

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	2022年8月29日（水）18:00～19:05		
場 所	WEB会議 Webex システム利用		
審 査 成 立	<p>審査案件① <input type="checkbox"/> 成立 ・ 不成立 男性（8名）、女性（2名） 合計（10名）</p> <p>審査案件② <input type="checkbox"/> 成立 ・ 不成立 男性（5名）、女性（2名） 合計（7名）</p>		
審 査 案 件 ① 出 席 委 員 （ 敬 称 略 ）	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) 水腰英四郎、水谷学 ホ) 栗田真人、ヘ) 山本英輔、ト) 吉村健一 ※18:30 退席、チ) 早川芳子、松蔵高子		
審 査 案 件 ① 欠 席 委 員 （ 敬 称 略 ）	なし		
審 査 案 件 ② 出 席 委 員 （ 敬 称 略 ）	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、チ) 早川芳子、松蔵高子		
審 査 案 件 ② 欠 席 委 員 （ 敬 称 略 ）	イ) 金子周一（当該審査案件の関係者であるため） ニ) 水腰英四郎（当該審査案件の申請者であるため） ト) 吉村健一		
事 務 局 （ 敬 称 略 ）	田中雅教 山崎章子		
そ の 他 出 席 （ 敬 称 略 ）	<p>（審査案件①申請者）</p> <p>増田均 国立がん研究センター東病院（責任医師）</p> <p>西澤祐吏 国立がん研究センター東病院 クオリティマネジメント室 室長 （個人情報管理者、データマネジメント責任者、統計解析責任者、モニタリング責任者）</p> <p>片岡円 国立がん研究センター東病院 泌尿器・後腹膜腫瘍科 医員（分担医師）</p> <p>傍島聰 そばじまクリニック 整形外科 理事長兼院長（分担医師）</p> <p>岩畔英樹 そばじまクリニック 再生医療センター部長（分担医師）</p> <p>原田雄輔 そばじまクリニック 細胞治療ユニット</p> <p>星野真紀子 国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門（オブザーバー）</p>		

議 題	<p>1) 事務連絡 2) 定足数報告 3) 委員長代理互選 4) 審査</p> <p><u>審査案件①</u> 再生医療等の名称： 前立腺全摘除術後腹圧性尿失禁に対する自己脂肪組 織由来幹細胞投与による尿禁制効果に関する研究</p> <p>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： 山本 徳則 医師（対象領域の専門家） 名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科 ニューロテック再生医科学産学協同講座 特任教授</p> <p>吉村 健一 先生（生物統計の専門家） 当委員会 委員</p> <p>申請者： 国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院 所在地： 千葉県柏市柏の葉6-5-1</p> <p><u>審査案件② ※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</p> <p>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</p>
審 査 結 果	<p>審査案件①： 適（全会一致） ※金子委員長による意見書に基づく修正資料確認の上 審査案件②： 適（全会一致）</p>

議 事 内 容	<p>定足数報告、委員長代理互選（事務局）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・審査案件②について、当該案件関係者の金子委員長と水腰委員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に委員長代理をお願いすることについて説明がなされた。 ・2022年1月26日に審査が実施された研究名称「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治療に対する安全性試験（提供番号：jRCTb050220048）」について、2022年06月10日付で厚生局に届出が受理されたことが報告された。 ・審査案件①について、申請者、種別、リスク分類等の説明がなされた。 ・提供計画名称について、本研究の主要評価項目が安全性であることから「効果に関する研究」という名称は誤解を与えうるため修正が適切という委員からのコメントに従い、すでに申請者より修正予定であることについて説明がなされた。 ・技術専門員並びに説明者及び出席者について説明がなされた。 ・吉村委員からの技術専門員としての評価書については、ご欠席予定であった前回審査日に合わせていただいたものであること、当該審査が延期になったことにより、今回は18:30までではあるがご出席をいただいていることについて説明がなされた。 ・予定の時間配分について説明がなされた。 ・村山委員からの求めに応じ、9月開催予定の委員会における審査予定について概要が説明された後、議事進行が金子委員長へ移行された。
<p>審 査 案 件 ①</p> <p>委員</p> <p>申請者</p> <p>委員</p> <p>申請者</p> <p>委員</p> <p>申請者</p> <p>委員</p>	<p>申請者より、事前提出された審査資料及び、事前質疑に基づき作成されたスライドを用いて、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>今回使用するものと同様の特定細胞加工物を用いた臨床研究が実施されていると説明があったが、どの程度の臨床研究が実施されているのか。</p> <p>同様の細胞加工物を用いたものとしてはそばじまクリニックとして行った臨床研究が2件あり、それとは別に1件の臨床研究開始を予定している。事前質疑回答別紙2に記載の通り、対象疾患は異なるが1件の臨床研究についてはすでに論文で報告している。</p> <p>これまでに酵素処理方法、培地や試薬の成分などを含めた培養方法などが同じ特定細胞加工物を人に投与した経験としては何例か。</p> <p>そばじまクリニックとしては対象症例（投与経路）が異なるが約500例の実績がある。</p> <p>ほかの疾患ではあるものの安全性自体は確保されているということでしょうか。</p> <p>そのように考えている。</p> <p>金子委員長のご指摘に関連して、</p> <p>① 臨床研究として500例の経験があるということだが、それに関して論文等での発表はなされているのか</p> <p>② 女性の尿失禁症に対する同様の治療についてイランからの報告が参照されているが、今回申請されている提供計画と同様の細胞培養方法という理解でよいのか。</p>

申請者	①については、変形性膝関節症に対してのもので、臨床研究としては 5 例ずつの研究として 2 件あり、残りの 480 例程度は治療としての実施となっている。うち 1 件の臨床研究に関しては、昨年の再生医療学会において安全性に関して報告している。 ③ については、そのご理解で間違いなく、同様の細胞培養方法である。
委員	組織の輸送に関して、輸送時間については 84 時間が上限とされているが、輸送温度帯の 2-8°C の保持可能時間もしくは 84 時間後の組織を用いた品質評価の結果のどちらを基に決定されたものか。
申請者	温度保持可能時間を示したものであり、経験的には 72 時間以内であれば細胞分離は可能である。今回は基本的に 24 時間の輸送を想定しており、これは脂肪由来幹細胞の受託製造を行っているセルソース社などでも適用されている一般的な基準と理解している。
委員	24 時間を超えた場合は通常とは異なるという記録が残るという認識でよいか。
申請者	その認識で、製造記録として残したうえで、責任医師の判断を仰ぎながら進める。
委員	加工後の細胞についてはマイナス 150°C 以下の超低温で輸送してほぼ翌日に移植されるとのことだが、解凍後の細胞生存率などの基礎的なデータは取得済みか？
申請者	そばじまクリニックにおける変形性膝関節症に対する脂肪由来幹細胞において、自院内の液体窒素保管容器の気相保存後の品質評価を実施しており、それによると 80% 台の細胞生存率を確保できることを確認している。
委員	そのデータが論文や学会等での報告がなされていない場合、データとして示すことができるか。
申請者	可能である。
委員	増田先生からご説明いただいたモデルラットを用いた前臨床試験の結果について、本研究の実施計画において重要な位置づけになると理解されるため、添付資料への記載だけでなく提供計画や実施計画書にも記載がある方が望ましいと考える。
申請者	コメントに基づき記載する。
委員	当該モデルラットを用いた前臨床試験の結果のヒトへの外挿性について、今回そばじまクリニックへ委託製造される ADSCs の特性の類似性から安全性等への影響は再生医療の専門家であれば通常の想定範囲内と考えられるか、増田先生のご見解をお聞かせ願いたい。
申請者	当該前臨床試験においては、別のラットから採取した脂肪組織を用いており、過去の文献等の情報に基づき計画されたものではあるものの、ヒトとの類似性の評価を目的にした細胞表面マーカーなどの表現型の詳細な確認試験は実施していない。ただし、細胞数に関してはヒトへの移植数から体重換算した 100 万個を移植している。
委員	種差もありどこかで越えなければならないギャップもあると思う。 当該前臨床試験の観察期間は最大 4 週間で誤認ないか。

申請者	4週間である。
委員	投与直後の観察については、対処方法を含めて詳細に計画されているか。
申請者	詳細な計画が記載されており、リカバリールームで数時間観察することとしており、日本アレルギー学会のガイドラインに則ったアナフィラキシーショックへの対応も定めている。
委員	安全性確保の観点から第一症例の移植から第二症例までどの程度の期間を設けているか。
申請者	1か月である。
事務局	※委員長から許可を得て発言 本計画では ADSCs の移植の際に、当該患者より脂肪組織を別に採取し、洗浄後に足場として ADSCs に混合したうえで移植することになっているが、当該脂肪組織を特定細胞加工物として取り扱う必要がないかを事務局として懸念している。これまで同様の治療技術で届出された再生医療等提供計画等があるか、ある場合は当局より同様の指摘がなかったかについてそばじまクリニックの経験を含めて確認させていただきたい。
申請者	自施設の経験ではないが、先行研究である非培養の細胞を用いたものでも足場として脂肪組織が利用されており、長期のフォローアップでも安全性上の問題がなかったことが複数の論文で報告されている。他の領域でも同様のことは実施されており、乳房再建では脂肪組織に幹細胞を混合することで長期生着などの効果が報告されている。これらのことを踏まえて本計画でも混合することを考えている。 当該脂肪組織を特定細胞加工物の一部として取り扱うように当局から指導を受けたこともない。
委員	増田先生のご説明によると、尿失禁症の重症例は、手術適用例の中でも進行していた患者ではないかという印象を持ったが臨床上的見解を聞かせていただきたい。
申請者	医療機関ごとのバラツキなど様々な要因があり難しいが、平均的なデータとして国内外で報告されているものとしてご理解をいただきたい。自施設ではもう少し成績が良い状況であるが、本治療技術は自施設に限定することなく広く届けたいと考えていることから、今回はこのようなデータの示し方となったとご理解をいただきたい。
委員	目標症例数である 10 例の登録予定期間はどの程度を見込んでいるのか。
申請者	自院内で対象となりうる患者さんは多く、本研究の開始を待っておられる患者さんもおられる。1年ほどでの終了を見込んでおり、良い結果が得られることを期待している。
委員	名古屋大学で実施された非培養細胞を用いて得られている有効性データ (50%で奏功) を踏まえて、本研究ではどの程度の有効性を見込んでおられるのか。
申請者	少なくとも名古屋大学のデータに対して非劣勢であることを期待している。
委員	対象の 10 名中、5 人程度で奏功することを期待しているということか。
申請者	本研究ではより厳しい評価指標としてパッドテスト (漏尿量) を採用しているが、患者さんの主観的指標を利用した評価ではよい結果が得られている。

委員	<p>良い研究成果が得られることを期待している。ロードマップでは先進医療から保険収載を目指すルートが示されているが、先進医療で得られたデータのみに基づき保険収載されたものとしては、2年前に先進医療Bから保険収載された難治性皮膚潰瘍に対するPRP治療が唯一の例と理解している。</p>
申請者	<p>※（その後に質疑なく、申請者退室の上で審議が開始された）</p>
委員	<p>事前質疑にも答えていただいているが、超低温保存後に輸送し、解凍された時に細胞生存率などを用いた評価方法が記載されていないことについては、記載するように意見として加えてほしいがいかがか。</p> <p>※異論等なし</p>
委員	<p>がんセンターであり問題ないと考えているが、急性期の対応手順についての記載については事務局で確認しておくように。</p>
事務局	<p>承知した。</p> <p>※その後の確認で実施計画書の7.3項に質疑で回答された内容の記載があることを確認</p>
事務局	<p>※金子委員長から許可を得て発言</p> <p>本日事務局として質問させていただいた、ADSCsの使用時に別途採取して洗浄後に足場として使用する脂肪組織について、非相同利用のため特定細胞加工物に該当すると事務局としては理解するが、水谷委員のご見解を確認させていただきたい。</p>
委員	<p>採取した脂肪組織をそのまま用いるということであれば医療手技として捉えることが可能と思うが、非相同利用の移植であることから念のために確認しておいてよい。</p>
事務局	<p>申請者及び必要に応じて厚生局への照会を実施する。</p>
委員	<p>申請者から、患者さんは痩身の男性が多く、大量の脂肪組織の採取後は内出血等も酷いとの説明があったが、採取後に移植するまでに回復するのか。</p>
委員	<p>到達細胞数は示されていたが、培養期間は示されていたか。本研究の脂肪採取量である10-20g程度であれば幹細胞は多く取れないのでそれなりに培養期間が必要と思われる。</p>
委員	<p>培養期間は2週間と示されている。</p>
委員	<p>2週間あれば採取部位はかなり良くなっているものと思われる。</p>

委員	現在すでに承認されている方法では、培養により幹細胞を増やさないため 100-200cc と大量の脂肪組織の採取が必要なために痩身男性においてはダメージが残る場合があることに対して、今回考案されているのは培養により幹細胞を増やすことから採取量を大幅に減らすことが可能であり、恐らくこれまでのようなダメージは少なくできていると想像している。
委員	承知した。
委員	今日の質疑で説明された、そばじまクリニックでの同様の培養法（酵素処理や培養液も含めて同じ手順）により得られた細胞を用いた約 500 例の実績（対象症例を問わず）について、学会等で安全性について報告されていることを含めて計画書への記載を求めること。
事務局	承知した。
金子委員長	事前質疑で得られている回答を含め、本審査において示された意見が反映されていることを委員長が確認することをもって「適」とすることでよいか。 ※反対意見等なし（全会一致）
<u>審査案件②</u>	※金子委員長、水腰委員退席後、村山委員長代理に議事が移行された。
村山委員長代理	金沢先進医学センターからの「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）」に関する非重篤疾病等報告を事務局から説明すること。
事務局	※報告対象期間、疾病等の内容について、申請者からの報告に基づき説明がなされた。
委員	これまでの報告は注射部位反応の類が主であったが、今回報告のあった倦怠感についてはこれまでに報告があったか。
事務局	確認して報告する。 ※報告例があったことを事後にメールにより事務局から報告した。
村山委員長代理	その他、質疑等なければ事務局を通じて適正に報告がなされたということで「適」としたい。 ※特に意見等なし（全会一致） ※次回審査について改めて事務局より説明がなされた後、事務局の宣言により委員会終了

<p>配布資料 (審査案件①)</p>	<p>① 申請者提出資料（省令に基づく）</p> <p>② 委員会より求めた資料</p> <ul style="list-style-type: none"> ・省令 97 条 4 項関係手順書 ・モニタリング手順書 ・実施体制組織図 ・事前質疑回答及び関連資料（事前質疑回答別紙） <p>別紙 1 組織体図及びロードマップ</p> <p>別紙 2 本研究と同様の手法で製造された培養 ADSCs を用いた再生医療等</p> <p>別紙 3 組織・細胞の輸送</p> <p>別紙 4 損保ジャパン保険内容</p> <p>③ 審査後照会事項回答（足場として使用する脂肪組織の特定細胞加工物への該当性について） ※水谷委員にのみ配布</p>
<p>特記事項</p>	<p>・当初審査を予定していた 7 月 27 日の委員会の予定開催が委員の都合（弔事）により中止となったことに伴い、8 月 29 日の臨時開催での審査となった。</p> <p>[審査案件①について]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・審査資料については、当初予定の 7 月 27 日の審査 2 週間前までに各委員へ配信した。 ・事前質疑の回答は 8 月 19 日までにすべて事務局へ提出され、各委員へ配信された。 ・事前質疑の回答を踏まえて、審査当日の説明資料の作成を求めた。 ・8 月 29 日の審査後に申請者窓口であるそばじまクリニックを通じて申請者から足場として採取する脂肪組織が特定細胞加工物に該当しないことの説明資料（配布資料③）が事務局に提出された。事務局と水谷委員との協議の結果、当該説明資料に基づき厚生局への照会を実施することとし、そばじまクリニックと相談の上で同クリニックから厚生労働省医政局研究開発政策課再生医療等研究推進室へ照会した。その結果、当該脂肪組織は特定細胞加工物に該当しないとの回答が得られた。 ・2022 年 9 月 15 日に申請者へ意見書案を送付し、修正資料の提出を求めた。 ・申請者から、意見書に基づく修正資料が 2022 年 9 月 21 日に提出され、2022 年 9 月 30 日までに事務局の確認及び申請者との調整後に、金子委員長によって受理することが 2022 年 10 月 2 日に承認された。

以上