

2023年度 第2回 特定認定再生医療等委員会 議事要旨

開催日時	2024年1月11日（木）16時00分～16時57分																																																																																																																										
開催場所	北海道札幌市北区北14条西5丁目 北海道大学病院 臨床研究棟1階 大会議室																																																																																																																										
出欠者	<p>【委員】（出欠欄：○出席 ×欠席）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 5%;">出欠</th> <th style="width: 20%;">氏名</th> <th style="width: 5%;">性別</th> <th style="width: 10%;">構成要件 ※1</th> <th style="width: 10%;">利害関係 ※2</th> <th style="width: 10%;">利害関係 ※3</th> <th style="width: 10%;">法人の 内外</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>委員長</td> <td>○</td> <td>安斉 俊久</td> <td>男</td> <td>③</td> <td>有</td> <td>有</td> <td>内</td> </tr> <tr> <td>副委員長</td> <td>○</td> <td>石井 哲也</td> <td>男</td> <td>⑥</td> <td>有</td> <td>無</td> <td>内</td> </tr> <tr> <td rowspan="13">委員</td> <td>×</td> <td>田中 伸哉</td> <td>男</td> <td>①</td> <td>有</td> <td>有</td> <td>内</td> </tr> <tr> <td>○</td> <td>川真田 伸</td> <td>男</td> <td>②</td> <td>無</td> <td>無</td> <td>外</td> </tr> <tr> <td>○</td> <td>大西 俊介</td> <td>男</td> <td>②</td> <td>有</td> <td>有</td> <td>内</td> </tr> <tr> <td>×</td> <td>川堀 真人</td> <td>男</td> <td>②</td> <td>有</td> <td>有</td> <td>内</td> </tr> <tr> <td>○</td> <td>須藤 英毅</td> <td>男</td> <td>③</td> <td>有</td> <td>有</td> <td>内</td> </tr> <tr> <td>○</td> <td>笠井 泰成</td> <td>男</td> <td>④</td> <td>有</td> <td>有</td> <td>内</td> </tr> <tr> <td>○</td> <td>岡崎 利彦</td> <td>男</td> <td>④</td> <td>無</td> <td>無</td> <td>外</td> </tr> <tr> <td>○</td> <td>石月 真樹</td> <td>男</td> <td>⑤</td> <td>無</td> <td>無</td> <td>外</td> </tr> <tr> <td>○</td> <td>松久 三四彦</td> <td>男</td> <td>⑤</td> <td>無</td> <td>無</td> <td>外</td> </tr> <tr> <td>×</td> <td>樋之津 史郎</td> <td>男</td> <td>⑦</td> <td>無</td> <td>無</td> <td>外</td> </tr> <tr> <td>×</td> <td>滝川 秀子</td> <td>女</td> <td>⑧</td> <td>無</td> <td>無</td> <td>外</td> </tr> <tr> <td>○</td> <td>近藤 由佳</td> <td>女</td> <td>⑧</td> <td>無</td> <td>無</td> <td>外</td> </tr> <tr> <td>○</td> <td>大島 寿美子</td> <td>女</td> <td>⑧</td> <td>無</td> <td>無</td> <td>外</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center; margin-top: 10px;">審議・採決に参加した委員の合計人数 11名（男：9名 女：2名）</p> <p>※1 構成要件 ①分子生物学、細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学又は病理学の専門家 ②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 ③臨床医（現に診療に従事している医師又は歯科医師） ④細胞培養加工に関する識見を有する者 ⑤医学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 ⑥生命倫理に関する識見を有する者 ⑦生物統計その他の臨床研究に関する識見を有する者 ⑧一般の立場を有する者 ※2 利害関係 委員会設置者との利害関係の有無 ※3 利害関係 医療機関との利害関係の有無</p>								出欠	氏名	性別	構成要件 ※1	利害関係 ※2	利害関係 ※3	法人の 内外	委員長	○	安斉 俊久	男	③	有	有	内	副委員長	○	石井 哲也	男	⑥	有	無	内	委員	×	田中 伸哉	男	①	有	有	内	○	川真田 伸	男	②	無	無	外	○	大西 俊介	男	②	有	有	内	×	川堀 真人	男	②	有	有	内	○	須藤 英毅	男	③	有	有	内	○	笠井 泰成	男	④	有	有	内	○	岡崎 利彦	男	④	無	無	外	○	石月 真樹	男	⑤	無	無	外	○	松久 三四彦	男	⑤	無	無	外	×	樋之津 史郎	男	⑦	無	無	外	×	滝川 秀子	女	⑧	無	無	外	○	近藤 由佳	女	⑧	無	無	外	○	大島 寿美子	女	⑧	無	無	外
	出欠	氏名	性別	構成要件 ※1	利害関係 ※2	利害関係 ※3	法人の 内外																																																																																																																				
委員長	○	安斉 俊久	男	③	有	有	内																																																																																																																				
副委員長	○	石井 哲也	男	⑥	有	無	内																																																																																																																				
委員	×	田中 伸哉	男	①	有	有	内																																																																																																																				
	○	川真田 伸	男	②	無	無	外																																																																																																																				
	○	大西 俊介	男	②	有	有	内																																																																																																																				
	×	川堀 真人	男	②	有	有	内																																																																																																																				
	○	須藤 英毅	男	③	有	有	内																																																																																																																				
	○	笠井 泰成	男	④	有	有	内																																																																																																																				
	○	岡崎 利彦	男	④	無	無	外																																																																																																																				
	○	石月 真樹	男	⑤	無	無	外																																																																																																																				
	○	松久 三四彦	男	⑤	無	無	外																																																																																																																				
	×	樋之津 史郎	男	⑦	無	無	外																																																																																																																				
	×	滝川 秀子	女	⑧	無	無	外																																																																																																																				
	○	近藤 由佳	女	⑧	無	無	外																																																																																																																				
	○	大島 寿美子	女	⑧	無	無	外																																																																																																																				

< 議 事 >

1. 開会の辞

2. 開催要件

内 容	委員長から、当委員会規程第10条第1項による開催要件の条件を満たしているため、成立の報告があった。 尚、本委員会はweb会議システム「webEX Meeting」を用いて開催され、委員会開催場所で出席した場合と遜色のないシステム環境であることが確認された。
資 料	資料1：式次第 資料2：議事成立要件 資料3：委員会規程 資料4：委員会実施細則

3. 審 議 1

当該提供計画受理日	2023年2月25日	受付番号	【再生 23-0001】
当該審査依頼書受理日	2023年3月20日	再生医療等の区分	第1種
審査の区分	新規申請（治療）		
再生医療等提供計画 提出機関	北海道大学大学院医学研究院 移植外科学分野		
再生医療等提供機関 代表管理者	国立大学法人北海道大学 北海道大学病院長 渥美達也		
再生医療等の名称	インスリン依存性糖尿病に対する同種膵島移植		
出席者	渡辺正明先生		
要旨と結果	<p>事務局から、膵島移植の提供計画に関する概要(以下を参照)を説明した。</p> <p>2023年度第1回特定認定再生医療等委員会で同意説明文書の記載を整備する指示により継続審議となった後、8月22日に簡便な審査にて承認された提出計画について、承認後に申請者より、製造工程で使用する酵素を変更するため、安全性に係る内容を修正したいとの申し出があり、また前回の審査に用いた提供基準チェックリストは最新版でなかったことから再審査を行うことを説明した。</p> <p>事務局から、技術専門員評価書(以下を参照)を説明した。</p>		

	<p>1. 川真田伸先生(国立大学法人神戸大学科学技術イノベーション研究科) 特に問題ないと考える。</p> <p>2. 岡崎利彦先生(大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター) 動物由来原料を使用していない製品として学会が推奨する方針に基づいた選択であり、特に問題ないと考える。</p> <p>3. 川堀真人先生(北海道大学大学院医学研究神経病態学分野 脳神経外科学教室) 本件で使用する酵素が2023年6月16日に日本膝・膝頭移植学会から推奨されているものであるならば、特に問題点はないと考える。</p> <p>事務局から技術専門員評価書について疑義事項が無い旨、笠井泰成委員は規程第10条4項3号の審査等業務の対象となる再生医療等に関する特定細胞加工物製造事業者となるため、審議不参加である旨の説明の後、研究責任者より本研究の概要について説明があった。</p> <p>構成要件③の委員1名より、酵素の変更についてGMPに則った安全性が確保されたクリニカルグレードのものか確認があった。</p> <p>質疑応答終了後、審議の結果、出席委員全員一致で適とすることを決定した。</p>
<p>資料</p>	<p>資料5：[再生023-0001] 審査資料、追加酵素に関する資料</p>

4. 審議 2 :

当該提供計画受理日	2023年9月25日	受付番号	【再生 23-0002】
当該審査依頼書受理日	2023年10月10日	再生医療等の区分	第2種
審査の区分	新規申請（研究）		
再生医療等提供計画提出機関	北海道大学病院 消化器内科		
再生医療等提供機関代表管理者	国立大学法人北海道大学 北海道大学病院長 渥美達也		
再生医療等の名称	自己脂肪由来間葉系幹細胞を用いた肝硬変に対する治療の安全性および有効性を検討する探索的臨床試験		
出席者	大西俊介先生		
要旨と結果	<p>事務局から、自己脂肪由来間葉系幹細胞を用いる第二種再生等提供計画の臨床研究に関する概要と技術専門員評価書(以下を参照)において 21 項目の疑義事項があった旨を説明した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 川真田伸先生(国立大学法人神戸大学科学技術イノベーション研究科) <ol style="list-style-type: none"> 1)使用機材、試薬等の情報と生物由来原材料対応の情報を記載願います。 2)メディネット社から日本バイオセラピー研究所)に業務の一部を再委託する際の、委託内容の記載をお願い致します 3)出荷後 48 時間以内の投与となっていますが、無菌検査はいつどのようにしますか？また投与後に陽性が判明した場合の対応はありますか？ 岡崎利彦先生(大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター) <ol style="list-style-type: none"> 1)特定細胞加工物の製造において、メディネット社から日本バイオセラピー研究所（再委託先）へ「業務の一部を再委託先に委託する」と製造委託契約書が定められているが、どの部分を委託するのかについての詳細な内容の記載が見られず、製造物の品質保証体制が確立されていないように見える。要説明。 2)再委託製造による製造物の「同等性」の担保が確立されていない。要対応。 3)生物由来原料を含有する試薬等の使用が明記されているが、その安全性に関する品質保証書等の提示や説明がなされていない。要対応。 4)使用する試薬等の製造先（メーカー等）が記載されていない。要対応。 5)最終特定細胞加工物の出荷判定試験に含まれる無菌試験法は判定に 10 日ほどかかるものであるが、どのようにして出荷時から投与時（標準書には、 		

出荷後 48 時間以内と定められている）までに判断できるのか？要説明。

3. 笠井泰成先生(北海道大学病院 臨床研究開発センター 細胞プロセッシングセンター)

1)衛生管理基準書（文書番号：BIJT-L2-03-001_04）3 頁、図 1．清浄度管理区域図について

細胞調製室の着衣室は清浄度を「グレード C」とされているが、着衣室は無菌操作等支援区域（グレード B）へ入室するために培養加工施設専用の滅菌された衣類を着用するエリアとなるため着衣室の清浄度を「グレード B」として維持管理すべきではないか。

参考までに「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」（平成 23 年 4 月 20 日、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課）の「6.1 構造設備の設計上の要点」の 26）にも同様の内容が記載されています。

2)衛生管理基準書（文書番号：BIJT-L2-03-001_04）7 頁、表 2．各部屋の環境設定値について

表 2 には各部屋の広さ（床面積）、換気回数（回/H）、給気風量（ m^3/H ）が示されている。この値から計算すると、細胞調製室 1、細胞調製室 4、調製室、検査室の天井までの高さは約 2.4～2.5m となるが、細胞調製室 2 と細胞調製室 3 の天井までの高さは 2.1m 程になる。この表の値に誤りはありませんか。

3)衛生管理基準書（文書番号：BIJT-L2-03-001_04）8 頁、5.2 環境微生物の測定について

表 3 に SCD 培地の検出対象微生物が示されているが、環境微生物の測定は「付着菌測定及び落下菌試験を実施する。」となっている。微生物モニタリングの基準としている「医薬品医療機器総合機構作成の『無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法』とは、第 17 改訂日本薬局方（JP17）の参考情報（2424～2429 頁）に記載されていた「無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法」の内容を示すものと思うが、JP17 の参考情報では静置した培地の表面に落下しなかった微生物を検出できないことから、落下菌試験よりも浮遊菌試験を推奨している。貴施設では何故「落下菌試験」を採用されているのかご説明を頂きたい。

また、付着菌試験や落下菌試験の測定ポイント数または測定場所などの具体的な指図が、この「衛生管理基準書（文書番号：BIJT-L2-03-001_04）」には記載されていません。適切な環境評価が定期的に行われているかを確認するため、具体的な指図が明記されている衛生管理手順書など該当する文書をご提出頂きたい。

4)製造管理基準書（文書番号：BIJT-L2-01-001_05）7頁、表3.無菌等操作等支援区域の設置機器について

細胞調製室1,2,4には、それぞれ安全キャビネットが3台ずつ設置されているが、同じ細胞調製室内で複数の Lot あるいは異なる細胞加工物等の加工や調整が別々の安全キャビネットを用いて同時刻に行われる場合があるのか。その場合、クロスコンタミネーション等を防止するための手順やチェンジオーバーに関する手順を定めていますか。該当する文書をご提出頂きたい。

5)特定細胞加工物の衛生管理基準書（文書番号：P000-S-HY001）について

提出頂いた衛生管理基準書には施設内の平面図が記載されておらず、各エリアの位置関係やゾーニング、室圧管理、作業者の入退室、物品の搬入出、環境モニタリング等について確認したい。以下の関連する文書をご提出頂きたい。

- ①「特定細胞加工物の衛生管理手順書」（文書番号：P000-P-HY012）
- ②「特定細胞加工物の入退室管理手順書」（文書番号：P000-P-HY002）
- ③「特定細胞加工物の更衣着管理手順書」（文書番号：P000-P-HY004）
- ④「特定細胞加工物の更衣手順書(細胞培養加工ユニット B,C)」（文書番号：P000-P-HY024）
- ⑤「特定細胞加工物の試薬・資材・材料等搬入・搬出手順書」（文書番号：P000-P-HY006）
- ⑥「特定細胞加工物の品質試験用検体搬入・搬出手順書」（文書番号：P000-P-HY013）
- ⑦「特定細胞加工物の定期環境モニタリング手順書」（文書番号：P000-P-HY005）

6)再生医療等提供計画（研究）について

特定細胞培養加工物製造業者の名称として「株式会社メディネット」と「株式会社日本バイオセラピー研究所」の2施設が記載されていますが、それぞれの施設をどの様に使い分けているのか。また、双方の細胞培養加工施設で調整された特定細胞加工物の特性や品質が同等であることをどの様にして評価されているのか。更に、品質試験においても各施設で別々に実施されているのか。その場合、検査値の同等性をどの様に評価されているのか。

7)特定細胞加工物標準書（文書番号：P004-M-MC001）について

この標準書には、原料となる自己脂肪組織の採取、原料の梱包、原料の保管・輸送に関する詳細な内容が記載されていない。原料が無菌的にかつ適切に採取され、梱包（「輸送中の破損等による感染のリスクを配慮した梱包」と

は具体的にどのような器材か)、保管、輸送の手順が記載された文書をご提出頂きたい。

8)特定細胞加工物標準書（文書番号：P004-M-MC001）について

原料受入検査では、輸送条件確認・目視検査・HIV とされているが、HIV 以外の微生物およびウイルスに関する項目を省略している理由をご説明頂きたい。自家移植の場合であっても原料となる細胞や組織に病原微生物の混入があれば、それは細胞調製施設の汚染や作業員への感染等のリスクになると考えるが如何か。

9)特定細胞加工物標準書（文書番号：P004-M-MC001）について

最終特定細胞加工物試験で、エンドトキシン試験の判定基準を「7.5 EU/ml 未満」とされているが、この値は患者体重を 60kg 以上として算出されたのでしょうか。もう少し判定基準を低く設定しては如何か。

10)特定細胞加工物標準書（文書番号：P004-M-MC001）について

特定細胞加工物への表示事項で、製造日は「YYYY.MM.DD」とされているが、有効期限は「製造後 48 時間以内」とされているので、製造日を製造日時として「YYYY.MM.DD、HH 時」とするか、有効期限に「製造後 48 時間以内」ではなく、時間を含む具体的な日時を明記しては如何か。

4. 川堀真人先生(北海道大学大学院医学研究院 神経病態学分野 脳神経外科学教室)

1)HBV, HCV のキャリアが入ってきますが、細胞投与によってウイルス活性化による新規肝がん出現のリスクはございますか？

2)新潟大学や自由診療で行われている脂肪由来 MSC の静脈内投与との相違点はどこになりますか？

3)細胞の生存率は出荷先のメディネット社のものが最終になりますか？

事務局から技術専門員評価書について研究者から回答が得られている旨、大西俊介委員は本研究の研究責任者となるため審議不参加となる旨を説明の後、研究責任者より本研究の概要について説明があった。

構成要件⑥の委員 1 名より、自己脂肪組織由来の間葉系幹細胞を人に投与する臨床研究や医療がある中、今回、プライマリエンドポイントが安全性と説明されたが、再生医療等安全確保法の中で認められている再生医療として、肝障害

	<p>の治療を提供している医療機関がある状況の中で、あえて臨床研究として立案された理由について質問があった。</p> <p>構成要件⑥の委員 1 名より、同じ幹細胞を投与している医療が存在する中で、わざわざ安全性を患者さんに協力を得て確認しなくても、研究の目的は、安全性ではなく有効性をメインにした研究にすべきではないかとの指摘があった。</p> <p>構成要件③の委員 1 名より、濃度、投与量の設定について質問があった。</p> <p>構成要件③の委員 1 名より、マウスの試験で性差、オスとメスで反応性が異なるデータであったが、患者さんに投与する際には性別を問わない部分について質問があった。</p> <p>構成要件⑧の委員 1 名より、同意説明文書について質問や意見があった。この治療法の効果、ほかの選択肢と比べて、この試験に参加するメリット、研究計画書での記載に合わせ、本研究の侵襲性について同意説明文書へ追加記載の指示があった。</p> <p>構成要件⑧の委員 1 名より、患者さんに健康被害が発生した時に、補償されない費用負担があること、負担軽減費の合計を同意説明文書に明確に記載する指示があった。</p> <p>構成要件⑥の委員 1 名より、肝障害の再生医療を提供している医療機関の患者説明文書に重要な副作用として、過去に静脈投与後の死亡例がある旨の記載がされていることも鑑み、研究にかかる同意説明文書には記載すべきであるとの指示があった。</p> <p>構成要件④の委員 1 名より、細胞培養加工施設の運用について手順書の記載内容を見直す指示があった。</p> <p>質疑応答終了後、審議の結果、出席委員全員一致で継続審議とすることを決定した。</p>
<p>資料</p>	<p>資料 6 : [再生 023-0002] 審査資料</p>

5. 閉会の辞

以上