

安全未来特定認定再生医療等委員会

議事録要旨

第 250 回 1 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 井上 陽

安全未来特定認定再生医療等委員会議事録要旨

第 250 回 第 1 部

2024 年 9 月 20 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・神経難病治療クリニック

- ①「樹状細胞がん抗原ペプチドワクチン療法（DC ワクチン療法）」
- ②「がん性腹膜炎に対する腫瘍浸潤 T リンパ球療法（腹水 TIL 療法）」
- ③「高活性化 NK 細胞療法（NK 療法）」
- ④「CD3-活性化自己リンパ球療法（CAT 療法）」
- ⑤「 $\gamma \delta$ （ガンマ・デルタ）T 細胞療法」

審査

第1 審議対象及び審議出席者

1 日時場所

日 時：2024 年 9 月 19 日（木曜日）第 1 部 18：30～20：10
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：委員については後記参照

申請者：管理者 大西 秀哉

申請施設からの参加者：【大阪医誠会がん・神経難病治療クリニック】

(Zoom にて参加) 院長 大西 秀哉

課長 比嘉 淳

陪席者：(事務局) 坂口 雄治、細川 美香

3 技術専門員 角田 卓也 先生 (Zoom にて参加)

昭和大学医学部 内科学講座 腫瘍内科学部門 主任教授

4 配付資料

資料受領日時 2024年8月26日

- ・ 再生医療等提供計画書（様式第1）
「審査項目：① 樹状細胞がん抗原ペプチドワクチン療法（DC ワクチン療法）
② がん性腹膜炎に対する腫瘍浸潤 T リンパ球療法（腹水 TIL 療法）
③ 高活性化 NK 細胞療法（NK 療法）
④ CD3-活性化自己リンパ球療法（CAT 療法）
⑤ $\gamma\delta$ （ガンマ・デルタ）T 細胞療法」
- ・ 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）
- ・ 再生医療等提供計画事項変更届書：様式第2
- ・ 技術専門員による評価書
- ・ 評価書に対する施設からの回答書
- ・ 前の委員会で初回審査を受けた時の議事録

第2 審議進行の確認

1 認定再生医療等委員会（3種）の出席者による成立要件充足

以下の1～4が各1名以上出席し、計5名以上であることが成立要件 ただし1に掲げる者が医師又は歯科医師である場合にあっては、2を兼ねることができる。	氏名	性別（各1名以上）	申請者と利害関係無が過半数	設置者と利害関係無が2名以上
1 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	内田 直樹 小笠原 徹 山下 晶子	男 男 女	無 無 無	無 無 無
2 医師又は歯科医師	辻 晋作	男	無	無
3 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又は生命倫理に関する識見を有する者その他の人文・社会科学の有識者	井上 陽	男	無	有
4 一般の立場の者	中村 弥生	女	無	無

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 井上委員が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

事務局	今回の5提供計画は、もともと他の委員会での審査を経て厚労省に受理され治療をされていますが、その委員会が廃止されるため、今回安全未来委員会に審査を申し込まれました。 近畿厚生局は「委員会の変更」という変更審査でよいと言っているようですが、安全未来委員会としては提供計画を全て審査した上で決議する必要があると考えておりますため、審査自体は初回審査の流れで進めさせていただきます
辻 比嘉	細胞加工物は院内の細胞培養加工施設で製造しますか はい
辻	届出施設でこれだけ多くのものを培養しようとしているにもかかわらず、「衛生管理基準書」などを見ると、培養室の構造が書かれていませんので、書いて提出してください。いくつもの細胞加工物を作ってい

る場合は、どうやって間違えないように作っているのかをきちんと見なければいけません。許可施設であればPMDAがそれをしますが、届出施設だとそれがないので、この「衛生管理基準書」では不十分だと思います

比嘉

はい

辻

「衛生管理基準書」に関しては、表紙の承認者と書かれている承認者が異なっていますので、その部分の統一をお願いします

比嘉

はい

辻

DC ワクチン療法「特定細胞加工物標準書」の原料受け入れ検査の試験項目と判定基準に細胞生存率 70%という記載がありますが、これは何の細胞生存率ですか

比嘉

最終的にできあがった製品の細胞生存率です

辻

そうであれば、間違いだと思います。また、最終特定細胞加工物の試験の判定基準に“規格通りであること”と書いてありますが、その規格がどこにも書かれていません。規格と衛生管理に関してはきちんと決めておかなければいけません

比嘉

はい

辻

最終特定細胞加工物は、どのような状態ですか。細胞加工施設から先生側に出すときに、冷蔵物で出しますか、凍結保存で出しますか

比嘉

培養液を生理食塩水で洗浄して、シリンジに充填された状態です

辻

凍結保存したものを患者さんが来る時に解凍をして、洗ってシリンジに入れるということですか

比嘉

はい

辻

シリンジに入れた時点が製造完了ということですか。それで、保管が4°Cなんですね

比嘉

はい

辻

腹水 TIL 療法の最終特定細胞加工物は、どのような状態ですか

比嘉

100 ccの点滴バッグに洗浄された状態で充填します

辻

凍結して、患者さんが来る日に解凍して、洗って100 ccに充填するということですか

比嘉

腹水は、2～3週間後に投与予定とし、その日に合わせて細胞を増殖し培養液を洗浄し充填して、凍結保存することなく投与します

辻

インキュベートしておいて、その日に合わせて特定細胞加工物を作って、20～24°Cの温度帯管理されているものに入れておくということですか

比嘉

製造後1～6時間以内にクリーンルームのパスボックスに常温に入れておきます

辻 パスボックスは、20～24℃に厳密に管理されていないはずなので、それはだめです

比嘉 温度計を付けて部屋の温度管理をしています。記録も取っています

辻 パスボックスの中の記録があるということですか

比嘉 パスボックス外です

辻 特定細胞加工物が接している部分のところがないと、書類に書いてあることとずれてしまいます。保管条件を 20～24℃とするならば、それが証明できなければいけません。同じように、最終特定細胞加工物の条件や受け入れ試験についても、規格が何も書かれていないので、何も書かれていない「標準書」になってしまっています。特定細胞加工物に関しては、「標準書」はものすごく大切なものです。「製造管理基準書」、「品質管理基準書」、「衛生管理基準書」に関しても、もう一度きちんと見直していただいた方がいいと思います

比嘉 はい

角田 実施体制についてですが、文書からは大西先生が専任だと読み取れず、全員非常勤だと思っていましたので心配でしたが、回答書では大西先生が常勤医で責任をもって携わるということでしたので、安心しました。我々は、提出された審査書類を審査しますので、そのあたりが読み取れるようにきちんと書いてほしいと思います

角田 5件の提供計画が出ていますが、これらの治療を分けずに実施するように読み取れます。一緒に治療すると、有害事象が起きた時に、どの治療が原因なのか評価できなくなる可能性があります。例えば、 $\gamma\delta$ T細胞がある程度安全で有効性があると評価してから、TIL療法をする、CAT療法をするというように、それぞれの計画が別々であるということが文書からは読み取れませんでしたので、その部分についてご説明ください

大西 治療としては、完全に別々に分けてやっている状況です

角田 樹状細胞を分ける時に、1個は樹状細胞で1個は樹状細胞ではないものをラックにして打ちますというふうにも読めますがそういうことはされませんか

比嘉 培養としては、樹状細胞の場合は、単球を浮遊細胞と接着細胞に分けて、リンパ球に関しては、T細胞でしたらCD3抗体をコーティングしたフラスコで培養すると、最終的にT細胞が増えて、CD8が増殖されます。樹状細胞に関しても表面マーカーでどれだけ成熟化したかすべて調べて投与しています

角田 それはだめです。プロトコルは別々なので、同時に投与すると違うプロトコルを一緒にやることになりますので、それはやってはいけないと思

います。何か起きた時、樹状細胞によって起きた合併症なのか、あるいは、効果なのか何が原因なのか区別できなくなってしまう。同時に投与するという事なら、同時に投与するプロトコルに書き直してもらわなければいけません。今回5つ申請されている提供計画は、それぞれ独立したものなので、それぞれのプロトコルで評価するべきだと思います。

前回の議事録を読むと、その部分が議論されていなくて、相乗効果を認めているという部分がありました。我々の委員会では、そのまま右から左に承認するというのは違うのではないかとということで、今回は初回審査として審議させていただいています。一つの計画をやって、うまくいかなかったから、別の計画をやるのはいいと思いますが、同時にいくつかの提供計画を実施するのなら、そのプロトコルに変えて出してほしいと思います

大西 実際は先生の言われたとおり、やっていますが、文言が不十分だったかもしれません。

角田 安全性から見て、どの細胞が悪かったのかわからないので、一つ一つ分けてやるべきだというのが私の考えです

比嘉 一緒くたにしなないというのは、樹状細胞を受ける患者さんは、樹状細胞だけで T 細胞や NK 細胞は打たずに、患者さんの治療結果と安全性がとれた記載が必要だという意味合いですか

角田 みなさんが何をやりたいのかをはっきり示してほしいのです。樹状細胞に T リンパ球細胞を入れた方がいいということであれば、そのようにはっきり書けばいいと思います。今回、五つの独立した計画を出されていますが、二つの方法を一緒にやりたいのであれば、そういう計画を提出されてはどうですか。両方やるプロトコルを出したらいいと思うんです。あいまいなプロトコルだと安全性をみるとき、患者さんの不利益になると思いますので、それは容認できません。前回の議事録を見ると、そこが議論されていなくて、効果の面だけが取り上げられていました。二つの方法をやってだめなのではなくて、併用するという事であれば、そういうプロトコルを出してほしいということです

井上 一つの提供計画を審査させていただくときに、一つの疾患に対してその治療だけしかしないということはあまりないのではないかと思います。他の治療と併用していつて何か効果が出るということは想定していたと思いますが、今回、全部提供計画として審査しなければいけなくて、その組み合わせなので、ちょっとナーバスになる必要があるとは思いますが。特に、有害事象が起こったときに、因果関係がどこからきているのかわからないということが危惧されます。実際に以前、他の委員会で

すが、いろいろな治療をやっている施設で患者さんの気分が悪くなったけれども、どこで気分が悪くなったのかまったくわからないということがあったようです。そうすると、角田先生の懸念事項がわかるような気がします。今回一つ一つ審査して行って、ある程度併用が認められるのか、実際に現場で併用しているのかどうかわかりませんので、その点をお聞きしたいのですが、通常別々に行っていくものですか、併用することも多いですか。多いのであれば、先生がおっしゃるように併用することを書いていただければいいと思います

角田 現場では、併用する方がいいと思っています。そうであれば、そういう申請書を出してください。例えば、五つ書いて、五つのうちの二つ、三つを併用するプロトコルを書けるわけじゃないですか。1個1個出して、いいと思うから併用するというのは、我々の審査からは外れていると思います

井上 提供計画が独立しているもので、独立しているものを現場の裁量で併用するのはいかがなものかということですね

角田 併用するというプロトコルが出たら、今度はどちらの細胞の効果なのか評価できるのかということを議論にあげられるわけです。前回の委員会で承認されて、いいと思うから併用するというのはやってはいけないと思います

内田 患者さんの同意と費用の面から考えて、患者さんが樹状細胞の治療に同意をして、その費用を払っているということであれば、独立した治療としてやるべきだと思います。角田先生、その点についてどう思われますか

角田 私もそう思います。たまたまリンパ球が活性化できたから、別の治療の費用も払うというのはちょっと違うんじゃないかと思います

内田 患者さんが同意しているのは、その1本の治療に対してなので、独立した1本1本の治療という建て付けにするべきだと思います

角田 今回の申請だと、我々はそういう審議をするし、そういう考えでいかにざるを得ないです。併用することであれば、そういう計画書を出してもらえば、我々はそれを審議します。なし崩し的になんでもかんでも併用するのはちょっと違うのかなと思います

比嘉 進め方に対するご理解に誤解があると思います。例えば、樹状細胞の治療をする際に、Tリンパ球が活性化したからこっちをやりますというような進め方はしません。大西先生が患者さんに対して、樹状細胞はこういう効果、T細胞はこういう効果、NK細胞はこういう効果というしかるべき説明をした後に、どういう治療をしていくかということをお患者さんと相談して決めます。樹状細胞とT細胞の組み合わせがいいという

ことになれば、それぞれの同意書をもって患者さんの同意を得るということになります。樹状細胞だけでやって、たまたま T 細胞が活性化したから打つということではなく、最初に決めたものの費用をいただき、決めたものだけを打ちます

角田 そういうことが申請書には一言も書かれていません。併用するということがあれば、そういう計画書にしてほしいです。1年後の定期報告の時に、同じ症例の人が樹状細胞やリンパ球をやりましたという報告がくると、ぐちゃぐちゃになってわからなくなってしまうことが予想されます。もともと併用するというプロトコルができていたら、納得できるじゃないですか。以前、別施設でいつの間にか併用していたという報告があり、どうやって安全性を担保するのか危機感を覚えたことがあります。併用するということがあれば、初めからそのように書かれたものを出してほしいのです。今回出された申請書からは併用することは読み取れません。計画書には書いていなくて、IC にだけ書いてあるのはだめです

大西 はい、わかりました。私たちが治療しているのは、進行している患者さんがほとんどなので、併用することが多いです。申請書もわかりやすく併用するプロトコルで出させていただきます

角田 再度出していただいたものに対して、ロジックがあるかどうかという視点から、評価する時に何かサイエンスがあるのかといった審議はできると思います。患者さんが困っているからいっぱい打てばいいというような進め方は乱暴だと思います

この治療はエビデンスがないことをきちんと書き込んだのはいいと思います。患者さんに何かいいことをやってあげたいという気持ちはわかりますが、第三者を入れてしっかり守ることが我々委員会の役目だと思っています。そして、それが逆に先生方を守ることもなるし、患者さんからも変なクレームがつかないようになるということをご理解いただけたらと思います

辻 がんと言うと広いと思いますが、対象にするのはどこのがんでもいいのでしょうか

大西 はい、固形がんであれば適応になります

辻 固形がんであれば、どこの部位でも適応になるんですか。どこのがんでも先生が患者さんにインフォームする時に、この治療に対するエビデンスがあるということですか

大西 エビデンスというか、固形がんであれば、ほとんどのがん種で免疫療法の治療症例はあると思います

辻 患者さんが自分のがんはこうなんだけど、この治療は効きますかと聞いて

た時に、固形がんだったら何でも効きますと言うほど、そこまでオールマイティーではないんじゃないかと思っています。一臨床医として、そのへんはミスリードしないようにしていただいた方がいいのかなという気はします

大西 何でも効くということは絶対には言えませんが、適応にはなるということですよ

山下 私たちは治療した時に、それが効果があったかどうかということに対する統計的な判断を1年後に行いたいと思っています。その場合、いろいろな組み合わせで治療をする、いろんな腫瘍マーカーで最終的に治療が進んだかどうかを判断することになります。それぞれのがんに合わせた腫瘍マーカーで判断していくということではよろしいでしょうか。そうすると、1年後の報告の時には、ものすごい数の組み合わせの報告が上がってくるというふうに考えてよろしいでしょうか

大西 評価のしかたは、腫瘍マーカーがいちばん鋭敏なものでみる人が多いと思いますが、CTの画像で評価することもあると思います。免疫療法を単独でやっている人もいますが、化学療法と併用している人も多いですし、ベースラインがばらばらですので、一律にひっくるめて同じように評価するのは非常に難しいです。評価法としてはその人に合ったいちばん鋭敏なマーカーで評価します

山下 この場合、がんの種類によって、1か月後に評価する、3か月後に評価するといったように時期的なものも患者さんに合わせてそれぞれ違うものだと理解していてよろしいでしょうか。時期も評価法も治療の組み合わせも違うということですね

大西 はい、そうです

井上 気をつけていただきたいのが、評価書への回答書4に“本免疫療法は厚生労働省の第3種再生医療等として申請し認可されております”と書かれているところです。最近、厚生労働省のお墨付きみたいな宣伝が問題となっています。行政法上の用語では、申請して認可していることは間違いがないので、認可は別にかまわないと思います。ただ、似た言葉で“許可”という言葉を使ってしまうと、明らかに間違いになってしまいます。“申請し認可”という言葉を変えないようにお願いします

比嘉 我々は、特に“認可”という言葉にこだわりはありませんので、“届出して受理された”に修正します

山下 夜間や休祭日などの連絡先は、080…の番号にかければつながるということですが、初期対応する“営業担当”をどのように説明しますか

比嘉 クリニックの窓口は17時までなので、それ以外の時間は24時間営業担当が対応しています。営業担当にかけますと、免疫療法の担当者が必

ず折り返し電話をするようになっていきます。窓口が営業という言葉を使っているだけで、24 時間連絡がとれるということをお伝えしたいという趣旨です

山下 患者としては、“営業担当”と書かれると不安になりますので、ただ単に“担当”にした方がいいと思います。24 時間連絡がつくという趣旨であれば、それがわかるように書いていただければと思います

比嘉 はい、承知しました

角田 救急医療施設は、医誠会国際総合病院ですが、グループの中で連携は取れていますか

比嘉 はい、そのスタンスでやっています

小笠原 樹状細胞の培養方法を教えてください

比嘉 100 ccの末梢血から単核球だけを比重法によって取り出します。その後、フラスコに 30 分から 1 時間播種すると、接着する細胞を単球とみなして、リンパ球を除去します。培養液をサイトカイン IL2 と GM-CSF を使って、7 日間培養し、最終的に OK432 を培養液に添加し、最終的に成熟化樹状細胞を最終ハーベストとします。そちらを患者さんの投与日まで凍結保存しておきます

小笠原 培養液の組成を教えてください

比嘉 AIM-V という培地を使用していますが、できあいのものを購入しています

小笠原 その培地を知らないのですが、その培地は単独で細胞がグロースしますか

比嘉 はい、末梢血中の単球の表面マーカーを測定して、最終的な樹状細胞の表面マーカーを測定して判定しています

小笠原 その培地を使うと、血清はいりませんか

比嘉 自己血清を使用しています。最初に赤血球と白血球に分離して、単核球に分離するという状況です

小笠原 スムーズに答えていただいたので、手順書にはそういうことがしっかり書いてあるのだと思います。我々がいただいた書類にはその流れが書かれていなかったもので、確認をさせていただきました。手順書としては存在しているということですよ

比嘉 はい、そうです

井上 手順書を提出していただく必要はありますか

小笠原 今、確認できましたので、提出していただかなくても大丈夫です

中村 6 回目までと 7 回目以降で費用が変わる理由はなんですか

比嘉 治療の方法として、1~6 回を 1 クールと位置付け、判定のタイミングとしています。患者さんが奏功状態なのか全く効いていないのかを判定し

て、治療の継続を患者さんに問うという方向で治療を進めています。自由診療ということで、費用が高額になりますので、患者さん自身も治療を継続しやすいように、7回目以降は費用を安くしています

中村 「説明文書・同意文書」に同意撤回書が付いていません。同意撤回の説明はありますので、実際に同意撤回書が付いていると患者さんも安心すると思います

比嘉 はい、記載はありますので、同意撤回書を付けるようにします

中村 チェックリスト 57 番に“該当なし”と答えられましたが、代諾者は設定しないということでしょうか

比嘉 免疫療法におきまして、これまで同意を得ることが困難な患者さんはいませんでした。我々のクリニックでは第2種の脂肪幹細胞で認知症の治療も行っており、認知症の患者さんが同意を取るのが困難ということはありません。免疫細胞に関しては、がん患者さんがご家族だったりご自身だったり、これまでだれかが同意しなければ治療を受けられないということはありませんでしたので、免疫療法に関しては代諾者の設定は該当なしという理解です

中村 「説明文書・同意文書」24では、“再生医療等を受ける者の健康、子孫に受け継がれる遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がない”と言い切っていますが、それでいいですか

比嘉 遺伝的検査は全く行いませんし、逆に免疫療法で遺伝的特徴に関する重要な知見は何がありますか。我々の理解では、これまでの経験ではありませんでした

中村 治療を進めていくうえで検査などをして、遺伝的特徴にかかわらず重要な知見が得られたときに、患者さんにお伝えするということはあると思います

大西 “ないと思われる”というような表現にしたらよろしいでしょうか

中村 可能性が全くないわけではないので、あった場合に患者さんに伝わるようにしてほしいと思います

辻 血液検査をして偶発的な感染症が見つかることもありますので、“知見が得られた場合は、患者に伝える”というような記述でいいと思います

比嘉 はい、わかりました

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、主に、5つの治療方法を併用する場合の対応について議論した。

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。

- 治療方法を併用する場合のプロトコルを構築する。
- 「特定細胞加工物標準書」、「製造管理基準書」、「品質管理基準書」、「衛生管理基準書」中の誤記や不十分な記載について修正および追記する。
- 夜間・休祭日に受付をする担当者の名称を変更する。
- 「説明文書・同意文書」に「同意撤回書」を添付する。
- 遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られたときの対応について修正する。

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