

第2回 九州トリニティ特定認定再生医療等委員会 議事録

会議名	第2回 九州トリニティ特定認定再生医療等委員会	日時	2018年3月19日 18時30分～20時45分	
場所	エイムアテイン貸会議室：福岡県福岡市博多区博多駅前3-25-24 八百治ビル			
出席者	<p>出席委員（審議者）：米満委員、長井委員、金指委員（技術専門委員）、松田委員、中村委員、小宮委員、田中委員、原田委員、鶴田委員、中崎委員、伊藤委員、高野委員（順不同）</p> <p>欠席委員：辻谷委員、下川委員</p> <p>申請者（利害関係にあるため審議権が無い委員）：梁委員、崔委員</p> <p>オブザーバー（技術照会のため）：株式会社 R-JAPAN 羅博士 他3名</p> <p>事務局：木村、前川</p>	議事録作成	作成日	2018年3月20日
			作成者	事務局 前川
医療機関	医療法人 禮聖会 トリニティクリニック福岡			
委員会の成立	<p>男性・女性の委員の出席を確認すると共に、過半数の委員が出席していることを確認した。また、技術専門委員に加え、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、細胞培養加工に関する識見を有する者、法律に関する専門家、生命倫理に関する識見を有する者、一般の立場の者がそれぞれ出席していることを確認した。さらに、利害関係を有しない委員の出席を確認し、委員会が成立することを確認した。</p>			
No.	議題	説明・質問・討議事項		応答（結果）
1	自家脂肪由来間葉系幹細胞を用いたアルツハイマー病の治療	<p>【説明】</p> <p>3月1日に審議した際の指摘事項、検討事項等について説明すると共に、以下の通り確認および討議を行った。</p> <p>【検討事項：事前指摘事項も含む】</p> <p>1. 詳細を記した書類について</p> <p>① 出荷時の包装形態が無菌性を担保できないのではないか（出荷する現物および用いる出荷用シリンジのデータシート等を確認）。日本では、幹細胞の再生医療等製品（テムセル）が存在し、無菌性が担保されている状態で出荷および搬送が行われている。</p> <p>② 選択基準について、用いるガイドライン名等も記載すること。また、除外基準に感染症の項目にHTLV-1を追記すると共に、ウインドウピリオドについて検討すること。</p>		<p>① 先端のキャップをロック式に変更すると共に、二次包装を二重にすること。また、複数検体を1袋に包装するのではなく、それぞれ個包装していることを審議書類および実物にて確認した（詳細は後述参照）。</p> <p>② ガイドライン名を追記すると共に、ウインドウピリオドを勘案し12週間前までの結果を用いるとのことで、当該記載がなされていることを確認した。</p>

第2回 九州トリニティ特定認定再生医療等委員会 議事録

<p>③ 閉塞性疾患、肺梗塞、脳梗塞等の副作用を認める可能性があるとのことだが、除外基準に当該項目を追記しなくても良いのか。</p> <p>④ 適格基準の項に、重篤な臓器障害が無いこととあるが、どの臓器に対して、どの程度が許容範囲なのか明確に記載すること。</p> <p>⑤ 製造施設は、国内および国外（韓国）計2施設の中から選択し依頼することだが、品質管理責任やクリニックとの連携、どちらに依頼するのかといった基準等、取り違えの無いよう、どのような体制で実施しているのか明記すること。</p> <p>⑥ 実施医療機関以外に、国内外（日本および韓国）において原料の採取を行うとのことだが、実施する医療機関及び医師をどのような基準で選定し依頼するのか、明確にすること。</p> <p>⑦ 製造施設において品質試験を実施しているとのことだが、測定方法も含めバリデーションの内容、職員への教育手法についても追記すること。また、韓国の製造施設が代表して品質試験のバリデーションを行うのではなく、各製造施設で実施すること。</p> <p>⑧ 出荷時に品質試験（無菌試験）の結果が判明していないため、速報値として確認できる品質試験項目を検討すること。また、品質試験で用いる検体は、どこの製造工程時にサンプリングしているか明確にすること。また、生細胞数および生細胞率について、日本と他国の製造施設間で、測定機器が異なると読み取れるが、同等の製品を製造していることより、統一すべきではないか。</p>	<p>③ 梗塞性疾患を認める（疑いのある）患者は実施しないため、除外基準に追記されていることを確認した。</p> <p>④ 臓器を明確にし、許容される範囲を除外基準に追記されていることを確認した。</p> <p>⑤ 製造施設ごとに実施体制を明記し、依頼基準、取り違えや郵送先の間違い等を防止するための管理体制について追記されていることを確認した。</p> <p>⑥ 採取実施医師および機関、有する知識および技術について明記すると共に、医師の略歴書が添付されていることを確認した。</p> <p>⑦ 品質試験の測定方法やバリデーションの実施状況の資料を添付すると共に、品質試験のバリデーションは、各製造施設において実施する体制を構築していることを確認した。</p> <p>⑧ マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験の結果、および無菌試験の速報値としてグラム染色の結果を出荷基準とすることを確認した。また、検体のサンプリングポイントを確認した。さらに、生細胞数および生細胞率の測定機器は、同一製品をそれぞれ用いることを確認した。</p>
--	--

第 2 回 九州トリニティ特定認定再生医療等委員会 議事録

<p>⑨ ウイルスをどのように否定しているのか、記載が無いため、検討し追記すること。</p> <p>⑩ 製造工程中に生物由来製品（ウシ由来血清）を用いているが、製造元や製造プロセス等、トレーサビリティについて追記すること。また、生物由来製品の使用同意書を作成し、保管期間を明確にすること（不活化操作を行わないのであれば、例えば30年等の長期間の記録保管と患者のフォローが必要ではないか）。可能であれば、他製品を用いることが望ましい。</p> <p>⑪ 10%自己血清を用いて充填しているが、自己血清の原料採取時期、採取時の患者の基準、分離から保管工程、無菌性の担保、使用期限等、充填の調製方法も含め記載すること（それぞれ容量も記載すること）。また、最終出荷製品について、出荷基準、性状、構造、生物活性、使用期限等についても詳細に記載すること。</p> <p>⑫ 搬送時の細胞安定性、資材、梱包方法、温度管理等、搬送手順について詳細に記載すること。また、搬送時の逸脱について把握できるよう、搬送条件のチェックリストを作成すること。</p> <p>⑬ 国外からの搬送と、国内での搬送 2 通りあるようだが、用いる資材も異なるため、搬送検証データについても記載すること。</p> <p>⑭ 製造工程について、分かりやすく図を添付すること。また、遠心時の表記は rpm ではなく、G を用いること。</p> <p>⑮ 当該治療においては、多くの医師や職員が関わる</p>	<p>⑨ 患者本人から採取した脂肪組織を用いて製造され、無菌操作区域内で作業を行い、出荷されるため、ウイルス否定試験は実施しないことを確認した。</p> <p>⑩ 他製品を用いた製造工程に変更することについて、早期対応は困難であるが、期限を決めて検討を進める（詳細は後述参照）。同意書を確認すると共に、指摘事項について追記されていることを基準書等も含め確認した。</p> <p>⑪ それぞれ指摘事項について追記されていることを確認した。</p> <p>⑫ 添付された搬送の詳細資料に指摘事項が記載されているかを確認すると共に、搬送時チェックリストの内容、逸脱時の対応手順等について確認した。</p> <p>⑬ 添付された搬送の詳細資料に、指摘事項が記載されているか確認した。</p> <p>⑭ フロー図および G 表記がなされているか、確認した。</p> <p>⑮ 指摘事項に対して修正されて</p>
---	--

第2回 九州トリニティ特定認定再生医療等委員会 議事録

	<p>ため、利益相反について明確に記載すること。</p> <p>⑩ 有害事象が発生した際の報告手順書を作成すること。</p> <p>⑪ 海外からも患者を受け入れるとのことで、患者の移動費や時間を鑑み、予め紹介元機関において適格基準等がチェックできる紹介フォーマットを作成してはどうか。</p> <p>⑫ アルツハイマー病という疾患の特性を鑑み、患者本人のみならず、代諾者からの同意も必須ではないか。また、同意撤回の際、患者本人と代諾者との間で意見が異なった場合の取決めも必要ではないか。</p> <p>⑬ 詳細を記した書類から、投与方法が読み取りにくいいため修正を行うと共に、院内の投与手順書を添付すること。</p> <p>2. 説明文書・同意書について</p> <p>① 誤字を認めると共に、患者にとって分かりにくい表現が多く含まれているため、再考すること。</p> <p>② 選択基準および除外基準について追記するべきではないか。</p> <p>③ 脂肪採取にかかる費用が発生するのか分からないため、明確に記載するべきではないか。また、治療を受けなかった場合、一部の費用は返金されるとあるが、どの程度費用が返金されるのかも明記するべきではないか。</p> <p>④ 同意書において、説明文書は第何版で取得したか分かるように明記すること。</p>	<p>いることを確認した。</p> <p>⑩ 添付されたフロー図も含めた手順書を確認した。</p> <p>⑪ 添付されたチェックリストを確認した。</p> <p>⑫ 家族などの代諾者からも同意を取得すると共に、患者本人と代諾者との間で意見が異なった場合（治療を中断したい・継続したいなど）に対する規定が記載されていることを確認した。</p> <p>⑬ 添付された、投与手順書について確認した。</p> <p>① 指摘事項について再考され、修正されていることを確認した。</p> <p>② 追記されてることを確認した。</p> <p>③ 費用について追記されており、図等で説明されていることを確認した。</p> <p>④ 指摘通りに追記されていることを確認した。</p>
--	--	--

第2回 九州トリニティ特定認定再生医療等委員会 議事録

	<p>⑤ 一部、説明文書には記載されていない内容(情報の取扱い)が同意書に記載されているため、説明文書にも追記するべきではないか。</p> <p>⑥ ページ数が記載されていない箇所があるため、修正すること。</p> <p>⑦ 充填時に用いる自己血清は、3か月間の使用期限を設けているとことが、治療が終了するまでに使用期限を迎えた場合は、再度、採血し自己血清を入手すると説明文書から読み取ることができない。侵襲を伴う事項でもあるため、追記するべきではないか。</p> <p>3. その他の書類について</p> <p>① 投与手順書について、誤字が認められるため、修正すること。</p> <p>② 衛生管理基準書において、株式会社 R-JAPAN 京都の従業員を確認したところ、健康診断の結果の保存期間は3年ではなく5年ではないか。</p> <p>③ 製造管理基準書等において、詳細を記した書類と異なるため、他の指摘事項とも整合性を持たせて修正が必要ではないか(例えば、搬送温度帯や搬送時チェックリスト等)。</p> <p>④ 特定細胞加工物の概要書と標準書について、詳細を記した書類での指摘事項をし、整合性のある書類に修正すること。</p>	<p>⑤ 情報の取扱い等、説明文書にも追記されていることを確認した。</p> <p>⑥ ページ数の記載が統一されていることを確認した。</p> <p>⑦ 指摘通り、内容が追記されていることを確認した。</p> <p>① 修正されていることを確認した。</p> <p>② 従業員数を確認し、健康診断の結果の保存期間が5年と修正されていることを確認した。</p> <p>③ 他の指摘事項や詳細を記した書類の修正事項に合わせて、各種基準書が修正されていることを確認した。</p> <p>④ 他の指摘事項や詳細を記した書類の修正事項に合わせて、概要書および標準書が修正されていることを確認した。</p>
	<p>【重要な審議内容として】</p> <p>当該再生医療等提供計画について、本委員会は疾患の重要度、効果が限定された既存治療の状況、これまでに提供される細胞の安全性に関わる知見、米国ならびに韓国にて実施されている治験成果等を総合的に勘案し、リスクとベネフィット比から当該再生医療等の治療としての提供について、全会一致で再生医療等提供基準に適合していることを確認した。</p>	

第2回 九州トリニティ特定認定再生医療等委員会 議事録

ただし、当該再生医療等の提供計画には、以下の重要な点が指摘され、討議がなされた。その結果、本件は承認することが妥当であると結論したが、申請者および製造を担当する(株) R-Japan に詳細な説明を求めた上で、以下の対応を実施すべきであるとし、最長1年以内に再審議することとした。

(1) 輸送時の剤型・包装形態について

輸送時において、製造された脂肪由来間葉系幹細胞は、指定されたシリンジに充填され無菌バックに脱気した状態で包装され、医療機関へ搬送されることであるが、委員からは、医療機関までの搬送間の無菌性担保が出来ないため不適切であるという意見が出された。

申請者および製造を担当する(株) R-Japan からは、①韓国及び米国で実施中の治験においても同様の包装形態で両国の規制当局から了承されており、またこれまで輸送における感染事例の報告はない、②これまで実施された日本における自由診療において感染事例はない、③シリンジの耐圧性等の性能は陸送・空輸の条件に十分に耐えうる、ことを理由に、提案の包装形態は妥当であるとの見解を示した。

当委員会としては、韓国及び米国における治験は現時点で探索的試験であり、検証的試験～上市のステージにおいては、無菌性保障が出来るパッケージングの変更が要求されることは、これまでの事例を見ても確実であることを指摘した。また、本提供計画は「治療」として計画されているものであり、少なくとも数年にわたり継続的に提供される可能性が高いことから、現状の無菌性担保が出来ないパッケージングで継続的に提供されることを無制限に容認するべきでは無いとの意見が出された。さらに、わが国で製造販売承認を受けている「テムセル®」は同じく間葉系幹細胞製剤であるが、無菌性担保可能なパッケージングがなされていることから、そのようなパッケージングへの変更は、一定の検証試験は必要であるにしても、技術的に可能であると考えられた。

一方で、申請者および製造を担当する(株) R-Japan により主張されているように、韓国及び米国における治験にて現行のシリンジ使用が暫定的に認められていること、またそれによりこれまでに問題が発生していないことも確かであり、このパッケージングの理想系を理由に本申請を却下することも、患者の治療機会損失に繋がると考えられた。

従って、以上を総合的に勘案し、以下の方針及び方策を採用することを前提に、現行の包装形態での当該再生医療等の提供は最長1ヵ年と限定することで、本申請を了承することとした。また、当該指摘事項において、期限内にしかるべき説明が得られなかった場合は、当該再生医療等の提供を継続することが適切でない旨の意見を述べることにした。ただし、以下の取組みを十分に実施し、他の代替案が得られない旨の説明を受けた場合は、この限りではなく、委員会にて継続の有無について検討を行うものとする。

具体的な方策とは、以下の通りである。

1) 当面の対応：

さらに患者のリスクを下げる方策として、①脱気した無菌バック包装は二重とすること、②開封時の医療機関における輸送状況と包装状況のチェックリストならびに標準業務手順書(SOP)を作成し、全例・全投与について抵触が無いことを書面として残し、本委員会の

第2回 九州トリニティ特定認定再生医療等委員会 議事録

求めに応じて定期的に記録を提出すること。

2) 1年の間に、製造機関（R-Japan）が実施すべきこと：

「テムセル®」の例を参考に、本再生医療等の搬送において無菌性を担保可能なパッケージを探索し、それを用いて搬送試験を実施すること。搬送試験によりパッケージの変更が可能であると判断されたら、随時本委員会へ報告を行い、提供計画を修正すること。

(2) 培養過程におけるウシ由来血清について

提出された提供計画書において、本再生医療等の製造に米国 JR Scientific 社よりリリースされている米国内産ウシ胎仔血清（FBS）が使用されていることが確認されたため、委員会では、本品の由来や品質管理等について詳細な説明を求めた。

申請者及び製造を担当する R-Japan 社は、米国 JRScientific 社が発行する「Certificate of Analysis」の例を提示し、①当該品が ISO 施設認証を受けた GMP 準拠製造されている製品であること、②特にガンマ線処理などの病原体不活化はなされていないものの、想定し得る全ての微生物試験を実施し、陰性であることが確認されていること、③韓国及び米国の治験用製造に使用される FBS と同一製品であること、から、本 FBS を当該再生医療等の製造に使用することは妥当であるという見解を示した。

当委員会からは、本治療は日本で実施されることから、日本の法令等を遵守することが必要であること、厚労省が制定する「生物由来原料基準」（厚生労働省告示第 375 号）を満たす必要があることを指摘した。その上で、

1) 「生物由来原料基準第 4 「動物由来原料総則」の 3(4)」において、「動物由来原料等について、製造工程において、細菌、真菌、ウイルス等を不活化又は除去する処理を行わなければならない。ただし、当該処理を行わない合理的な理由がある場合であって、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りではない」とされている。従って、これら微生物の不活化処理を行った製品への変更が望ましいこと、また前述の「テムセル®」の審査報告書によれば、その製造にはニュージーランド産の不活化済み FBS が使用されていることから、変更そのものは技術的に困難であるとは考えにくいこと、

2) 仮に不活化済み FBS への変更によって、当該再生医療等に使用される脂肪由来間葉性幹細胞の薬効に影響する可能性があると考えられる場合には、薬効に相関性が高い生物学的な活性を指標に、比較データを提出すべきである、と指摘した。

ただし、(1)の場合と同様に、申請者および製造を担当する（株）R-Japan により主張されているように、韓国及び米国における治験にて現行の米国産不活化無し FBS の使用が認められていること、またそれによりこれまでに問題が発生していないことも確かであり、これを理由に本申請を却下することも、患者の治療機会損失に繋がると考えられた。

従って、以上を総合的に勘案し、以下の方針及び方策を採用することを前提に、現行の包装形態での当該再生医療等の提供は最長 1 ヶ年と限定することで、本申請を了承することとした。また、当該指摘事項において、期限内にしかるべき説明が得られなかった場合は、

第2回 九州トリニティ特定認定再生医療等委員会 議事録

	<p>当該再生医療等の提供を継続することが適切でない旨の意見を述べることにした。ただし、以下の取組みを十分に実施し、他の代替案が得られない旨の説明を受けた場合は、この限りではなく、委員会にて継続の有無について検討を行うものとする。</p> <p style="padding-left: 2em;">具体的な方策とは、以下の通りである。</p> <p>1) 当面の対応：</p> <p style="padding-left: 2em;">生物由来原料として、不活化操作を行っていない FBS が使用されていることを別途の同意説明文書に記載・説明し、未知の感染症のリスクについて説明を行った上で患者並びに親族の同意を得ること。さらに本 FBS を用いて製造された治療用細胞の製造記録ならびに診療録は、紙媒体として少なくとも 30 年保管し、さらに患者の診療後経過についても、少なくとも 30 年フォローすること。</p> <p>2) 1 年の間に、製造機関 (R-Japan) が実施すべきこと：</p> <p style="padding-left: 2em;">少なくとも 2 種類以上の病原微生物不活化済み FBS 更に 2 種類以上の無血清培地等を標品として、薬効に相関性が高い生物学的な活性を指標に、現行の FBS との比較データを取得すること。不活化済み FBS あるいは無血清培地への変更が可能であると判断されたら、随時本委員会へ報告を行い、提供計画を修正すること。</p>
	<div style="width: 48%; border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;"> <p>【審議】</p> <p>本療法の提供について、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。また、重要な審議内容としての項にある通り、地方厚生局申請受理日より 1 年以内を期限として、指摘事項の対処方法について説明を求める。</p> </div> <div style="width: 48%; padding-left: 5px;"> <p>【判定】</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>ただし、指摘された文言の齟齬や誤字等を適切に修正すると共に、当該議事録【重要な審議内容として】の指摘事項の対処方法について、地方厚生局申請受理日より 1 年以内を期限として、説明を求めるものとする。</p> </div>
その他	<p>【次回開催】</p> <p>① 事務局より連絡</p>

第2回 九州トリニティ特定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。

2018年3月25日

九州トリニティ特定認定再生医療等委員会

委員長

 