

安全未来特定認定再生医療等委員会

議事録要旨

第 247 回 1 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 井上 陽

安全未来特定認定再生医療等委員会議事録要旨

第 247 回 第 1 部

2024 年 8 月 19 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】

慶愛クリニック

「自家脂肪組織由来幹細胞を用いた非閉塞性無精子症に対する治療」審査

第1 審議対象及び審議出席者

1 日時場所

日 時：2024 年 8 月 8 日（木曜日）第 1 部 18：50～19：45

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：委員については後記参照

申請者：管理者 竹原 祐志

申請施設からの参加者：【慶愛クリニック】

院長 竹原 祐志

医師 大橋 正和

【セルソース株式会社】

CPC 本部 品質保証部長 井上 和貴

メディカル アフェアーズ本部 法規支援部 土内 憲一郎

陪席者：(事務局) 坂口 雄治、細川 美香

3 技術専門員 平野 敦之 先生

医療法人美健会 ルネスクリニック日本橋 理事長 院長

4 配付資料

資料受領日時 2024 年 7 月 5 日

- 再生医療等提供計画書（様式第 1）
「審査項目：自家脂肪組織由来幹細胞を用いた非閉塞性無精子症に対する治療」
- 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 特定認定再生医療等委員会（1，2種）の出席者による成立要件充足

以下の1～8の構成要件における2,4,5or6,8が各1名以上出席し、計5名以上であることが成立要件	氏名	性別（各2名以上）	申請者と利害関係無が過半数	設置者と利害関係無が2名以上
1 分子生物学、細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学又は病理学の専門家	内田 直樹	男	無	無
2 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	辻 晋作	男	無	無
3 臨床医				
4 細胞培養加工に関する識見を有する者	小笠原 徹	男	無	無
5 医学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	井上 陽	男	無	有
6 生命倫理に関する識見を有する者				
7 生物統計その他の臨床研究に関する識見を有する者	山下 晶子	女	無	無
8 第1号から前号以外の一般の立場の者	中村 弥生	女	無	無

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

小笠原	この治療の成功例は世界でまだなくて、精子を採ることはできても、妊娠には至っていないということですが、「説明文書・同意文書」を読んでも、その点がちょっとわかりにくいと思います。動物実験のレベルで成功はしていて、1例だけ人工授精ができたということですか
竹原	顕微授精をして受精卵ができて、それを体外受精で胚移植を行ったけれども、妊娠には至らなかったということです
小笠原	この治療の目的は、妊娠、出産なわけですよね。人間ではそれが成功していないということが読み取りにくく、穿った見方をすると意図的にそういうふうに書いているようにも思ってしまうので、ストレートにお書きになった方がいいと思います。これをやることを否定しているのではなくて、患者さんが情報を正しく理解するためにストレートな書き方にした方がいいと思います
竹原	患者さんにお渡しする「説明文書・同意文書」の中に、まだ成功例はないということに記載すればいいですか
小笠原	「説明文書・同意文書」に書いて、患者さんが納得して、動物実験でうまくいっているのでも、それでもやりたいという方がいれば、否定するものではありませんが、この「説明文書・同意文書」からはそのように読み取れないと思いました
竹原	「説明文書・同意文書」の中に出産例がないということを明確に書けばいいでしょうか
小笠原	はい
竹原	わかりました
小笠原	ウシ血清の使用について、先生のご判断なので、それに関して私が何かを言うということではありませんが、「説明文書・同意文書」には、ウシ血清の欠点がきちんと書かれていないと思います。アナフィラキシーショックは、洗浄、遠心分離を行って使用するため問題はないということですが、実際には細胞質内に取り込まれたという例もあって、洗浄してもアナフィラキシーショックを完全に防止できるとは限りませんので、追加で記載していただいた

方がいいと思います

竹原 アナフィラキシーショックに関する対応は、記載したと思います

小笠原 洗浄するので問題ないという書き方をされていたと思います

小笠原 細胞質に取り込まれるということがあるにはあるので、情報提供という形で記載していただく方がいいと思います。患者さんにもわかりやすく書いてください

竹原 「説明文書・同意文書」7に、“アレルギー反応について アレルギー反応による冷汗、嘔気、発疹、掻痒感、呼吸困難、血圧低下、ショックなどが起こることがあります。命に関わることがありますので、すぐに遠慮なくお申し出ください。”と記載しています。コロナウイルスの時も注射をたくさんしたのですが、アナフィラキシーの問題があったので、エピネフィリンを用意して、対応できるような体制はとっていました。あつては困るのですが、あつたとしても何もできないということではありません

小笠原 それはわかりますが、一般の方が理解しやすいように記載をしてくださいというお願いです。4 ページにウシ血清について説明がありますが、よい面、悪い面を網羅的に記載していただいた方がいいと思います。全部横並びで書かれており、先生がウシ血清を選択されているように読めてしまうので、判断は先生が行うことなので、情報提供のレベルで長所と短所の両方をフラットに記載して、それらを勘案してウシ血清を選んだという流れの書き方をしていただいた方がいいと思います

竹原 はい、わかりました

井上 陽 患者さんに端的に情報提供をしていただきたいということですね

辻 先生がセルソース社に細胞培養を委託しているわけですが、脂肪を 10 cc 採って、間葉系幹細胞をいくつ作ってもらおうという目標数が設定されていないと思います。それについてはどうでしょうか

竹原 細胞数は、1 つの検体あたり 500 万個以上という記載をしたと思います

辻 それは、最低 500 万個ということで、500 万個以下は削るというふうにはなっていますが、目標数とは違うと思います。目標数が 500 万個ということですか

竹原 目標は、500 万個で十分だと思います

辻 であれば、それを書かなければいけません。概要書というのは注文書みたいなもので、500 万個の細胞を作ってくださいということを伝えなければいけません。もし、500 万個以下であれば、全部捨てるということですか。今回 5×10^6 ということで、そんなに多くないかもしれませんが、 4.9×10^6 だったら捨てるということになります。それで大丈夫ですか

竹原 実際に卵巣でやっているものに関して言えば、採れた時の細胞数によって違ってきますが、1 検体あたり 500 万個以上のものが 6 検体から 8 検体できます。今まで 500 万個以下だったことは 1 例もありませんでした

辻 不合格基準を予定基準のギリギリに設定してしまうと、基準に達しないものは破棄することになってしまいますが、それでいいのかという確認です

竹原 それはそれでいいと思います

辻 有害事象を探索するための細胞は、クリニック内で保存しておきますか

竹原 はい、クリニック内で保存します

辻 それは、どのような状態で保存しますか。細胞を洗って、もう1回細胞保存液に入れてディープフリーザーに入れて、その後に液体窒素に入れるということですか。期間はどれくらい取っておきますか

竹原 1年間のつもりです

辻 6~12か月という書き方は、あまり一般的ではなくて、それだと6か月でも8か月でもいいということになってしまいます。保存期間は、先生が決めればよいと思います

竹原 きちんとした数字にするべきだということですね

辻 最低ここまでというのは決めるべきだと思います。5×10⁶個が合格基準で、その中から取っておく分を除きますか

竹原 最終的には3ccの生理食塩水で希釈して、洗浄が終わった後に500万個を使います。ただ、それを全部注入する形にはしていません。

卵巣の場合は、キャパシティーがあるし、オーバーすれば出てきてしまうのでいいんですが、精巣の場合は、白膜があって、クローズドキャビティーになっているので、入れすぎると圧が上がって、患者さんの疼痛がひどいという想定をしています。

大橋先生とも相談して、入れられる量としては、0.5ccが妥当じゃないかと思っています。500万個を全部使うというわけではなくて、そのうち、約80万個を注入するつもりでいます。ただ、その適正数というのはまだわからない部分があります。論文によっては、幹細胞の数が多いとよくないという論文もあります。考えようによってはホーミングという状況は、入った時に向こうに合わせるということがあるわけです。ところが、数が多すぎると、向こう側に合わせないということが起きてしまい、ホーミング効果が出てこない可能性があるので、入れる量が多すぎない方がいいんじゃないかと最近考えています。

500万個はオーダーのレベルで、実際には500万個は使いません。6検体以上来ているので、実際に来ている幹細胞の数は約3000万個です。そういった意味では、足りなくてだめだということを考えて、脂肪吸引の時に、脂肪の量も考えて出しています。投与する量は0.1cc、多くても0.5ccを考えているので、使わない分を先に保存してから、残り分を注入します

辻 セルソース社で最終加工物まで作って、それをすぐ送る感じですか

井上和貴 はい、そうです

竹原 作り終わった後に、2週間のクオリティーチェックの期間があります

辻 無菌検査の結果が出てから送ってくるんですね。送られてきたものを使用する期限が書かれていませんが、どれくらいで設定されますか

竹原 1回目は来たらすぐに使うつもりでいます。効果が出ない場合に、2回目を3か月空けた方がいいか、1か月空けた方がいいかということは、まだわかりません

辻 特定細胞加工物として投与してよい基準をつくっておかなければいけません

竹原 3年で考えています

辻 その間はクリニックで液体窒素で保存するということですね。既に人工授精をされているので、検体の取り間違えなどはないと思いますが、それは書いておかなければいけません。最終加工物をセルソース社が作って、2週間後に送られてきて、先生のところで3年間保存して、その中で投与するということを書かなければいけません。セルソース社に、最初検体が届く際の温度帯と何時間で届くというような合格基準が書かれていないんです。先生のところで脂肪を採って、それを送る時に、どの温度帯でセルソース社に送って、それがどのくらいの時間で届くのを合格とするかということを書かないと、どこかで停滞したら合格にならないわけで、行きの合格基準も書かれていません

竹原 移送する際の基準ということですね

辻 医療機関と細胞培養加工施設の間は、とても大事なファクターで、この部分をどのように、どれくらいの時間で管理するかということはすごく大事です。帰りに関しては、ドライシッパーで、当日か翌日と書いてありますが、これも何時間以内と数字で表した方がいいと思います

竹原 移送に関しては、採ったらすぐに送って翌日には到着し、到着後に連絡が来るシステムになっています

辻 どのような梱包にして、どのような温度帯で送るということもきちんと明記してください

竹原 はい、わかりました

山下 「説明文書」5ページにホルモン測定をすると書いてありますが、血液を採取して行うのでしょうか

竹原 ホルモン測定でいちばん問題なのは、FSHにあると思います。ただホルモンよりも精子が出てこない、たとえホルモンの値がよくなったとしても効果がなかったことになるので、ホルモン測定はあくまでも補助診断です。精子が顕微鏡下で確認できるかが100パーセントの診断基準になります

山下 精液検査は絶対行うということですね。ホルモン測定による機能評価を行うと書いてありますが、末梢血液検査は3か月後には行わないことになっています。採血はするものの、ホルモン測定だけをするということですか

竹原 はい、そうです。末梢血液検査は、あくまでも炎症があつて白血球が増えてないかの確認だけです

山下 採血は毎回やって、炎症の確認をするのが1、6、12か月で、FSHの測定は毎回やるということですね。

竹原 FSHは患者さんも気になりますし、調べますが、重きは少ないです。あくまでも、精子が顕微鏡下で見えるかどうかです

山下 3か月後に末梢血液検査はしないけれども、ホルモンを測るので、採血をするということであれば、「説明文書・同意文書」に、投与後の定期検診の際に採血をすることを明記した方がいいと思います。採血を怖がる方はいますので、はっきりとわかるように書いていただいた方がありがたいです

竹原 はい、わかりました

中村 「提供する再生医療等の詳細を記した書類」5ページの投与方法のところ、「卵巣内に」投与するとなっていますが、誤りでしょうか

竹原 誤記ですので、訂正します

中村 複数回投与も想定しているということですが、患者さんには治療の見通しを立てるための情報があつた方が親切だと思いますので、費用や投与回数の決定方法などを「説明文書・同意文書」に追記していただきたいと思います

竹原 はい、わかりました

平野 精巣生検は何か所から採りますか、1か所で断定しますか

竹原 局所麻酔をして白膜を切って、中から何か所も採って行います。1か所だけではなく、複数個所で造精能の確認をすることが通常の検査方法になっています

大橋 TESEの場合は、精巣組織を採って、そこからにじみ出てくる精子を採ります。TESEで採った精巣組織を、バイオプシーによる病理検査で確認します。あまり採り過ぎると男性ホルモンを産生する細胞も採ってしまうことになるので、EDになったり、男性更年期になったりするリスクがあります。TESEもバイオプシーも、最小限にします

平野 最初に不妊治療の一環として、TESEをして、その時に無精子ということを確認してこの治療に進めるということですね

竹原 生検査で精子がないから無精子症ということはそうですが、つくっていて出てこないのか、もともとつくられていないのかがポイントです。それを病理学的に確認したうえでやります

平野 病理学的な確認方法が具体的に書かれていなかったの、質問させていただきました

大橋 精子が回収できなかった場合、TESEを必ずやるということです。バイオプシーでも精巣細胞がないという症例が対象となります

平野 疾患に対する規定は、例えば染色体異常のクラインフェルター症候群などの疾患によってやるやらないを決めることはありますか

大橋 染色体検査は、ルーティンでやります。クラインフェルター症候群でもTESEは採れます

平野 今はそういう時代になってきていますからね。そういう疾患があってもやるということですね

大橋 クラインフェルター症候群は、染色体が1本多いですよ。それで、TESEをやってクラインフェルター症候群になるリスクは、非常に少ないです。染色体異常じゃない方がTESEをやって、その時の正常な精子は92、3%です。クラインフェルター症候群でTESEをやった精子も同じく92、3%で遜色はありません

竹原 クラインフェルター症候群でも精子のある方は対象にはなりません。他にいっさい手段がない方を救済するための治療で、大橋先生のところで実際にたくさんいらっしゃる無精子症と診断された方からアプローチしていきます。新規に診ていくということは考えていません

大橋 たくさんTESEをやっていますが、クラインフェルター症候群の患者さんはルールアウトします

辻 細胞加工室と脱衣室と準備室は、どのような差圧管理になっていますか

井上和貴 脱衣室の差圧がいちばん低い設定になっていて、細胞加工室がいちばん高いです。準備室は脱衣室より高くなっていて、空気としては、脱衣室によるような感じになっています

辻 資材受け入れ区域は準備室にあります。資材の受け入れは、資材受け入れ区域で行うんですよ。そこに資材が来て、その後、陰圧にして、脱衣室に入れて特に問題はありますか

井上和貴 脱衣室の空気が中に入らないように圧を調整しています

辻 脱衣室に1回入れてしまうということですよ

竹原 その時にはパスボックスみたいな形で受け取っているのではないですか

井上和貴 着衣室の方はそうです

竹原 辻先生のご質問は、外から来た汚いものの中に入らないかということですよ。その時に、普通に扉を開けて渡すのではなくて、パスボックスで渡すのではないですか

井上和貴 脱衣室自体も排気は通っていますので、そこから逃がす感じですよ

辻 差圧管理で脱衣室がいちばん高ければ入らないと思いますが、清浄度管理をしている所で資材の受け入れは、あまりしないと思います。清浄度管理している所にダンボールを入れて資材の受け取りをしたら、清浄度管理できないと思いました

辻 細胞加工室からセル保管室の所にパスボックスがありませんが、細胞はいったん一般区域に出て外から入るという考え方でいいですか

井上和貴 はい、そうです

辻 その時はどういう輸送をしているんですか

井上和貴 基本的にはチューブボックスに凍結チューブを入れます

辻 何もカバーなどせず、いったん完全に外に出すということですか

井上和貴	落下防止のかご等を用意していますが、チューブボックスに入れていてカバーはありません
辻	人とともに行くんですか
井上和貴	はい、そうなります

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。

- 「説明文書・同意文書」に、本治療において実際に出産したという成功例は未だない点について追記し、十分に説明する。
- 「説明文書・同意文書」に、FBSの長所、短所を詳しく述べた上で、なぜFBSを使用することにしたのかについての理由をより明確に追記する。
- 特定細胞加工物の製造目標数、投与可能期間、試料用の特定細胞加工物の保管期間を決定し、具体的な輸送方法も含め再生医療等提供機関と細胞培養加工施設とのプロセスフローを構築し、該当するすべての書類に明記する。
- 「説明文書・同意文書」に、定期検診の際には採血を行うことを追記する。
- 「提供する再生医療等の詳細を記した書類」の誤記を訂正する。
- 「説明文書・同意文書」に、費用や複数回投与に関する詳細を追記する。

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。井上委員が指名する委員2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 6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

8月19日：医療機関よりメールにて補正資料提出

同日：事務局より辻委員、小笠原委員へ補正資料をメールにて送信、
内容確認を依頼

同日：両委員より資料が最終的に正しく補正されたことを確認したと事務局へ
メールにて返信