

安全未来特定認定再生医療等委員会

議事録要旨

第 183 回 3 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 183 回 第 3 部

2022 年 8 月 21 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】

医療法人医誠会 大阪医誠会がん治療クリニック

「認知症（認知機能障害）に対するヒト自己脂肪組織由来間葉系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 8 月 18 日（木曜日）第 3 部 19：20～21：15

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：辻委員（再生医療）、高橋委員（臨床医）、藤村委員（細胞培養加工）、
井上委員（法律）、山下委員（生物統計）、中村委員（一般）

※井上委員は、Zoom にて参加

申請者：管理者 谷 幸治

申請施設からの参加者：医師・顧問 山岸 久一

（Zoom にて参加） 医師・非常勤 重松 一生

培養技士 培養部係長 比嘉 淳

事務長 下山 成人

陪席者：（事務局）坂口 雄治、木下 祐子

3 技術専門員 今井 英明 先生

JCHO 東京新宿メディカルセンター 脳神経外科 主任部長

4 配付資料

資料受領日時 2022年7月25日

- ・ 再生医療等提供計画書（様式第1）
「審査項目：認知症（認知機能障害）に対するヒト自己脂肪組織由来間葉系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
- ニ. 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

辻 山岸	凍結しておくのは、最終加工物ですか、それとも中間体ですか 中間体で、投与前に増やします
辻	保管期間は、10年となっていますが、クリニックのホームページを見る限り、間葉系幹細胞の培養に対応されていないようです。保存期間を10年とした理由は何でしょうか。10年とするならば、その妥当性の文献がなければいけないと思います。安全性の面に関してもこの論文に書いてあるというだけではだめで、どれくらいの投与数、経路で行うということを記載したうえで、安全であると書くところまで必要です。これは書類の審査になりますので、論文を挙げるだけでは不十分です
比嘉	先ほどの指摘ですが、培養の過程で中間検査のためのサンプルを保管することもありますし、最終的には細胞を増やしきって凍結保存します。10年というのは再生医療安全確保法で検体の保管は10年と定められているので、論文よりも法律を遵守していると理解いただきたいと思います
辻	それはちょっと違って、保管期間が10年であれば、まず、その安全性を考察しなければいけません。
比嘉	投与のための細胞を10年間保管することはありません。投与する細胞の保管期間は半年です
辻	であれば、そのように書いていただければ大丈夫です

比嘉 記載していると思いますが、そのように読み取れませんか
 辻 はい、読み取れないところがありますので、そのように記載してください
 比嘉 申し訳ありません。事務方含めて確認します
 辻 安全性と妥当性については、文献の考察が必要になります。安全性に関しては、論文に書かれているとされていますが、それだけでは不十分です。貴院がその論文から該当箇所を引っ張り出して、今回であれば静脈投与で何個ぐらい投与するのが安全であるということを、きちんと解説しなければいけません
 辻 「特定細胞加工物標準書」に輸送のことが書かれていますが、院内で作業するのであれば輸送条件は必要ないと思います
 比嘉 輸送条件について事前にご指摘いただきましたので、訂正したものを提出しました
 辻 7に輸送条件などが書いてありますが、院内で行うのであれば、そこまで必要ないと思います
 比嘉 はい、かしこまりました
 辻 6の特定細胞加工物の製造に関しては、凍結細胞や継代数、合格基準のことがきちんと書かれていないので、もう少し詳細に書いた方がいいと思います。また、凍結保存工程に線が引かれているので、これだと凍結を行わないということになってしまいます
 比嘉 4)で細胞の回収時に一気に拡大培養して、最終的に投与に使うものと凍結保存を含んだ細胞回収工程と記載しています
 辻 最終加工物だということが書いてあるということですね
 比嘉 はい、そうです
 辻 製造方法フロー図も「特定細胞加工物標準書」の中に入れなければいけませんので、それも含めた詳細の記載が必要だと思います
 比嘉 はい
 辻 採取する脂肪量が資料に書かれていません。また、切開する長さは、「再生医療等提供計画書（様式第1）」では3～4 cm、「説明文書・同意文書」では2 cmになっています。患者さんには、その部分が大事なところなので、何cm切って、何cc採るということを明記してください
 山岸 「提供する再生医療等の詳細を記した書類」P.9 5.2.1に、2～3 cmと記載しています
 辻 「再生医療等提供計画書（様式第1）」では、3～4 cmとなっており、脂肪を採る量が書かれていません。患者さんは、どれくらいの量の脂肪を採るのか気になりますので、追記してください
 山岸 脂肪は、約3～5 g採りますので、書き加えます
 辻 「再生医療等提供計画書（様式第1）」と「説明文書・同意文書」を統一した記載にしてください

山岸 はい、わかりました

藤村 谷先生は、再生医療を実施しますか。もし、かかわるのであれば、実施医師にも記載しなければいけませんし、かかわらないのであれば、記載は不要です

山岸 谷医師は、統括責任者として位置づけており、具体的に作業に参加することはありません

藤村 提供されないのであれば、履歴書の添付も必要ないと思いますので、ご判断ください

山岸 はい、わかりました

藤村 「提供する再生医療等の詳細を記した書類」には、“ADSC の投与後、 $A\beta$ の値が上昇”とあります。血中に $A\beta$ が出てくるということはアミロイドの蓄積につながると思ったのですが、 $A\beta$ の値が上昇すると治癒効果があると考えていいのでしょうか

山岸 島津製作所との共同研究では、症例報告はまだありませんが、血液中の $A\beta$ が結論的には下がるということでご理解いただいたらよろしいかと思います

藤村 「提供する再生医療等の詳細を記した書類」には、“ $A\beta$ の値が上昇”とありますが、アミロイドは減少するというのでいいのでしょうか

山岸 投与前後で $A\beta$ を調べますと、脳の $A\beta$ が 7 割程減って、血中の $A\beta$ も減少するという結果になります

藤村 「提供する再生医療等の詳細を記した書類」には、“バイオマーカーは上昇し”となっています

重松 アルツハイマー型ですと脳の中にアミロイドが溜まると、除去される際に血中のアミロイドに変化が生じます。島津製作所の中村先生たちが、アミロイドの長さによって区別して、1-40 とか 1-42 と名前を付け、1-40 と 1-42 の比をとって脳に沈着したアミロイド β を調べました。中村先生に同じ方法で測ってもらったところ、脳のアミロイド β の沈着が減少していることが 4 例で確認されました

藤村 はい、承知しました

藤村 認知機能障害のある人の同意は、どこまで取れば大丈夫なのか疑問に思いました。もちろん、ご本人から取るのがいちばんいいというのはわかりますが、認知機能障害のある人から同意を取るということが引っかけります

重松 認知機能障害の方は、ご家族や介護者、法定代理人と来られますので、一緒に説明します。ある程度の判断能力がある方もおられますが、通常は一緒に説明します

藤村 認知症の度合いにもよりますが、“ご本人あるいは…”ではなく“ご本人および…”の方が倫理的には納得できると思います

重松 はい、そのようにします。判断能力がない場合は、ご家族に説明することになります。その場合でもご本人への説明を省くわけではありません

藤村 そのあたりは判断が難しいところだと思いますが、適切に判断していただいて、同意が取れる方、取れない方の判断をお願いします

重松 はい、かしこまりました。同意と説明は判断能力を考えて適切に対応したいと思います

藤村 検体の研究利用についてですが、あくまでも治療としてやるのであれば、研究に使うという言葉だけで同意を取るのはいかがでしょうかと思います。ヒト研究の倫理指針も出ていますし、貴院はしっかりとしたIRAがあるようですので、その都度同意撤回の機会を与えるという意味でも、そういうふうな書き方をしなければいけないと思います。患者さんはあくまでも治療して治ることを期待して来るのであって、決して奉仕の精神で来るわけではありません。もし、書くならば、今後使う場合には改めて同意、あるいはオプトアウトという方法もありますので、ご検討ください

山岸 はい、わかりました。そのようにさせていただきます

藤村 「特定細胞加工物概要書」で、細胞生存率を免疫細胞療法の細胞培養ガイドラインに従って定めていますが、今までの治療や安全確保法下の臨床研究をされていると思いますので、そういうところからの知見で有効な生存率などを出すべきだと思います。免疫療法の細胞は、細胞としての特性が違うので、それをそのままもってくるのは、少し乱暴かと思います。知見をたくさんもっていらっしゃると思いますので、そういうところから決めた方が無難だと思います

山岸 今まで幹細胞の生存率は90%を超えています。再生医療学会では最低限必要な生存率を定めていないので、免疫治療をやっている免疫学会のデータを参考に書きました。すべて90%を超えています、どのように決めるかは、まだ400回ぐらいなので、もう少し症例を増やして、それらを検討しながら考えていきたいと思っています。再生医療の細胞の生存率について、何かご存知でしたら教えてください

藤村 それはすごく難しいところで、それぞれの細胞によって効き方も違うので、先生のところで400回行われているということでしたら、統計を取って決められるのがいちばんいいと思います。再生医療学会といってもPRPから免疫細胞まで扱っている細胞が様々ですので、学会からそういう指標が出るのを待つというのは、あまりいい手ではなく、先生たちの中でこれなら効くというのを決めていかれるのが妥当だと思います

山岸 わかりました。その辺は、調整して委員会の方に提出させていただきたいと思います

藤村 現段階では、これでいいと思いますが、今後のことを考えて進めていくとよいと思います

山岸 ありがとうございます

比嘉 生存率についてですが、山岸先生の経験の中から割り出した生存率が93%ということで、仮に、統計上90%にしたことによって、89%のものがはじかれて投与できなくなる不都合を避けるために、80%とするのは納得されるものでしょうか

辻 400何例は、タカラバイオ社のMSCで、まったく同じSOPで培養するわけではないですよ

比嘉 はい、そうです

辻 数字に関しては、みなさまのクリニックで決めていいと思いますが、決める際には、ただなんとなくではなく、ある程度以上の文献的考察が必要になってきます。経験値も培養方法が違えばまったく違うものになります。生存率をどの段階で判断するのかわかりませんが、凍結前なのか解凍直後なのか考えて記載すればいいと思います

比嘉 自分たちでこういう理由で数値を設定したということですね

辻 安全確保法ということ言うと、先生がすべての責任を負っていて、考える基準を文献的に導き出すのが基本です。残念ながら、経験上どうのこうのではなく、文献による考察が必要になります

比嘉 はい、ありがとうございます

今井 年齢と認知症の判断に関して、かなりあいまいで結果的には山岸先生の一存で決まってしまうような書きぶりになっているので、そこはしっかりと明文化してほしいとリクエストしましたが、結局は先生自身の判断というところになっていると思います

重松 MMSEや長谷川式、MoCAなどを用いて認知機能障害の評価を行います。MoCAスコアが26点以下の場合、認知機能障害と考えています。その他、介護者からの聞き取り、診察、鬱状態の尺度を加味して妥当性を判断します

今井 患者さんは、治ることへの期待が大きくなっていて、ある程度希望があると、それに頼ってしまうところがあるので、そのへんはしっかりと基準をつくっておく必要があると思います。原則としてではなく、きちんと書いていただくしかないと思います。書きぶりを見ると、原則としてはこれだとかいろいろ理由をつけていますが、結局何でもありになっています。これだと、さすがに審査ではなくなってしまいます。先生方が、本当はどういう人を治したいと思っているかということを確認すべきだと思います。この点については、真摯に伝えていただいて、明確に記載していただきたいというのが私の希望です

重松 ありがとうございます。まったく同じように考えています。例えば、MoCAの質問にまったく答えられないような認知症機能が測定不能の方でも、あいさつができるようになったりする場合がありますので、数値化しにくいということもあります。患者さんは治ることを期待していますので、なるべく具体

- 的に客観的に評価していくように努力します。世界的に普及しているスケールで評価していきますが、どうしてもできない場合に問診などでも評価することは、患者さんにとっては不利益ではないと思います。実際にスコア化しにくいものもありますが、そういう場合の改善例は非常に大きな意味をもつもので、それを排除したくないという思いがあります
- 今井 再生医療は、どうしても感情的になってしまって、医者としては治したいとか、患者さんとしては治りたいとか、治る患者もいるはずだということになってしまいます。今、先生がおっしゃったように記述できないとか数値化できないというところに寄ってしまいます。再生医療というものが黎明期において、しっかりしたことをやっているとか、明確なエビデンスを出すということも社会的な責任として考えると、適応はしっかりと決めたいので、結果がこうでしたというのが必要になると思います。どうしても治したい患者がいるからやりました、改善があるはずですよというのは、正しくないと思います。ある程度しっかり評価できる人とか、しっかりした基準、具体的には年齢と画像所見、長谷川式でもMMSEでもいいと思うんですが、ある程度数値化され、ディスクリネーションされていないと、大金を払ってのことなので、社会として認められない可能性があります。なんとなくやっちゃったというのは避けるべきだと考えますし、それでこういった審査会があると思うので、もう一度しっかりと記載してください。先生方もどういう患者さんを治したいのかということを改めて考えるチャンスだとも思いますので、そこをしっかりと書き込んでいただきたいと思います
- 山岸 今まで私が治療した患者さんの認知機能のレベルを数値化して折れ線グラフにしたものがあって、それを患者さんや家族に見せながら、変わる人もいるし、変わらない人もいるということを説明します。決して適当に選ぼうとは思っていません。統計も取っていますので、先生がおっしゃるところをうかがいながら、患者選択の説明のところに入れたいと思っています。ご指摘、ありがとうございます
- 山下 細胞生存率のことですが、細胞生存率をどこで利用可能かを判断する際には、統計学的に意味があるかどうかで判断していただきたいです
- 山下 先ほどの Composition Biomarker についてですが、Composition Biomarkerではなく、APPとA β 1-42の比率だと記載することによって、長い方のアミロイドが減っているから治療が進んでいるということがわかりやすくなると思います。記載の変更を検討してください
- 山岸 ご指摘ありがとうございます。そのあたりも考慮して進めます
- 辻 チェックリスト 85番と 94番に“いいえ”と答えましたが、細胞培養加工施設の項目は、すべてが“はい”でないと、承認することができません
- 比嘉 事業者という認識の理解が違っています

辻 届け出施設であっても、細胞加工事業者ということでまったく同じ扱いになります

比嘉 では、“はい”です

辻 この培養方法で、脂肪由来間葉系幹細胞を培養したことはありますか

比嘉 表面マーカーも学会基準とすべて一致しており、検証済みです

辻 無菌検査は、いつ行いますか

比嘉 培養の中間地点と投与する検体について行います

辻 後でわかるということですね

比嘉 はい、そうです

辻 抗生剤や抗菌剤は、まったく使わなくても大丈夫ですか

比嘉 はい、今まで一度もコンタミを起こしたことはありません

辻 最終培養加工物は、後で無菌検査の結果がわかるので、これはいいと思いますが、ある程度の安全性の担保という意味で質問させていただきました

藤村 事業者のところですが、届出の時点で事業者から出すことになりますので、クリニックが事業者ということになります。今後、そういう形でやっていただければと思います

比嘉 ご指摘ありがとうございます。理解しました

藤村 安全キャビネットではなく、クリーンベンチを使うとのことですが、基本的に未知のウイルスがないとも限りませんので、できれば安全キャビネットを使っていただきたいと思います。あえてクリーンベンチにされた理由がありますか

比嘉 私が入職した時には既にクリーンベンチが設置されていました。安全キャビネットだけだと効率が悪いということと、安全確保法が施行され、年間バリデーションということで性能を調べており、クリーンベンチも HEPA フィルターは全然違いますが、安全の確認は取れています

藤村 クリーンベンチは、中から外に気流があります。中の空気が作業者にあたってしまいますので、作業者のことを考えると、安全キャビネットの方がいいとは思いますが

比嘉 使用するクリーンベンチはエアカーテンなので、中から空気の吹き出しはありません

藤村 どういう機器を使用しているかを書いていただければ、そのあたりも含めて理解できると思います。クリーンベンチと言うからには、安全キャビネットほどの安全性はないと一般的に言われていますので、そこは注意して作業者の安全性を確保していただければと思います

比嘉 ご指摘ありがとうございます。承知しました

辻 この細胞は接着性の細胞で、点滴をしているとくっつくこともあると思います。それが体の中に入る時に安全だということを担保するために、どういう

	ことをしますか
山岸	投与する時に輸血用のセットを使って、メッシュで濾してから体内に入れるようにしています
辻	普通の輸血用のフィルターだと、まあまあ目が大きいですが、細胞培養加工施設の方で、最終的にセルストレーナーにかけると思います
山岸	見たことはありません
比嘉	1点修正です。先ほど「特定細胞加工物標準書」の輸送の項目は不要とのご指摘を受けましたが、脂肪組織は、当クリニックではなく、外部の病院で採取します。それでも輸送の記載は不要でしょうか
辻	どこで採取するかが読み取れませんでした
比嘉	採取する施設は、提供計画に記載しています
辻	採取するのは、医誠会病院ということですね
比嘉	はい、そうです
辻	「特定細胞加工物標準書」の輸送については変更しなくてもいいですが、採取と投与する場所が違うということについては「説明文書・同意文書」に記載してください。カルテ番号は異なりますか
比嘉	はい、異なります
辻	管理が複雑になりますので、注意してください

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、適応があいまいなこと、認知機能障害の患者から同意を取得すること、細胞培養加工に関する書類の不備などを危惧する意見が多かった。

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、審査を継続して引き続き審査資料の提出を求めることとした。

また、委員会として、以下の補正・追記を指示した。

- 細胞培養加工物の保管期間について明確に記載する。
- 安全性と妥当性を担保する論文については、考察も含め具体的に記載する。
- 「特定細胞加工物標準書」に、製造方法フロー図を含む細胞培養加工物の製造の詳細を記載する。
- 脂肪採取の際に切開する長さ、脂肪量について該当する書類すべてに適切に記載する。
- 谷医師の記載について適切に対応する。
- 同意書の取得について再検討する。
- 検体の研究利用について再検討する。

- 適応について再検討し、明確な基準を設ける。
- 「提供する再生医療等の詳細を記した書類」中、論文の掲載誌名「Nature」の誤記を修正する。
- 「説明文書・同意文書」に、脂肪採取と投与は別施設で行われることを明記する。

以下の点について要請した。

- 細胞の生存率を判断する際は、統計的に意味があるものとなるよう考慮する。
- 治療の妥当性についての記述は、数値の示し方を工夫してわかりやすい説明となるように考慮する。

また、以下の点について参考までに述べた。

- 安全キャビネットの使用を検討するほうがよいかと思う。

以上の審議の間、委員の構成に変更はなかった。

第4 判定

審査を継続するため、判定を下さなかった。

以上