

第6回 九州トリニティ認定再生医療等委員会 議事録

	<p>【検討事項】</p> <p>① 患者試料の取扱いについて、研究等への使用の可能性や保管期間終了後の取扱いも含め、説明文書等の関連書類に具体的な取り扱い項目等を追記した。</p> <p>② 製造された特定細胞加工物の投与を行う時期や決定者、決定方法等について、関連書類に具体的に追記した。また、資材管理時に用いる各種記録用紙の書式を変更した。</p> <p>③ 個人情報の取扱いおよび教育または研修の方法について、詳細な記載を追記した。</p> <p>④ 品質試験に用いる検体について、最終調製製品の細胞混濁液ではなく、直前の培養上清を検体として用いているため、現行の実態に沿った記載を行った。</p> <p>⑤ 製造時に用いる培地のエンドトキシン規格値が誤記であったため、特定細胞加工物概要書等の変更を行った（0.25EU/mL未満→0.3EU/mL以下）。 ※過去の Certificate の提出により、誤記であることを確認した。</p> <p>⑥ 規格値の変更について誤記とのことであるが、その内容によっては安全性の確保に影響を及ぼす可能性がある。今後は意識を改め、注意深く確認すると共に、規格値の変更を認めた場合には、関連企業に対し当該変更の理由と特定細胞加工物の品質に及ぼす影響等について協議し、安全性の確保に努めること。</p> <p>特に、本再生医療等は他の特定細胞加工物とは異なり、静脈投与により提供が行われ、用いる培地のエンドトキシン規格値は、注射用水の同規格値（0.25EU/mL）よりも高いこと、また投与時に置換される溶媒（最終製品）を用いた品質試験を行っていないため、安全性（特定細胞加工物の品質）に</p>	<p>⑥ 指摘の通り注意深く確認すると共に、技術提供企業等にも確認を行いながら、見解を改めて報告する。</p>
--	--	---

第6回 九州トリニティ認定再生医療等委員会 議事録

		<p>関する考え方を伺いたい(なお、当該指摘が本再生医療等の提供を妨げるものではない)。</p> <p>一方で、本再生医療等は、数年間提供が行われておらず、自施設内においての検証が困難な状況であることも考えられるため、特定細胞加工物の品質に及ぼす影響等について、技術提供企業へ問い合わせ確認し、定期報告時等に改めて見解を報告すること。</p> <p>⑩ 不具合を認めた際の管理や報告の体制についての追記、苦情等の問合せ体制について、委員会への連絡先も含め追記されていること、患者様説明時に用いる実施および問い合わせ体制、誤記修正等を確認した。</p> <p>評価書について</p> <p>① 対象疾患等の専門家より</p> <p>本治療と同様の製法で調製された細胞療法は、既に多数例で実施されており、これに起因するGrade3以上の重篤な有害事象は認められていない。細胞調製・品質管理等については、詳細な手順書が運用され定められた調製方法を用いることによって、安定した品質が担保される体制が整備されている。製品の出荷判定基準、患者の選定(除外)基準並びに投与基準も明確に定められており、患者の安全性の担保に努められている。肝臓がんにおける無再発生存期間の延長等一部に有用性を示唆する結果が報告されている。本治療においても定期的な検査や抗腫瘍効果の評価を実施して、科学的な有効性評価を行う体制が整っている。</p> <p>一方で、本治療では自家末梢血単核球を原材料として調製した細胞を投与するため、重篤な有害事象発生は比較的少ないものと思われるが、誘導される免疫反応により発熱等の有害事象が発生する可能性がある。また、細胞の経静脈投与に伴う肺塞栓にも注意が必要である。調製に用いたIL-2や抗CD3ε抗体については製剤中にほとんど残留していない一方、製剤中に含有されるヒト由来アルブ</p>	
--	--	--	--

第6回 九州トリニティ認定再生医療等委員会 議事録

		<p>ミンによる有害反応や完全に払拭できない血液媒介感染のリスクに留意する必要がある。</p> <p>本治療並びに同様の治療法は、国内外で既に多数例で実施されているが、臨床的意義は未だ十分に確立されていないと考えられ、これを明らかにする上で、本計画では対象となるがんの種類や臨床プロファイルが多様であるため、その有効性や安全性の科学的評価に十分な配慮が必要である。</p> <p>② 細胞培養加工に関する専門家より</p> <p>技術提供元のテラ株式会社の提携する医療機関での症例を解析した複数の報告から、安定した品質の活性化リンパ球を製造することが可能と思われる。また、同様の技術を提供している医療機関も含めこれまで本治療において重大な有害事象の報告は無く、概ね安全に実施が可能であることが確認されている。</p> <p>一方で、治療効果を得るために必要とされる、細胞に要求される特性が明らかにされていないため、サロゲートマーカーの探索など、患者に還元されるべき科学的妥当性の確立が望まれると共に、当該療法と免疫チェックポイント阻害剤を併用した患者において、死亡報告もあることから、慎重に実施すべきと考える。加工工程は GMP/GCTP に準拠しておらず、個人差/汚染等により原材料の採取/製造を実施してもなお提供が不可能となる可能性も否定出来ず、それら事象に伴い再度原料の採取を実施することになれば、患者への負担が増大することが懸念される。品質試験においても、その一部は、日本薬局方に準拠していないため、今後の検討が必要であると考えます。</p> <p>本再生医療等で得られる T リンパ球だけでは、がん細胞に対して十分な効果が得られないとも考えられるが、抗がん剤を含む従来の治療法や樹状細胞療法などの他の治療との併用により、相乗効果を得られる可能性は排除できないことから、科学的妥当性を持った慎重な評価が求められる。得られた T 細胞の特性やがん細胞特異的 CTL 誘導を</p>	<p>② 指摘の通り、今後、さらに検討を行う。</p>
--	--	---	-----------------------------

第6回 九州トリニティ認定再生医療等委員会 議事録

		<p>モニタリングするなど、治療効果への寄与を評価すること、また併用した治療法との効果を評価するなど、安全性に加えて有効性に関するデータを集積し、適切な評価を進めていくことが必要であると考えている。</p>	
		<p>【審議結論】</p> <p>本療法の変更点に対し、各種関連法、通知、指針等に鑑み、瑕疵・逸脱等がないと判断することについて、委員長より委員へ問いかけがあり、委員より異議は無かった。</p> <p>ただし、留意事項として、エンドトキシン規格値の変更理由は誤記であったが、その内容によっては安全性の確保に影響を及ぼす可能性があるため、今後は申請時に医療機関において注意深く確認すること。更に、本再生医療等は他の特定細胞加工物とは異なり、静脈投与により提供が行われ、用いる培地のエンドトキシン規格値は、注射用水の同規格値(0.25EU/mL)よりも高いこと、また投与時に置換される溶媒（最終製品）を用いた品質試験を行っていないため、安全性（特定細胞加工物の品質）に関する考え方について、技術提供企業へ問い合わせ確認し、定期報告時等に改めて見解（品質に及ぼす影響等）を報告すること。品質試験について、日本薬局方に準拠し実施する体制構築を検討することについて、委員長より委員へ問いかけがあり、委員より特に異議は無いため、これらを審議結論とした。</p> <p>【判定】 適</p> <p>再生医療等提供基準に適合していることを確認した（全会一致）。</p>	
<p>その他</p>	<p>① 次回の開催日については、事務局より連絡する。</p>		

第6回 九州トリニティ認定再生医療等委員会 議事録

以上の審議の過程及び結果を明確にするため、本議事録を作成し、委員長が記名押印する。

2020年1月31日

九州トリニティ特定認定再生医療等委員会

委員長

栗原 友和 