

H-CARM 特定認定再生医療等委員会 議事録		承認（委員長） 村山敏典	作成（事務局） 田中雅教
日時	2024年5月29日（水）17:59～19:28		
場所	WEB会議 Webex システム利用		
審査成立	<input checked="" type="checkbox"/> 成立 ・ 不成立 男性（7名）、女性（2名） 合計（9名）		
審査案件①② 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）藤永由佳子、ロ）村山敏典、ニ）水腰英四郎、水谷学、ホ）栗田真人、 へ）山本英輔、ト）吉村健一、チ）早川芳子、田中尚人		
審査案件①② 欠席委員 （敬称略）	ハ）小川恵子、チ）松蔵高子		
事務局 （敬称略）	田中雅教 山崎章子		
その他出席 （敬称略）	[審査案件①] <u>沼倉 裕堅 医師</u> （説明者、西新宿整形外科クリニック院長） <u>安徳 泰之 様</u> （申請者事務局：医療法人湘美会 新宿事務所法務室行政グループ長） <u>稲田 美保 様</u> （特定細胞加工物製造事業者：(株)Gaudi Clinical コーポレート本部 オペレーション統括部） <u>才脇 晶子 様</u> （特定細胞加工物製造事業者：(株)Gaudi Clinical 再生医療事業本部 セル・エンジニアリング部門） <u>柴田 寛之 様</u> （特定細胞加工物製造事業者：(株)Gaudi Clinical 代表取締役副社長 COO）		

審査案件①	
再生医療等の名称	自己脂肪組織由来幹細胞（ASCs）を用いた変形性膝関節症の治療
計画受付番号	01C2404035
審査区分	新規審査
審査依頼日	2024年4月22日
種別	治療
リスク分類	第二種再生医療
申請者	西新宿整形外科クリニック
所在地	東京都新宿区西新宿 7-21-3 西新宿大京ビル7階
説明者	沼倉 裕堅 医師 西新宿整形外科クリニック院長

審査案件②（事務局報告）	
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の安全性と有効性に関する研究
計画番号	jRCTb030220456
審査区分	中止報告
中止日	2024年4月25日
報告日	2024年5月1日（中止日から10日の通知期限内）
種別	研究
リスク分類	第二種再生医療
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

審査案件③（事務局報告）	
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の安全性と有効性に関する研究
計画番号	jRCTb030220456
審査区分	疾病等報告
報告日	2024年5月21日（対象期間3月18日～5月16日）
種別	研究
リスク分類	第二種再生医療
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

報告案件①（事務局報告）	
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	変更届
届出日	2024年5月20日
種別	研究
リスク分類	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

議 題	<p>1) 事務連絡 次第に従い、本委員会の審査の概要について説明がなされた。</p> <p>2) 定足数報告 委員出席者は定足数を満たしており、本委員会が成立していることが報告された。</p>
審査案件 ①	<p>事務局より当該審査案件について、事務局の作成資料に基づき概要が説明された。 また、技術専門員の小林先生について紹介され、申請者からの推薦であり村山委員長及び古川理事長の承認を得て就任いただいていること、当委員会業務手順書第 20 条に基づく当委員会からの教育訓練としては、小林先生が再生医療学会員であることを踏まえて、事務局から当委員会の新任委員向け教育資料を小林先生へお送りしご一読をいただくことをもってそれに充てることとしたことについて説明がなされた。</p> <p>議事進行が村山委員長へ移行され、申請者及びその関係者が入室し、申請者の作成資料に基づき当該再生医療等提供計画の概要につ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>委員 沼倉先生は、ガウディクリニカル社の当該特定細胞加工物の培養法の確立等の開発に関わっておられないという理解でよいか。</p> <p>申請者 関わっていない。</p> <p>委員 貴院では、変形性膝関節症に対してその他の再生医療等に係る治療も提供されているが、それらは液性成分を使用したもので細胞の注入は行われていないと理解してよいか。これまでどのような再生医療等を手掛けてこられたかを教えてほしい。</p> <p>申請者 PRP（多血小板血漿）及びその FD（フリーズドライ）品を用いた治療を提供している。また、自身が当院で勤務する前に、当院では培養による細胞増幅を行わない ADRC（脂肪組織由来の幹細胞を含む細胞群のこと）による治療を行った実績があるが、自身はこれまで細胞を用いた治療には携わっていない。</p> <p>委員 申請資料によると、微量の脂肪組織から脂肪組織由来幹細胞を培養できる技術を開発されたと理解されるが、当該特定細胞加工物の臨床試験としては、現在東京国際クリニックと実施されている第 1 相の安全性確認試験のみであると理解してよいか、ガウディクリニカル社の方からの説明をお願いしたい。</p> <p>申請者 当該細胞加工物の組織採取の安全性を確認する目的で、先ず [REDACTED] 観察研究を実施し、極少量の組織採取が安全であること、及び当該組織から問題ない(量の?品質の?) 幹細胞の培養が可能であることを確認したことをもって、ご指摘の臨床研究に至っている。 当該臨床研究では、 [REDACTED] 例を対象にしていたが、 [REDACTED]、7 症例をもって登録し、すでに全 7 例で移植まで完了している。</p>

プライマリーエンドポイントは、移植4週後の安全性であり、すでに2例で評価が完了している。今のところ組織採取及び移植時の疼痛について報告されているものの、すべて軽微なものであり重篤なものは確認されていない。

委員 すでに全例で移植まで完了されており観察期間中と理解したが、当該安全性確認試験の結果が得られていない状況で、今回治療として当該特定細胞加工物の提供を計画されていることについて理解ができていないため、貴社の開発方針について説明を加えてもらいたい。

申請者 弊社内で確認したメタ解析に係る参考文献2報について、細胞(ASCs)、対象疾患、移植方法(CTガイド下)について本治療に供される特定細胞加工物と同等であり、安全性及び有効性が確認されていると考えている。

酵素処理法で得られた幹細胞を培養する一般的な方法であり、本治療で想定されている3継代齢で回収された2例の細胞について、インビトロ試験として軟寒天コロニー形成試験と核型分析試験を実施しており、いずれも異常を検出しなかったことから、本治療に供される特定細胞加工物は安全であると判断している。

微量の組織から培養可能であることは、先に説明した組織採取に係る観察研究においても従来法に比べて低侵襲であることが確認できていることから、安全に実施可能であると考えている。

加えて、7例を対象に実施している安全性確認試験においては、すでに観察期間を迎えた2例では安全に施行できている。また、従来は医療機関で実施されていたと思われる幹細胞凍結融解後の前処理(用事調製)を弊社で実施することとしており、また弊社が新たに開発した治療支援システムが導入されることから、特定細胞加工物の取扱いや搬送、その他のオペレーションに問題が生じないことを確認することも目的としているが、問題なく実施可能であることも確認できている。

以上をもって、本治療の提供に当たっては安全性が確認されているものと判断し、今回の申請に至っている。

委員 ひとくちにASCsといっても、様々な方法で製造され、様々な特性をもった細胞群で構成されていると思われる。既存の培養技術と同様であることは理解しているが、非常に少量の脂肪組織から効率的な拡大培養技術が開発されたと記載されており、それがどのような特殊な技術が用いられているのかなどについてはわからなかったため質問させていただいた。

委員 事前質問に対して回答をいただいているが、エンドトキシンについて確認させてもらいたい。

現在規格に設定されている基準値は、最大量として設定されていると理解している。一方で、エンドトキシン量は製造工程の安定性を評価する指標として管理すべきであり、その管理値と規格値は異なると理解されるが、実際の製造においてエンドトキシンをどのように管理しているのか？

申請者 事前質問への回答でお示した通り、規格値については日本薬局方の算出方法に基づき算出したものであり、ご指摘の通りこれまでのロットごとの実測値は、使用している試薬の検出感度である [REDACTED] 以下となっている。

委員	もし規格試験において [REDACTED] を上回った場合には、製造として特別な対応がなされるのか。
申請者	通常と異なる値が得られているという認識の下、規格値に照らして判断することになっている。
委員	その判断は製造施設で行われるのか、もしくは医療機関の実施医師の先生のいずれで行うのか？
委員	輸送データを事前質疑への回答として示していただいている。この場合は細胞生存率ではなく、必要な細胞数が確保されているかで示すべきと考えるがどのように考えるか。
申請者	今回は両者が相関にあるため細胞生存率のみを紹介したが、ご指摘の通り、最終調製後（中間体解凍洗浄後）の出荷基準は、細胞生存率に加えて細胞数も測定することとしており、基準値は [REDACTED] 以上となっている。
委員	[REDACTED] (画面共有の上で質問) 事前質疑の回答時に「治療にかかる費用についての詳細」資料が追加提出されているが、【本治療を受ける際の注意事項】の3ポツ目に、「また、明らかに因果関係が証明できないものに対しては、補償の対象外となることがありますのでご了承ください。」という記載がある。 保険の一般的な理解としては、因果関係が明らかでないものは保険の対象にならないことは当たり前のことであるが、因果関係があるかもしれないが無いかもしれないというレベルにおいては保険の対象外とするかどうかを保険会社と争うことになることもあると思われる、現在の書き方では、明らかに因果関係がないもの以外は保険の対象となるといった誤った期待を持たせるような誤解を与える懸念がある。そのため、「明らかに」という文章を削除することをお願いしたい。 また、5ポツ目の「治療の開始後、患者様の個人的な事情及び金銭等に関する問題に関しては、一切責を負いかねますのでご了承ください。」について、言いたいことは何となく理解できるものの、こういった治療の説明の中で一般的な観点からはかなり異例といえるものと感じられる。その背景として、以前にこのようなことがあったなどから懸念されている事項やリスク等がもしあれば教えてもらいたい。
申請者	今となってはこの患者は認知症の疑いがあったようにも思われるが、十分に治療内容について事前説明をし、ご認識の上で同意を得て施行した PRP 治療において、自分が期待していた治療効果が得られないとのことで返金を要求された事例があった。同意を得ていたにもかかわらず返金要求をいただいたという背景から、金銭に係る部分は特に強調している。
委員	そのような事情であったのだろうとは推測していたが、かなり違和感のある一文と感じる。患者さんにとっては言わば当たり前のことであって、あえて記載すべきことなのかという疑問が残る。場合によっては、最初にこの文章を見せられると、逆に失礼な悪い印象を患者に与えかねないと思われる。

申請者	貴重な意見に感謝申し上げます。 当院の文書作成部とも検討の上、改良していく。
委員	今回の特定細胞加工物は、少量の脂肪組織から得られた ASC を拡大培養するという特殊な方法が採用されており、従来の ASC と比較して異なる細胞が得られている可能性があると思われる。患者ごとにフローサイトメトリーによる表面マーカーの検査を行わない場合、これまでのガウディクリニカル社の検討において、CD90 などの ASC マーカーを対象にした検討により、従来と同等の ASC が得られていることが確認できているのか。 事前質問でもあったはずだが確認させていただきたい。
申請者	先程から説明がなされている現在実施中の臨床研究 7 例、及び観察研究の 4 例の全例においてフローサイトメトリーによる解析が実施されている。MSC マーカーと言われている CD ■■■、CD ■■■、CD ■■■ について全例で発現していることを確認している。一方、■■■■■ は全例で陰性であることを確認している。
委員	最終加工物を調製してから 12 時間以内に投与となっているが、経時的に生細胞率の低下がみられると思われるが、この点も従来から実施されている吸引脂肪等を用いた方法と比べて遜色ないことが確認されているのか。
申請者	同じドナーから得られた異なる組織を用いる等の正確な比較検討は実施できていないが、ロット間差はあるものの 24 時間後でも ■■■%以上の生細胞率が得られており、過去の論文等との比較においても特段の大きさ差はないと考えている。
委員	患者さんが支払わなければならない費用について、施術そのものの費用も一般的な方にとっては結構大きな金額であるが、同意説明文書によると術後にトレーニングを始めるといった記載があり、プロのトレーナーが入るのであれば当然ここにも費用が生じると思われる。リハビリを継続されるなど、全体としてどのような支払いとなるのか患者の立場からは確認したいと考える。 (医療費の取り扱いについて質疑応答 (詳細略))
委員	このことへの取扱いについてはこの後の審議において検討するが、状況については理解した。
委員	■■■委員からはいかがか。
委員	事前質疑に回答を得ており、特に問題ないと判断している。
委員	■■■委員、■■■委員からはいかがか。
委員	特になし。
委員	特になし。 (申請者が全員退席後、審議が開始された)

委員	<p>治療費に係る患者さんへの説明の仕方について、申請者によると以前にも問題になったことがあるとのことであったが、これまでに申請者のクリニックで実施されている PRP やそのフリーズドライ品に比べて恐らく数倍高額になっているであろうと思われる。患者はこれだけの治療費を支払ったのであるから、これまでの治療よりも良く効くであろうと期待されてもおかしくはないと思われ、</p> <ul style="list-style-type: none">・まだ確立された治療法ではないこと・期待した効果が得られない場合があること・安全性の結果を確認中であること <p>など、申請者が考えるべきことではあるが、もう少し丁寧な説明が必要と考える。</p>
委員	<p>患者の立場としては、この治療をどうしても自分が受けねばならない理由等をできる限り詳細かつ具体的に考えなければならず、お金の問題やこの後に続くトレーニングのことや、いつごろから効果が得られるのかなど不安なことばかり感じる。そのため、もし自分がこの治療を受けますか、と言われても、少し待ってくださいと今の段階では言うと思う。科学者でもない一般の人が、この治療を進んで受けるかといわれると受けない。</p>
委員	<p>説明文書をさらっと読んだだけでは、特にほかの治療法との区別も記載されておらず、なぜその患者がこの治療に適しているのかもよく理解できなかった。ほかの治療法に比べて何が良いのかもキチンと理解はできなかったと思う。</p>
委員	<p>先生方が疑問に思われる点は同様に感じるところである。</p>
委員	<p>委員会として指摘すべき事項は意見したうえで、申請者の回答を踏まえて、簡便な審査又は軽微な変更で収まる場合は、委員長と一部の委員で確認して「適」という結論を得るか、そうでない場合は継続審査として再度審査をすることになると思うが、事務局としてはそれで問題ないか。</p>
事務局	<p>審査の結論としては「適」か「不適」あるいは「継続審査」しかないため、その進め方で問題ないと思われる。</p>
委員	<p>そうすると、申請者が対応に速やかに対応できるのかどうかは分からないが、少なくとも現段階では「適」ではなく、指摘事項に対する変更又は訂正を求めることになる。同意説明文書において、他の治療法と比べたメリットとデメリットを整理し、現在進めておられる第 1 相安全性確認試験の結果を今後同意説明文書へ加えることで、より患者さんに理解をしてもらえと思う。</p> <p>もし現段階でこの治療法を患者に勧めるのであれば、当該特定細胞加工物に関する治療結果については現在確認中であること、ただし類似の培養により得られた細胞の安全性についてはこれだけの報告がなされていることなどを明確に分けて記載していただくこととし、今後、安全性確認試験が終了したら、その結果を含めて説明文書を変更してもらい、といったことを最低限してもらいたいと考える。</p> <div style="background-color: black; height: 20px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 20px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 20px; width: 100%;"></div>

	委員の皆さんから他に何かご意見や、結論として「不適」とすべきなどがあればご発言をよろしく願いたい。
委員	先生方の専門的な見地から様々な問題点を指摘いただき、慎重に考えたいと思う。先ほど[]からご発言いただいたことに同意する。
委員	先ほど意見した、医療機関とガウディクリニカル社におけるエンドトキシン規格値と管理値との差の件で、本来であればガウディクリニカル社の製造管理では、恒常的に確認できている（試薬の検出感度である）0.1EU/mL以下で管理すべき事項であり、それを超えるような場合は、製造管理において通常と異なる想定外の逸脱が生じていると考えるので、医療機関へ報告して判断を仰ぐべきと考える。他の委員会でも標準書にはこのことを明記するようお願いしており、実際にこれを超えることはあまり考えられず、もし超えるような場合はガウディクリニカル社でも安心して出せないはずである。この点については意見として明記をお願いしたい。
委員	本日の審議としては、各委員のご意見を基に、追加すべきこと、及び変更すべき点の様々ないただいたご意見を事務局で整理したものを委員全員で確認したうえで申請者へ示すこととしたい。それらについて申請者からの対応方針を確認し、継続審査あるいは簡便な審査をもってまとめたいと考えるが反対意見があればお願いしたい。 (挙手なし、全会一致)
事務局	本日のご意見を整理するにあたり2点確認させていただきたい。 先ず、[]委員よりご指摘のあった説明文書のトレーニングに係る部分については、削除を求めるべきかどうかについて確認させていただきたい。
委員長	申請者によると、ホームページ等でも再生医療については自由診療のこのみを記載し、その他については口頭で説明するとのことであった。文書に記載しないことによつて生じる問題もあると思われ、当委員会として意見するところではないが、今回自由診療の部分だけを説明するというのであればその対応でも良いと考える。
委員	[]のご意見と同様に削除を求める方が適切と考える。
事務局	自由診療に限定した記載を求めるとし、その中でこの記載については削除が適切ではないかという形で整理する。
事務局	次に、[]委員から指摘されたエンドトキシンの件について、申請者が定めている移植の可否を決定するための規格値ではなく、それとは別に管理値として求めるという理解で良いか。
委員	理解の通り、投与の可否を決める値ではなく、特定細胞加工物の製造管理がいつも通り実行されていることを確認する重要な基準として申請者（実施医師）が投与可能と考える出荷時の規格値とは別でも良いと考えている。
事務局	いただいたご意見を基に整理し、[]委員のご確認をいただいたうえで申請者へ意見として提出したい。

<p>審査案件 ②</p>	<p>事務局より以下の点について報告がなされた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 登録期間終了に伴い、8例（予定症例数10例）で4月25日に登録中止とされていること ② 事務局より申請者へ、登録期間延長の可能性について確認したところ、院内の実施体制を再調整することが困難であったとの回答が得られていること ③ 課長通知17（省令第31条関係）では、必要に応じてあらかじめ委員会へ意見を確認することになっているが、申請者によると5/2時点ですでに厚生局に受理され、jRCT（公開サイト）にも公開されているとのことから、事務局としては当該中止通知を受理したこと ④ 中止後も、終了までは疾病等報告及び定期報告、並びに再生医療等提供計画の変更（研究の場合のみ）は引き続きなされること ⑤ そのうえで、もし申請者からの説明等が必要な場合はご意見をいただきたいこと
<p>村山委員長</p>	<p>通知の文章をそのまま読むと、必要に応じてあらかじめ委員会の意見を確認となっているので、申請者が不要と判断したということであれば即座に通知に違反したということにはならないと考える。</p> <p>ただし、終了報告の段階においてはこの貴重な研究の成果について報告を求め、必要があれば議論をしたいと考える。</p> <p>この報告についてはこのまま受理する形で良いか、反対意見があればお願いしたい。</p> <p>（挙手なし、全会一致）</p>
<p>審査案件 ③</p>	<p>事務局より以下の点について報告がなされた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 報告期限は厳守されていること ② 1例に対して2つの有害事象が発生しているが、いずれもこれまでに報告されたものと同様のものであり軽微として扱われていること。
<p>村山委員長</p>	<p>これまでに発生している有害事象と同様のものとのことで、軽微な有害事象として扱ってよいものとするがご意見等があればお願いしたい。</p> <p>（挙手なし、全会一致）</p>
<p>報告案件 ①</p>	<p>事務局より本審査案件の報告に先立ち、水腰委員が本審査案件の関係者であることから審査等業務に参加ができないため、ご発言等について控えていただくように要請し、水腰委員からの了承を得た。</p> <p>以下の2点について、申請者より軽微変更の通知がなされたことが事務局より報告された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 【実施医療機関の管理者の氏名】 蒲田 敏文 → 吉崎 智一 ② 【進捗状況】 募集中 → 募集終了

事務局	<p>当委員会として軽微変更で受理して差し支えないと考える。</p> <p>尚、すでに予定症例数に達し、フォローアップ期間も終了しており、今後被験者の新規登録が予定されていないにもかかわらず、変更届の内容には軽微変更とならない医師の変更も含まれていたため、現在事務局から申請者へ念のために変更内容の確認をしている。</p> <p>特にご質問等がなければ報告を終了したいが良いか。</p> <p>(挙手なし)</p>
<p>事務連絡</p> <p>田中（事務局）</p>	<p>以下の点について事務連絡がなされた、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・5月に発出された、「認定再生医療等委員会の適切な審査等業務実施のためのガイダンス（手引き）」について、事務局作成の資料に基づき概要の説明がなされた。 ・所属の異動等について個別に事務局より確認させていただくことについて説明がなされた。 ・7月24日（水）の次回委員会においては、新規審査について現在申請者と調整中であることについて説明がなされた。 <p>※村山委員長の宣言により審査終了</p>
配布資料	<ul style="list-style-type: none"> ・申請者提出資料（事前質疑に対する回答及び修正案を含む） ・「認定再生医療等委員会の適切な審査等業務実施のためのガイダンス（手引き）」厚生労働省
特記事項	<ul style="list-style-type: none"> ・新規審査案件について <p>審議に先立って、審査資料に基づき各委員から得た事前質疑を申請者へ提出し、事前の回答に加えて審査当日に説明がなされた。</p> <p>5/29の審査後（6/13）に、意見書別紙を申請者へ通知した。</p> <p>申請者より、意見書別紙に対する回答が6/20に当委員会事務局へ修正資料と共に提出された。</p> <p>6/29までに修正資料に対する各委員の意見を募集し、XXXXXXXXXXの追加意見への対応をもって全会一致で「適」とすることとなった。</p> <p>村山委員長との協議の結果、すべての修正資料について、申請者から厚生労働省への届出前に当委員会からの指示に従い修正されていることを事務局と委員長で確認することとした。</p>

以上