりますか

三上 人が不在の場合は、窓口の電話番号はつながりません。一方で治療、施術など侵襲的な処置を加えた患者さんには、医師の携帯電話の番号をお知らせしますので、24時間つながる状況にしています

角田 クリニックのホームページには、細胞をずっと保存していて、30年前の細胞を使うと書かれていますが、今回の提供計画でもそう考えていますか。それとも、その都度採取して使いますか。10年前の細胞の安定性を見て、生存を確認できているのでしょうか

三上 本提供計画で使用するのは、3年と考えています

井上 この提供計画で使う細胞は、保存期間が3年以内のものとして理解していいですか

三上 はい、そのとおりです

藤村 液体窒素で保存したものは、1年と書かれていたような気がします

光 最終製品になってから-196℃で保管されたものは、1年間有効です

井上 ということは、この提供計画では1年間ということですか

光 はい、そうです

角田 「特定細胞加工物概要書」P.12には1年と記載されています

三上 先日、細胞の生存率を3年まで遡って確認しましたので、勘違いしてしまいました。申し訳ありません

藤村 無菌検査法は直接法になっています。直接法で行った場合、最終製品が抗生物質の影響を受けないようにバリデーションして行われていますか

光 最終的な無菌検査に関しては、細胞そのものを検体としています。回収した後の細胞を生理食塩水で増やして、カウントに用いたものを検体としています。抗生物質の影響を確認したところ、そのままでも発育の疎外は確認されていませんので、培養上清ではなく余剰細胞を検体としています

藤村 何回かウォッシュして、ある程度抗生物質が薄くなったところで、検査するというイメージでいいですか

光 はい、そうです

藤村 「特定細胞加工物標準書」では、“無菌試験は投与用細胞の回収1日前と投与用細胞の回収当日に培養液を用いて行う”と書かれており、今の発言と異なります

光 最終的な評価としての無菌試験は、回収した細胞そのものを使いますが、投与されてから判定までに14日間と時間がかかります。そこで、暫定的ですが、兆候を見るために前日の培養上清を用いた補足の試験という意味合いで投与1日前の無菌試験を設定しています

藤村 投与1日前の検体は、直接法で検査しますか

光 抗生物質が入っていますので、事前に検体の前処理をして、直接法の検体として使っています

藤村 1日前の検体の判定はいつ行いますか

光 培養1日で濁りを確認するというので、あまり意味がないかもしれませんが、設定はしています

藤村 直接法というのは液体培地ですか

光 はい、そうです。SCDとTEGの液体培地にそれぞれ検体を添加して、1日という短い期間にはなりますが、確認してから出荷の判定をしています

藤村 バクテアラートで行いますか

光 兆候に関しては、通常の無菌試験と同じような液体培地でしか見ていませんが、最終的には最終製品における無菌試験の数値が正確な値になりますので、あくまでも補足というところで設定しています

藤村 1日で行うのは厳しいかなと思います。もう少し早い3日ぐらい前の段階の検体を使った方がいいような気はします

光 はい、今後検討させていただきます

藤村 その部分の書き方ですが、素直に読むと1日前の検体も14日間培養しているように読めます。そうすると1日早く13日目の検体が見られるということになりますので、書き方を工夫してください

光 はい、わかりました。ご意見ありがとうございます

藤村 「衛生管理基準書」に、いろいろな検査をするように書いてありますが、タイミングや頻度が書かれていないので、教えてください。

光 P.10に、「室内及び設備の清浄化に関する手順書」に定められていると記載があり、そちらにサイクル等を示しています

藤村 どれくらいの頻度ですか

光 書類を確認して回答します

藤村 「製造管理基準書」の図面を見ると、安全キャビネットと遠心機の数がありますが、どのような運用をしますか

光 遠心機を使用する際は、同時間に重複しないように調整しています。現在、稼働率もそれほど高くありませんので、今の稼働率でしたら、さしあたって問題はない台数です。今後、検体が増えていって、稼働率が上がっていくようになれば、遠心機の追加購入を検討する必要があると考えています

藤村 御社としても稼働率が上がった方がいいと思いますので、そうなるように祈っています。くれぐれも交差汚染を起こすような運用にならないように気をつけてください

光 はい、ありがとうございます

井上 先ほど、確認してから返答するとおっしゃいましたが、今お待ちしていたら返答いただけますか

光 後日返答します

角田 3年間の品質保証があるとのことで、生存率とFCM検査は行われていますが、分化能についてはどうですか

光 同様の条件で培養した細胞は見ています。分化能の試験を行うと、結果が出るのに時間がかかりますし、必要以上の細胞が必要になってくるということで、既に確認されていることが前提になっていますが、搬出までに結果が出る表面マーカーを採用しています

井上 那須先生は週2回の勤務ですが、患者さんがいない場合は、青山レナセルクリニックには来ないのですか

那須 基本は整形外科分野で対応しますので、他の領域で携わることは今のところありません

井上 患者さんが何か相談したいという時に、相談できる体制はとってもらえますか

那須 はい、問題ありません。先ほどの合併症の件は、患者さんの病態次第なので、緊急性が高ければ、近隣の病院やある程度設備のある所で対応するのがよいと考えます

井上 患者さんへの対応は週2日の勤務に関係なく、可能だということですね

那須 はい、状況に応じて対応していきます

井上 採取と投与は三上先生が行うということでしたが、三上先生は、膝に打った経験はありますか

三上 私は、もともと救急専門医ですので、関節注射に関しては、内容は別ですが、自信をもってできる手技と考えています。変形があると注入が難しくなりますので、原則として、那須医師が優先で局所投与に関してはリーダーシップをとって行ってほしいと考えています

角田 投与はどなたが行うのでしょうか

三上 私か那須医師です

角田 メインは三上先生ですか、那須先生ですか

那須 症例的に難しかったり、体型の問題だったり、解剖学的に困難そうであれば、私の方がいいと思います。一般的な膝関節注射であれば、手技的には問題ありません。あとは患者さんの背景や解剖学的に難しいということで必要があれば議論して進めていきます

角田 三上先生が関節に打つことは問題がないか、個々の患者さんへの判断を含めて、整形外科専門医として那須先生がイニシアチブをとってほしいと思います

那須 はい、わかりました

これら具体的な質疑の他、再生医療等提供基準チェックリストに従った審査もすべて行った。その後、申請者を退席させて合議を行った。合議では、井上委員が審議中に委員が意見・指摘した事項をまとめ、井上委員はあらためてそれらを他の委員に確認した。

合議後、井上委員より、その結果を施設に伝えた。

委員会として、以下の補正・追記を指示した。

- 「再生医療等の内容を出来る限り平易な表現を用いて記載したもの」の記載について、誤解を与えないような表現に修正する。
- 投与に用いる注射針について訂正する。

以下の点について要請した。

- DMSOなどの品質管理には、十分に留意して行う。
- 解凍の際の品質管理と機器の管理には、十分に留意して行う。
- 環境モニタリング（衛生管理）の頻度について報告する。

また、以下の点について参考までに述べた。

- 救急施設に那須医師が常勤で勤務している病院を加えてはどうか。
- 直接法で無菌検査は可能か。
- 1日前の無菌試験の結果でよいか。また、その記載についても今後検討してほしい。
- 遠心機については、交差汚染を起ささないような運用を心掛けてほしい。

以上の審議の間、委員の構成に変更はなかった。

第4 判定

井上委員より、医療機関が上記事項を補正・追記することを前提に本提供計画を承認するという判定でよいか委員に再度確認し、委員全員が承諾した。井上委員及び井上委員が指名する委員1名が補正された資料をメールにて確認することとする。

1. 各委員の意見

- (1)承認 7名
- (2)否認 0名

2. 委員会の判定

当委員会は、再生医療等提供計画が、再生医療等に用いられる再生医療等技術の安全性の確保および生命倫理への配慮がなされ、再生医療提供者が講ずべき措置を行うものと判断する。同時に再生医療等の安全性の確保等に関する法律および施行規則に準拠した再生医療を提供するものと判断する。

以上に鑑み、今回審査した計画について「承認」と判定する。

以上

第5 補正資料の確認

11月2日： 医療機関よりメールにて補正資料および上記要請項目の回答を提出

同日： 事務局より井上委員、山下委員へ補正資料および回答書をメールにて送信、内容確認を依頼

11月4日： 両委員より資料が最終的に正しく補正されたこと、および回答書を確認したと事務局へメールにて返信