

## 医療法人社団優恵会特定認定再生医療等委員会 議事録

### 1. 開催日時・場所

日時：2024年7月19日（金） 19:00～19:20

場所：東京都品川区西五反田 4-31-17 MYビル 4F 医療法人社団優恵会及びWeb

### 2. 出席者

氏名	特定再生医療認定委員会の場合	第三種再生医療等提供計画のみに係る審査等業務を行う場合	男女	出欠席
井上 肇	②再生医療等	a-1. 医学・医療1	男	×
寺村 岳士	②再生医療等	a-1. 医学・医療1	男	○
村上 富美子	③臨床医	a-2. 医学・医療2	女	○
廣瀬 嘉恵	③臨床医	a-2. 医学・医療2	女	×
市橋 正光	③臨床医	a-2. 医学・医療2	男	×
矢澤 華子	①分子生物学等	a-2. 医学・医療2	女	○
藤田 千春	④細胞培養加工	c. 一般	女	×
土橋 泉	④細胞培養加工	c. 一般	女	○
井花 久守	⑤法律	b. 法律・生命倫理	男	○
相羽 利昭	⑥生命倫理	b. 法律・生命倫理	男	○
井上 永介	⑦生物統計等	c. 一般	男	○
山崎 美千子	⑧一般	c. 一般	女	○

※ 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を充足している

医療法人社団敬寿会 前橋城南病院

関口秀文氏（医師）、上間貴子氏（医師）、柏木秀幸氏（医師）、大山孝志氏（事務）

### 3. 技術専門員

市橋 正光

### 4. 再生医療等提供計画を提出した医療機関の名称・管理者

医療法人社団敬寿会 前橋城南病院

上間 貴子

5. 再生医療等の名称

自己脂肪由来間葉系幹細胞を用いた動脈硬化症に対する治療

6. 提供計画の受領日

2024年6月20日

7. 審議内容

寺村 : 医療法人社団敬寿会前橋城南病院より第2種再生医療新規申請、自己脂肪由来間葉系幹細胞を用いた動脈硬化症に対する治療です。対象疾患、適用・除外基準、投与方法と細胞、処置後の管理や評価方法についてご説明をお願いいたします。

上間 : 適用疾患は動脈硬化症で、適用対象となる患者さんは、標準治療を行っても動脈硬化症のリスクを有する方、動脈硬化症で Fontaine 分類 II 度以上の方、形態学的検査で、エコーにてプラークが 1.1 mm 以上、CT 検査にて血管内に石灰化を有する方です。血管機能検査では、ABI で 0.9 以下を対象とし、ウシ・ブタに対するアレルギーがない方となります。再生医療等に用いる細胞は、自己脂肪組織由来間葉系幹細胞で、原料となる細胞の採取の方法は脂肪吸引になります。投与方法は、細胞の解凍装置または温浴を至適温度に設定し、急速解凍した ADSC を生理食塩水等で希釈して遠心チューブに分取します。遠心分離を行い上清を除去したのち生理食塩水または輸液を添加し穏やかに懸濁します。点滴容器へ充填後は室温で保管し、3 時間以内に投与を行う予定としております。輸血フィルターを装着した点滴セットを用いて 90 分を目安に静脈内点滴を行います。評価の方法に関しては、投与後 2 週間から 1 ヶ月後に来院いただき、主に採血、採尿、心電図、ABI、頸動脈エコー等で動脈硬化の評価をしていきます。

寺村 : アーツ銀座クリニック市橋院長より技術専門員評価書をいただいております。注意すべき点として以下が挙げられております。「ADSC の全身投与による再生医療は、内科系疾患に対して既にいくつかの医療機関で実施されているが、過去に因果関係不明ながら国内で死亡例もあり、その投与においては慎重である必要がある。特にこのリスクは ADSC の投与時の生存率に影響されると考えられ、生存率の悪い、すなわち品質の悪い製品は肺梗塞の大きなリスクになる。したがって、投与時に規格に相当する品質が保持されている客観的根拠が必要になる。患者選択と有効性評価については、適格基準に該当する場合でも、患者さんの生活環境を聴取の上、日常生活の改善指導を行うこと、動脈硬化症の評価は、何らかの客観指標を取れる有効性評価項目を導入すること。組織採取から治療においては、現在針生検、生検パンチ程度で採取できるようなわずかな脂肪組織で培養は可能になっているため適宜選択すること、投与に際しては、輸血用点滴キットを用いて ADSC の凝集塊除去を必ず行い、点滴速度は 4mL/分前後として、1 分あたり 6mL を超えることがないように注意すること。投与中は酸素飽和度を定期的に測定し、患者の問診を行い、胸内違和感等がないことを観察すること。投与頻度・回数は患者の状態によって実施される先生方の裁量に委ねられるが、頻回の投与に際しては投与前に心機能・肺機能・凝固系・線溶系検査を実施し異常がないことを確認すること。」以上の市橋院長によるご指摘点については、事前に対応済との回答を頂いております。また勧奨事項として「医療機関への細胞の搬入後は、速やかに ADSC 注射液が均等に懸濁されていること、沈殿を認めても軽い転倒混和で速やかに均等に分散されること、凝集塊ができていないことを確認すること。投与中、点滴ルート内に細胞沈殿が起こっていないことを必ず確認すること。ADSC 点滴中に一過性の視力障害等の有害事象が報告されているため、投与に際しては細胞加工施設との情報共有を密に行い、慎重に投与すること」とコメントいただいております。

- 上間 : 勸奨事項について沈殿のレベルというものがどのぐらいが許容なのか、もう少し細かく教えていただけたらと思います。例えば、光に合わせて懸濁をしていたとして凝集が何ミリぐらいなければ大丈夫といった判断基準はありますか。
- 井上肇 : 沈殿が起きるような状況になるというのは、細胞が投与の段階で一定程度死細胞になっているケースです。一見してわかりますので心配いただくなくても良いと思います。以前某細胞加工施設から出荷された凍結脂肪組織幹細胞を解凍して点滴した際に、その後に有害事象としての視力障害が数例に認められたという事例がありました。いずれも、同一施設で起きた複数例の事象と拝聴しております。この有害事象の因果関係として、凍結細胞保管のために使った試薬 DMSO がおそらく問題になっているのではないかとというような議論に終始はしていますが、DMSO という凍結補助剤に関しては、PMDA で認証を受けている骨髄幹細胞を用いた GVHD に対する治療薬であるテムセルという薬が、その細胞の出荷時に凍結で配送されるわけですが、その段階で 10% 程度の DMSO を凍結補助剤として用いて細胞が維持されており、それを 10 mL 程度の濃度に希釈して直接投与するという、ほぼボーラスに投与するということが許可を得られています。今回問題になった視力障害に関わる事案に関しては、凍結細胞を約 100 mL 程度の生理食塩水の中に希釈をする形で投与されているということですから、0.1% を下回る程度の DMSO の濃度のものが、総量として 1 mL ~ 2 mL 程度投与されている計算になります。投与量は非常に少ないので、その有害事象に対して DMSO が因果関係に関わるのかというのは、私としては少し疑問を持っております。今回 ADSC を払い出す際の凍結保管に関しては DMSO を使う場合と、DMSO 以外の日本薬局方でも既に承認されているプロピレングリコールを使った凍結保護成分による凍結細胞の払い出しの両方ともできる状況ではあります。この段階で DMSO で凍結した細胞を仮に使うことがあったとしても、その希釈量・輸液の量を増やして希釈することによって投与濃度が減るので、それに対する有害事象を回避できると考えています。むしろ凍結した細胞をいかに希釈して投与するかという医療機関側での配慮がある程度重要になってくるとは思っています。多少多めの輸液で点滴をしていただければこの問題が回避できると判断しています。
- 寺村 : DMSO は細胞製剤に多く使われておりますので、特段重篤な影響があるというように考えることはないと思いますが、再生医療の因果関係が不明な事故は常に起こりうるかと考えて頂き、その備えと徹底した患者様への説明をお願いします。また、除外基準に 20 歳未満の未成年とあります。20 歳未満とされるか、未成年とされるかのどちらかと思っておりますので、ご修正をお願いします。
- 上間 : 了解いたしました。
- 寺村 : 実際に提供される先生方は全身管理、血液細胞投与に準ずる細胞の投与について全く問題ないかと思われませんが、今回登録の先生方皆様、再生医療そのものについてはご経験がないとのことですので、脂肪組織由来幹細胞の特性、品質・機能、投与方法、移植する場合の特有・固有のリスクあるいは利益について深くご理解いただいた上で、治療に当たっていただく必要がございます。初めて再生医療を実施される場合には、何らかの適切な研修を受けていただくことが必須の条件となり、場合によっては技術研修も必要とされる場合がございます。教育研修計画や実地的な研修の可否についてご記載いただければと思います。
- 上間 : 再生医療に関連する講習会等の参加は予定しており、現在手続き中です。
- 寺村 : 前後するといけませんので、研修を受けた後に実施いただく必要があります。参加記録等もお取り下さい。静脈からの細胞投与については複数の先生で実施されますので、医療機関として最も安全な方法を統一して実施いただく必要がありますので、方法等を文書化し添付資料として提出いただくのが安全かと思っております。
- 上間 : 了解いたしました。

寺村 : 井上先生、何か追加でございますか。

井上肇 : 私自身、動脈硬化のことはあまり詳しくありませんが、粥状硬化がほとんどの方の動脈硬化症が主体だと思いますが、この幹細胞医療のときにターゲットとなるのは粥状硬化部分であろうと判断します。しかしこの選択基準でいくと、石灰化に伴う動脈硬化も範囲に入るのかなと素人ながら思います。粥状硬化と明記せずに動脈硬化としておいたほうが提供計画としては理解しやすいかなと思います。その点いかがでしょうか。

上間 : CTで粥状硬化を評価するのがなかなか難しいというところで、CTを想定しての石灰化というところだったのですが、逆にエコーで見るのであれば、粥状硬化をターゲットにしていこうかと思えます。

井上肇 : 検査項目の問題ではなく診断基準において誤解を招くかなと思えました。

上間 : その文言は外したいと思えます。

寺村 : 相羽先生、何か同意説明文書でお気づきの点はございませんか。

相羽 : 同意説明文のタイトルですが、同意書まで書かれていますので、説明と同意書という表記の方がよろしいと思えます。

上間 : わかりました。

相羽 : 「1.はじめに」の最後の段落に、もしも患者様ご本人に意識障害などがあり内容を十分に理解いただけない場合は、ご家族又は代諾者によってこの治療を推進する、という解釈ができます。意思決定能力がない患者さんに対して説明をしてもインフォームドコンセントになりません。動脈硬化等で脳梗塞をきたし、機能がある方を対象とするということであるならば、確かにこれは考えられる内容でもあります。その方に説明して同意を得て何百万円という高額な医療をするということについては、倫理的に大きな問題があると思われまので、この一文は削除していただいた方がよいかと思えます。あくまでも患者本人に説明をして、患者本人が納得をして同意するということを基本としていただきたいと思います。また、説明同意書はできる限り柔らかい文章を入れていただきたいと思います。生検針や生検トレパンという文言がありますが、例えば組織を取るための針、などという表現にしていただきたいと思います。次の段落に、脂肪組織由来間葉系幹細胞は患者さんご自身の脂肪から作っていますので、自己細胞です、とあり次の文章が始まりますが、主語述語が分かりにくいので作っています、で切り「自己細胞です」を削除した方が分かりやすいと思えます。

上間 : わかりました。

相羽 : 6. 同意の取り消しの自由、の最後に試料は廃棄しますとの記載を、試料は個人が特定できないようにして廃棄します、にご修正いただきたいと思います。

寺村 : 同意説明文書の修正、教育研修計画について具体的に記載いただき、研修と実施が前後しないように、お願いします。井上先生からご説明がありましたが、DMSOをはじめ細胞の凝集等潜在的なリスク等について改めて打ち合わせを行い、患者さんにご説明する際に双方納得した形で実施いただければと思います。また複数名のドクターが投与される可能性があるということですので、手技が統一されるようガイドラインを文書化し、こちらを同時に提出いただければと思います。

上間 : 教育研修計画は、研修後に厚生局に書類を提出する、あるいは開始日程を明記すれば、書類の提出を開始してもよろしいでしょうか。

寺村 : 一般的には研修を受けたことを医師の略歴に記載いただき、適正が問題なくあるということを証明いただく必要があります。日付が決まっているようでしたら、そちらを記載いただく、未確定でしたら研修後実施するという形の記載でもおそらく問題ないかとは思われます。重要なのは研修を受けた記録をお取りいただき、何らかの時に提出いただきたいと思います。以上の点ご修正いただくことを前提といたしまして、適正という判断ができればと思います。

※井上委員は利益相反により委員会出席、ならびに議決権は認められていないが、委員会の求めにより、再生医療の専門家の立場で出席した。

8. 結論

承認 8名

否認 0名

委員会として、申請書類及び修正された書類を出席委員が確認し、適切と決した。