

H-CARM 特定認定再生医療等委員会 議事録		承認（委員長） 金子周一 村山敏典（代理）	作成（事務局） 田中雅教
日 時	2021年11月24日（水）18:10～19:50		
場 所	WEB会議 Webex システム利用		
審 査 成 立	<p>審査案件① <input checked="" type="checkbox"/> 成立 ・ 不成立 男性（7名）、女性（2名） 合計（9名）</p> <p>審査案件②③④ <input checked="" type="checkbox"/> 成立 ・ 不成立 男性（6名）、女性（2名） 合計（8名）</p>		
審 査 案 件 ① 出 席 委 員 （ 敬 称 略 ）	<p>業務手順書第4条1)号に基づく以下の各号の委員： イ) 金子周一、ロ) 村山敏典、ハ) 鶴浦雅志、ニ) 水谷学、 ホ) 栗田真人、ヘ) 山本英輔、ト) 吉村健一、チ) 早川芳子 子) 松蔵高子</p>		
審 査 案 件 ① 欠 席 委 員 （ 敬 称 略 ）	水腰英四郎（ご都合によるもの）		
審 査 案 件 ②③④ 出 席 委 員 （ 敬 称 略 ）	<p>業務手順書第4条1)号に基づく以下の各号の委員： ロ) 村山敏典（委員長代理）、ハ) 鶴浦雅志、ニ) 水谷学、 ホ) 栗田真人、ヘ) 山本英輔、ト) 吉村健一、チ) 早川芳子 子) 松蔵高子</p>		
審 査 案 件 ②③④ 欠 席 委 員 （ 敬 称 略 ）	金子周一（当該審査案件の関係者であるため） 水腰英四郎（ご都合によるもの、および当該審査案件の申請者であるため）		
事 務 局 （ 敬 称 略 ）	田中雅教 山崎章子		
そ の 他 出 席 （ 敬 称 略 ）	傍島聰、岩畔英樹、原田雄輔（審査案件①申請者） 北原征明（審査案件②申請者） 中河秀俊（審査案件③④申請者）		

議 題	
	1) 定足数報告 2) 委員長代理互選 3) 審査 <u>審査案件①</u> 再生医療等の名称： 自動培養による脂肪組織由来幹細胞を用いた変形性膝関節症 複数回治療 審査区分： 新規 種別／リスク分類： 研究／第二種再生医療 技術専門員： 戸川 大輔 医師 (対象領域の専門家) 近畿大学奈良病院 副病院長 同院 整形外科・リウマチ科 臨床教授 申請者： 医療法人再生会そばじまクリニック 所在地： 大阪府東大阪市荒元北 2-2-6 <u>審査案件②</u> 再生医療等の名称： ラジオ波焼灼療法後の肝細胞癌患者に対するペプチド刺激樹 状細胞ワクチン療法の安全性確認試験 計画番号： jRCTc040190093 審査区分： 変更 種別／リスク分類： 研究／第三種再生医療 申請者： 金沢大学附属病院 所在地： 石川県金沢市宝町 13-1 <u>審査案件③</u> 再生医療等の名称： 悪性腫瘍に対するネオアンチゲン由来ペプチド感作樹状細胞 ワクチン療法 計画番号： PC4190012 審査区分： 定期報告 種別／リスク分類： 治療／第三種再生医療 申請者： 金沢先進医学センター 所在地： 石川県金沢市宝町 13-1 金沢大学附属病院 敷地内 <u>審査案件④ ※事務局より説明</u> 再生医療等の名称： 悪性腫瘍に対するネオアンチゲン由来ペプチド感作樹状細胞 ワクチン療法 計画番号： PC4190012 審査区分： 疾病等報告（非重篤） 種別／リスク分類： 治療／第三種再生医療 申請者： 金沢先進医療センター

	所在地 : 石川県金沢市宝町 13-1 金沢大学附属病院 敷地内
審査結果	<p>審査案件①：継続審査（全会一致）</p> <p>審査案件②：適（全会一致）</p> <p>審査案件③：適（全会一致）</p> <p>審査案件④：適（全会一致）</p>
議事内容	<p><u>定足数報告（事務局）</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・審査案件①について、水腰委員が都合により不参加となることについて説明がなされた。 ・審査案件②③④について、当該案件関係者の金子委員長が審査等業務に参加できないことに伴い、初回審査時と同様に村山先生が委員長代理をお願いすることについて説明がなされた。 ・いずれの場合にも、委員会成立の定足数は満たしており本会議が成立している旨が報告された。 ・吉村委員については、別の会議と時間帯が重複している部分が出てしまう可能性があるものの、委員会成立への影響はない旨が報告された。 ・予定の時間配分について説明がなされた。 <p>その後、議事進行が金子委員長へ移行された。</p>
審査案件①	<p>申請者より、事前提出された審査資料に基づき作成されたスライドを用いて、提供しようとする再生医療に関する説明がなされた。</p> <p>その後、質疑応答の時間が設けられた。</p> <p>委員 申請者 委員 申請者 委員 申請者</p> <p>まずは基本的なことを確認させてもらいたいが、この装置を用いて作製された細胞を落ちいたヒトへの臨床研究が過去あるいは現在に実施されたことはあるか？</p> <p>現在のところヒトへ用いられたことはなく、今回が初めてとなる。</p> <p>エンドトキシンやウイルス等のコンタミネーションなど、急性の毒性にかかる動物を用いた非臨床安全性試験は実施されているか。医薬の場合、GLP 基準に基づいた小動物を用いた毒性試験が臨床試験を行うためには実施されている必要があるが、こういった装置を用いる場合にはどのようなレベルの安全性試験が実施されるのか。</p> <p>毒性にかかる安全性試験は動物実験で実施されていて、特に問題ないことを確認している。</p> <p>non-GLP 施設ではあるが製薬において利用されている動物実験施設において、約 30Kg のブタを用いた試験が実施されているほか、鹿児島大学との共同研究により競走馬を用いた試験が実施され、そのデータを取得している。</p> <p>委員 申請者</p> <p>エンドトキシン試験のサンプリングを工程内のどこで行うのか当局から質問されるケースがあるが、当該装置ではどこで実施しているのか。</p> <p>添付資料の④に示す通り、日本薬局法に従いマイコプラズマとともに実施している。</p>

委員	<p>当該特定細胞加工物の安全性上の最大リスクは、培養中で使用される不織布由来のリントの残留の可能性と認識しているが、(法律上すべての責任を負っている) そばじまクリニックさんにおけるリスクマネジメントの内容について確認させていただきたい。具体的には、当該リント除去作業の再現性を確保するために、担当する職員の教育訓練や定期的な技能チェック、作業ごとの残留量評価の妥当性などについて教えていただきたい。また、万が一副反応のようなものが出現した場合に、患者さんへの説明としてどのようにリントに起因するものである可能性を確認されるのかについても確認させてほしい。</p>
申請者	<p>職員の教育訓練としては、当該装置の開発製造元であるフルステム社の技術者が来院いただき、当院の臨床培養士 2 名に対して実施し、操作に問題がないことを確認している。加えて、定期的な標準作業手順の見直しや再教育を行うこととしている。</p> <p>毎回の作業においては、必ず 2 名 1 組で実施し、作業ステップごとに記録者がその内容を確認し、記録している。</p> <p>これらによるマネジメントにより十分管理できているものとする。</p> <p>リントの除去に関しては資料③に示すように、インラインフィルターにより大半のリントは除去され、その後の比重遠心分離により完全に除去できていることを確認している。先ほど説明した大動物試験結果からも、その安全性は確保されていると考えている。</p> <p>副反応について、学会でも報告をしているが、従前からの方法で培養した細胞 (2D 培養) でも、これまで 4 人に 1 人の割合で副反応として膝の腫脹を認めている。また、関東の委員からの報告では約半数で一時的だが腫れを認めているとの報告がなされている。この原因については今のところ明確にはなっておらず、また、今回の治療でもリントに起因するのかを判断することは難しいが、同様の副反応の出現は予測される。ただし、この腫脹は 2, 3 日の一過性であり長期に続くことはほとんどない。まれに強く腫れが認められるケースがあるが、そのような場合では関節液を採取して 15μm 程度の極めて小さいリントではあるがその存在を確認することも対応としては考えている。また、最悪のケースでは関節内の洗浄も考えている。</p>
委員	<p>ご説明の通り、総合的に患者の安全性を確保することで問題ないと考えている。その上で、生じた副反応についてリントに起因する可能性を排除した対応をしないでいただきたいことと、先に説明したように作業者の教育訓練結果や毎回のリント除去確認などから因果関係をできる限り考察できる体制の構築をお願いしたい。</p>
申請者	<p>承知した。</p>
委員	<p>やはり初めての臨床利用ということで、その安全性確保の観点からこれまでに検討された過程が気になっている。特に従来法に比べて得られる細胞数やエクソソーム等の産生がかなり高くなっていることについては有効性だけでなく安全性への問題が懸念されると考える。</p> <p>フルステム社では、これまで染色体異常の検出など in vitro の非臨床安全性試験が実施され、その結果を論文として公表されているのか。また、説明された大動物実験について、ブタおよびウマそれぞれの匹数と、使用された細胞はそれぞれの動物から採取された細胞が使用されているのかについて確認させていただきたい。</p>

申請者	染色体異常については核型検査が実施されている。用いた細胞についてはそれぞれの動物から採取された自家移植の形で実施されている。
委員	小動物では実施されていないか。
申請者	フルステム社から開示された情報には見当たらない。
委員	研究実施体制について、事前質疑の結果、変更される予定の監査担当者として計画書に示されている方は、治験や臨床研究における監査経験を豊富に有しておられるのか。
申請者	治験等での監査経験はそれほど無いが、医療クリニックでの事務監査で以前に関わっておられる。
委員	会社経営や医療機関経営にかかる監査とは異なり、貴院の業務手順書にも記載されているように、監査担当者の要件として、監査の実施に必要な知識並びに倫理的、科学的、臨床的知識を有すること、あるいは適用される規制要件に関する教育履歴を有するなど自ら定めた要件に適合しているかどうかは最終的には実施責任者の傍島先生が履歴書や教育歴等から評価されることになるが、問題ないと判断していると理解してよいか。
申請者	豊富な経験を有しているわけではないが、すでに当院で実施中の臨床研究においても監査担当者を務めていただいております、また当院の倫理委員会の委員も務めていただいております問題ないと判断している。
委員	薬事や再生医療等の専門家ではないが、ほかの臨床研究ですでに監査を担当しておられ、診療や経営にかかる監査を実施したことがあるということか。
申請者	その通りである。
委員	本研究の原資は沖縄県の公的資金とのことだが、今後本研究が発展的に進んだ場合、どのように保険適用に進めようとしているのか、お考えを聞かせていただきたい。論文をいくつか発表しただけでは難しいことと理解している。
申請者	まずは本研究における安全性に関する総括報告を踏まえてではあるが、有効性に関する研究として当院での治験実施は困難と考えている。先進医療Bとしての実施を当院での方向性としては考えているが、その中で多施設での臨床試験が実施できればよいという風に考えている。
委員	本研究はFIM(First In Man)に近い研究といえるが、本研究計画によると、目標症例数の5例は同時に登録が可能なものとなっている。そのように運用される予定なのか。あるいは1例目で一定の観察期間を経て安全性を確認してから2例目以降の登録を進めるのかいずれか。
申請者	3か月の観察期間を経てから2例目以降の登録を進めたいと考えている。
委員	使用される不織布そのもの、あるいは不織布の製造時に混入した金属類等の不純物の影響によって培地中の電解質に影響するなど、培養の前後で評価するなど実施されているのか。
申請者	フルステム社から提出された資料の中に関連するデータ等は見当たらないが、使用されている不織布はワクチン製造で使用される品質レベルのものとしてFDAに承認されていると聞いている。

委員	長期の安全性評価については理解できたが、本件のように初めてヒトに用いられる場合にはアレルギーなど急性期の反応により重篤な状況に陥ることを最も懸念している。提出されたプロトコルではあまり読み取れないが、投与後のモニターやその観察時間等、より具体化した方法は定められているのか？
申請者	現在のところ、従来から実施している 2D 培養した細胞を利用した同様の再生医療の方法に則った観察しか設定していないが、ご指摘の点を踏まえて検討する。
委員	説明資料等に、「人の手によるものなので 100%問題がないとは言い切れない」といった趣旨の表現が数多くあり、患者さんの不安を取り除くためにその対応策についても触れるべきではないかと考える。
申請者	患者さんへの十分な説明をもって、安心感をもって治療に臨んでいただけるように、最大限の注意を払いながら進めていきたいと考える。 ※質疑終了、申請者退室の上で審議を開始した。
委員	ヒトに投与したことの無い培養法による細胞の安全性を評価するという研究であり、様々な質問をいただいたが、当委員会としては厳格に求めるべきところを明確に示していきたいと考えている。
委員	培養前後で不織布による影響を受けないかの評価は最低限必要と思われる。 また、FDA に認められているとのことであったが、ワクチン製造に大量に利用されているのか、あるいは精製に用いるメンブレンとして利用されているのかも説明が不明だったので、最も懸念される急性期ショックへの対応として、移植後 3 時間程度までバイタルのモニターと発生時のエピネフリンやステロイド投与手順の明確化を要求すべきと考えている。 加えて、1 例目の安全性をしっかりと評価した後に 2 例目以降の登録を進めるように求めるべきと考える。
委員	不織布を用いた培養方法としては特に新しい技術ではなく、テルモ BCT 社から販売されている中空糸膜を用いた技術は類似しているといえるが、すでに 10 年以上利用されており、利用される培地等についても通常 MSC の培養に用いられているもので、むしろありふれた技術と理解している。平面培養に比べてアクチンの性状が異なってくることに起因して様々なサイトカイン産生量が異なってくることも元々わかっている予想されることである。安全性の観点から、今回の細胞が従来の MSC と異なるということはないと考えているが、不織布が多く揉まれることにより発生するマイクロパーティクルによる影響を心配している。一方、フルステム社からは比重法による除去手順が示されており、少なくとも手順が適切であればリントは適切に除去されると考えられるため、先ほどそばじまクリニックさんへ確認させていただいた通り、職員への教育訓練によって毎回しっかりと同じ除去操作ができていること、移植後の副反応に対してはリントに起因することを排除しないで確認できるようにすることを求めさせていただいた。そのうえで、通常の MSC 培養と近い材料を用い、近い方法で製造されたものであると認識している。

委員	同意説明文書の専門用語の使用を減らすことと、微量試料の再同意取得については再検討をお願いすることとする。
委員	エンドトキシン試験等の品質試験において、合否判定基準として「ゼロ基準」が設定されているところがあるので適切な基準設定をお願いする。
委員	患者さんは、体から取り出された自らの試料がどのように扱われているのかを含めていつも不安を抱えることになるので、廃棄した場合の通知はもとより、保管も施錠可能なところで行うことを求めるべきと考える。
委員	「人の手によるものなので 100%問題がないとは言い切れない」といった趣旨の表現が同意説明文書に数多くあり、患者さんの不安を取り除くための最大限の対応策について説明することを求める。
金子委員長	本件については初回の Phase I（安全性）試験であり、慎重に対応すべき事項と考える。様々なご意見等をいただいたが、継続審査として申請者からの回答を再度出席委員全員にご確認いただくことでよいか。 ※全員一致で了承され審議終了。金子委員長が退室され、引き続き村山委員長代理に議事が引き継がれた。
<u>審査案件 ②</u>	申請者より、事前提出された審査資料に基づき作成されたスライドを用いて、変更しようとする再生医療に関する説明がなされた。また、2021 年 1 月に実施された定期報告の jRCT 入力時に、研究開始日が誤入力（システムのデフォルトのまま入力されていた）していたことについて、厚生局との相談結果を踏まえて軽微変更していたが、当委員会への通知期限が守られなかったことについて説明がなされた。 その後、質疑応答の時間が設けられた。
委員	総研究期間は当初の設定から変更なしという理解でよいか。
申請者	間違いありません。 申請者退室の上で審議を開始した。
村山委員長代理	本件、変更にかかる申請については特段の問題なく適と判断してよいと考える。ただし、厚生局へ提出する書類不備については重要であるため、今後は省令に基づき当委員会への通知を確実に実施いただくように改めてお願いすることとしたいがよいか。 ※全員一致で異議なし。
<u>審査案件 ③</u>	申請者より、事前提出された審査資料に基づき、定期報告に関する説明がなされた後に質疑応答の時間が設けられた。 その後、引き続き事務局から、未審査で書面報告されていた非重篤の疾病等報告についてまとめて報告され、その後、質疑応答の時間が設けられた。
委員	すでに累計で 14 例と報告をいただいたが、予定症例数として記載されている 15 例は適切か。研究案件ではないので目標症例数等の設定は無いという立て付けと理解している。

申請者	ここに記載している症例数は、総症例数という意味ではなく、当該期間中に予定された症例数という意味で記載している。
委員	コメントだが、東京で委員として参加している別の特定認定再生医療等委員会における事例だが、治療として実施する場合はこれらの研究の場合に限る記載は空白でよいとの指導を厚生局から得ている。
委員	アフレーシス採血で生じた事象は一定の割合で生じるものであり軽微なものと考えて差し支えないと考える。
事務局	本件定期報告と関係はないが、報告事項として、金沢先進医学センターで前回変更された医師の減員・増員が同意文書に適切に反映されていないまま、同意取得された事例が発生している。先進医学センターとの相談の上、今後は同意書には説明医師名を都度記載することと、可能な限り適切な同意文書で再取得することとしている。
申請者	対象となる全例に対して同意を取り直すこととしている。
委員	本件については省令に基づき先進医学センターの管理者にも報告がなされているか。
申請者	報告している。 ※申請者退室の上で審議を開始した。
村山委員長代理	定期報告については、記載不要箇所を空白で提出することを求めたうえで適とすることよろしいか。 ※全員一致で異議なし。
村山委員長代理	疾病等報告についても、適とすることよろしいか。なお、60日ごとの報告が求められており、報告月がズレることがあるため事務局と申請者で報告カレンダーを共有していただいている。 ※全員一致で異議なし
村山委員長代理	同意書の件については、事務局との事前の打ち合わせにおいて、不適合に該当するが、患者の安全性や人権を侵害するようなものではないため、省令に基づき委員会への通知が必要な「重大な不適合」ではないと判断したいと考える。
委員	重要な文書であり信頼に大きな影響を与えるため、患者さんにサインしていただく場合には細心の注意を払っていただき、例えばダブルチェックを求めるなどお願いすべきと考える。
委員	患者が署名するのはこの文書しかない場合も多く、ご指摘のように一生懸命読んだのは何だったのかといった印象を与えかねないと考える。
委員	やはりこういったミスがなぜ起こってしまったのか、それを踏まえて対策をしていただきたいと考える。
委員長	これらのご意見について、意見書にコメントとして付すこと。
委員	文書の最新版管理を、組織の実施体制の一環として確実に実施していただくことコメントをお願いしたい。

村山委員長代理	<p>文書管理についてだれが何を管理するのかを定め、可能であればその対応策を報告することをコメントとして意見書に付すこと。</p> <p>本件審議の結果として、意見を付したうえで「適」とすることよろしいか。</p> <p>※全員一致で異議なし。</p> <p>※村山委員長代理の宣言により審査終了。</p>
事務連絡	<p>※本審査に係る意見書提出スケジュール、今後の審査スケジュール等について説明。</p> <p>※事務局の宣言により委員会終了。</p>
配布資料	<p>申請者提出資料</p> <p>チェックリスト（事務局評価版）</p> <p>事前質問</p>
特記事項	<ul style="list-style-type: none"> ・審査案件①および③の審査資料については審査 2 週間前までに、その他は 1 週間前に各委員へ配信した。 ・審査案件②③について、初回審査において委員長代理であった村山先生とご相談の上で、技術専門員のコメントは現段階で不要とした。

以上