

## 医療法人社団優惠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：2022年11月18日（金） 19:00～19:45

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

### 2. 出席者

井上委員（再生医療）、寺村委員（再生医療）、矢澤委員（分子生物学）、漆畑委員（臨床医）、土橋委員（細胞培養加工）、藤田委員（細胞培養加工）、井花委員（法律）、相羽委員（生命倫理）、井上委員（生物統計）、山崎委員（一般）

医療法人紀隆会 りんくうメディカルクリニック 小村医師、柳田氏

### 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

医療法人紀隆会 りんくうメディカルクリニック

管理者 小村 泰雄

### 5. 再生医療等の名称

生活習慣病に伴う動脈硬化症に対する自己脂肪由来幹細胞を用いた治療

### 6. 提供計画の受領日

2022年10月21日

### 7. 審議内容

井上肇：りんくうメディカルクリニックより「生活習慣病に伴う動脈硬化症に対する自己脂肪由来幹細胞を用いた治療」という第2種の再生医療の新規申請です。この治療の概略を小村先生、臨床培養士の柳田先生からご説明お願いいたします。

小村：生活習慣病に伴う動脈硬化症の患者を対象とし、症状の改善および進行予防を目的として治療を行います。患者自身の腹部または大腿部から10cc程度の皮下脂肪を採取し、1ヶ月間程度培養し、1回当たり1億個程度の細胞を点滴投与します。投与後は、1、3、6ヶ月後に血液検査と頸動脈エコーによるIMT評価でフォローをしていきます。

柳田：初代培養における操作方法に関しては、脂肪組織の採取方法（ブロック又は吸引）により若干異なりますので、その違いを別紙1の加工内容に記載いたしました。6継代未満での投与を考えております。

市橋：フィルターのサイズが荒すぎると思います。ハイパーフラスコ1枚分の細胞を3分割し、50ccずつ、40 $\mu$ mのフィルターに通し、次にそれらをまとめて100 $\mu$ mのフィルターに通します。最後にペレットを200ccの生食に懸濁し、140 $\mu$ mのフィルターに通し、90分かけて患者に点滴投与します。落とす速度が早すぎると肺に詰まる可能性もあるので、慎重に行っています。培養に使用する培地の種類が重要だと思います。例えばロート製薬の無血清培地を使用する場合は幹細胞同士の接着性が低いと言われており、フィルターを通す必要はないかも知れません。今回のように患者の血清やFBSが使われる場合は、幹細胞同士の接着は起こり易いので、何回かフィルターを使用する必要があると考えます。

- 柳田 : 100  $\mu\text{m}$  のセルストレーナーに通してから調製する予定でしたが、40  $\mu\text{m}$  も入れた方が良いということでしょうか。
- 市橋 : そうです。40  $\mu\text{m}$ 、100  $\mu\text{m}$  の順に使用し、最終的に 140  $\mu\text{m}$  のフィルターに通しています。輸血用フィルターの記載がありますが、メッシュが荒すぎるのではないかと印象です。
- 井上肇 : 全体的なバックグラウンドから討議をさせていただければと思います。自己脂肪由来間葉系幹細胞による点滴治療というのは、比較的国内でも普及している再生医療の一つです。市橋先生におかれましては脳卒中に伴う麻痺の改善で劇的な成果を上げられてますし、アトピー性皮膚炎や神経障害性疼痛などの治療においても ADSC の点滴が有効性を示していることが報告されております。ADSC の点滴投与治療での有害事象の報告は比較的少なく、安全性が担保されている技術だと思っております。今回は、生活習慣病に伴う動脈硬化症を適用疾患としていますが、間葉系幹細胞の有効性は文献的にも示されてます。骨髄由来間葉系幹細胞が使われている論文が多いですが、骨髄を使うよりも ADSC の方が低侵襲であるという利点があると思います。また、細胞表面マーカーが大体一致していれば同じような機能を示すということも分かっておりますので、問題ないと思います。動脈硬化症に対して ADSC がどのようなメカニズムで効果を現しているのか、仮説あるいは論文的な考察で結構ですのでご説明をお願いします。
- 小村 : 血管内皮機能の改善などに幹細胞のサイトカインやエクソソームがある程度影響して、動脈硬化全体を改善しているのではないかと考えています。骨髄系の論文報告が多く、平成 12、13 年頃ランセットに末梢血の幹細胞を虚血性の足の先に皮下注射することで治るといった論文があったと思います。あれを参考に平成 13 年頃に研究的に患者に皮下投与するチームにいた経験があります。血流としてはすごく上がりましたが組織が修復するには至らず、結局組織が直らなければ痛みが取れないので、最終的に切断、という経験もありました。組織修復という意味も含め、むしろ間葉系の幹細胞の方が優れてるのかなという印象を持っており、そのような理由で生活習慣病による動脈硬化に対して虚血での組織損傷も含めて、ある程度改善が見込まれるのではないかと期待しています。
- 井上肇 : メカニズム的には不明な部分が多いが、現象論としてそのような効果が副作用はなく得られているということが前提になっていると考えて良いですか。
- 小村 : そう思っております。
- 井上肇 : 再生医療等安全性確保なので、幹細胞の生体に対する全身投与が安全であるということの担保はこれでできていると考えて良いわけです。今後その有効性に関してどのように判定するかという形になってくると思います。その段階で、血清生化学所見と動脈硬化のエコーで評価をすることを考えて良いですか。
- 小村 : 動脈硬化は部位によって評価方法が多岐にわたり、CT や MRI は侵襲、被ばくがあり、頻回に撮ることは難しいと思います。頸動脈エコーはクリニックでも可能、患者の負担もなく一番シンプルに評価できると思って選んでいます。
- 寺村 : 標準書に凍結保存されるとありますので、凍結保存液の記載をお願いします。凍結保存液は重要な原材料の一つになり、市販か DMSO を使われますか。
- 柳田 : 凍結保存液としてステムセルバンカー-DMSO フリーのものを記載してます。
- 寺村 : 組成は全て明らかになっているものでしょうか。「臨床を意図したものではありません」と製品に記載があると思いますが、いかがでしょうか。
- 柳田 : DMSO の代わりにプロピレングリコールを用いているということが記載されていたため問題ないと思います。また、他の細胞加工施設が同じ製品を投与の際に用いているという情報があるので、これを選んでおります。
- 井上肇 : 培養面積で換算し大体何平方センチメートルぐらいで 1 億個の幹細胞が得られますか。

柳田 : ハイパーフラスコ 2 枚分です。

井上肇 : ハイパーフラスコは底面積何平方センチメートルですか。

柳田 : 1720 だったと思います。1720 を 2 つで十分 1 億近く培養できるとは思いますが、一応予備で 175 を 2 枚プラスして培養しようと考えてます。

井上肇 : ハーベストしてくるときには、トリプシンなどを使って剥がしますか。

柳田 : アクチュターゼを用いようと思います。

井上肇 : 剥がした後に幹細胞のマーカーなどは確認されますか。

柳田 : マーカーは最終ではなく、P2 で確認します。回収が P3 か P4 になります。

井上肇 : その間に形態が変わる可能性はありますか。

柳田 : 一応、過去に試験したことがあります。

井上肇 : 肺梗塞を防ぐためにも生細胞を回収しなければいけないと思います。この生細胞数の割合は何%ぐらいですか。

柳田 : 基準は 80% 以上です。今までの経験ですと 90% を割ることはないです。

井上肇 : 何 ml の点滴ボトルに懸濁、どのくらいの時間で点滴をされる予定ですか。

柳田 : 250ml の生食のバックで考えております。

井上肇 : 点滴用の生食ボトルですか。

柳田 : 生食注です。時間は、1 時間から 1 時間半で考えております。

井上肇 : この間の点滴ルートにフィルターをつけておられますか。

小村 : この点滴ルートのフィルターが、輸血用フィルターのことで。

井上肇 : リスク回避の目的で 40  $\mu\text{m}$  のポールの血小板輸血のときに使うようなフィルターをかませて点滴をしています、いずれにしても 100  $\mu\text{m}$  程度のもので流すということを考えておられるということですか。

小村 : そうです。

寺村 : 品質検査の出荷基準を CD73 と 90 と 105 が 80% 以上とされていますが、かなり低い設定だと思います。これで大丈夫だとされた根拠はありますか。

柳田 : これまで検査した中で、97~98% など 95% 以上がほとんどだったので、確かに 90% 以上でも良いかもしれないです。

寺村 : 各文書全てに整合性が取れていないといけません。標準書、概要書に 80% 以上とされるのであれば、再生医療等に用いる細胞に関する研究のところにエビデンスとして入れていただく必要があります。80% で効果があるというエビデンスがあるのであればこの記載で良いですが、そうでないのであれば修正していただく必要があると思います。

柳田 : わかりました。90% 以上に修正しようと思います。

市橋 : 投与する細胞数に上限を設けていただいた方が良いのではないのでしょうか。一番の心配は、肺に詰まることですから、例えば 1 億個としておいて、1 億個満たない患者様も出てくるかもしれません。我々のところも 8000 万とか、そういうのも実施しております。8000 万が良いのか 1 億が良いのかが分からないぐらいの効果は期待できます。そういう意味で、MAX で 1 億。2 億まで行くと少し怖いです。点滴の時間ですが、早いと怖いので 60 分よりも 90 分が良いです。血管障害がある方を対象に治療するわけですから、より安全な方を選択された方が良いと考えます。

小村 : 1 億 2000 ぐらいを上限として、投与時間を 90 分という形に致します。

井上肇 : クリニックと細胞加工施設において、無理のない範囲内での設定をしておいた方が良いと思います。規格外になって治療中止ができるだけ起きないようにしたいですし、現状、細胞数が用量依存的に効果に強弱がつくというエビデンスが明確に出ていない状況ですから、その意味では少し幅を持たせてお

いた方が良いと思います。適除外基準の中の「患者本人が感染症を保持されていた場合には、治療を行わない」と読み取れる内容が書かれていたと思いますが、これは間違いないでしょうか。

小村 : 施設内の安全性を保つこと、活動性の感染症を持たれてる方の細胞と感染症がない方の幹細胞が一緒になるリスクを考え、除外の中に入れてます。

井上肇 : 安全キャビネットやインキュベーター等は何台設置されていますか。

柳田 : 安全キャビネットが2台と、インキュベーターは室内に4台、幹細胞とは別の部屋に2台置いてあります。

井上肇 : アイソレーターがありました、何に使う目的でしょうか。

柳田 : アイソレーターは、元々NK細胞を作成する予定で、まだ使ってないです。

井上肇 : 施設の考え方によりますし、技術員のリスクも増えます。ただ、患者のクロスコンタミネーションに関しては、該当検体の培養操作を1日の最後に行う、独立したインキュベーター1台を使うなどで対応しているケースもございます。将来的にこの治療が有効性を持って難治性の症状の患者の治療に対して広く使えるようになった時には、お考えいただけると有難いと思います。

市橋 : 私のところは結構感染症の方が来られますが、お断りしていません。加圧シーラーを使用して培養し、臨床効果が出ます。また患者の血清を全て使う必要はないと思います。そういう対応で感染症の方も救えるのではないですか。

井上肇 : 自己血をお使いになるときは、治療が終了した段階で血液は確実に廃棄するなどの一言を入れておいていただいた方が良いと思います。

寺村 : 同意説明文書について、長所は書かれていますが、短所として「治療には個人差がある」ということを必ず記載いただいた方が良いと思います。あと、従来治療の短所の記載がありませんので、書ける範囲で記載いただくとよりフェアな同意説明文書になると思います。特記事項に「災害等により機能性を保持した幹細胞が喪失される可能性があります」とありますが、どういうことでしょうか。

柳田 : 地震などの自然災害のことです。例えば、地震でインキュベーターが倒れて細胞が駄目になる、といったことが起こりうるので一応記載しています。

寺村 : 「機能性を保持した」というよりも「災害等により細胞を喪失する可能性があります」ということですね。

柳田 : はい。

寺村 : 同意説明文書で「細胞が増殖しなかった場合でもそれまでにかかった費用を患者に請求する」とありますが、災害の場合には免責されるなどの決まりがあるのでしたら、記載いただく必要があると思います。高額な治療になりますので、増殖しなかった場合でも費用を患者に請求すると、発生頻度、回避するための措置を施設として取っているのかなど、トラブルになることも多いので、対応いただいた方が良いと思います。

市橋 : 我々のクリニックでは、例えば3週間培養を行なっても駄目だという時には、クリニックの責任で、再度無料で培養しています。一度目はクリニック負担でも良いのではないのでしょうか。

小村 : わかりました。

井上肇 : 相羽先生、倫理の面から不都合な部分、表現の変更などご意見ありますか。

相羽 : 私からは特に気づいたことはありませんでした。

井上肇 : 一般の方から見た時に、同意説明書において何か理解しにくい部分あるいは聞きたい部分がありましたら、ご意見いただければと思います。

井花 : 同意説明文に特許権というように漠然と書いてあります。どの程度までが特

許権なのか、あるいは条件なのかという説明が抜けているのではと思います。単純に言えば、これはノウハウの問題なのかなと思いました。これ自体に特許を持っていらっしゃるのでしょうか。

小村 : 特許権はないです。

井上肇 : クリニックとしては特許をお持ちになってないということですね。この内容の意義づけというのは、将来的に特許性が出るような治療上の発見や培養上の細胞工学的な発見があった時という判断をすれば良いですか。

小村 : 培養方法とかノウハウになると思います。

井花 : このクリニックとしては何か特殊な培養方法があるわけですね。守りたいのはその部分ですね。

小村 : そうです。

寺村 : 「あなたから提供を受けた細胞を用いる治療で新たに生じた知的財産権は」という形はよくとられると思います。

小村 : わかりました。

井花 : 「個人情報の保護」が記載されており、取り扱い実施規程が非常に細かく別紙で書かれています。一見しても分かりにくいと思います。治療を受ける人がこんなにたくさん読まなければいけないのかと感じます。

井上肇 : ホームページを制作されていると思いますが、個人情報の保護の欄は作られていますか。「病院におけるこのように個人情報を保護します」というような読みやすく書かれている文章があると思います。

小村 : 載せていたと思います。他の診察の患者の方々からも、初診のときに簡単な紙1枚でとっています。

井上肇 : 井花先生、クリニックからそれを開示していただいて、ご評価いただく形はいかがでしょうか。

井花 : それでも良いですが、説明文のただし書きのところでは十分ではないかという感じがします。規定がなくても良いと思います。規定自体は非常に難しく、一読してもよく分からない気がします。

井上肇 : 変更せずこのままの内容で、簡略化するということですか。

井花 : 取り扱い規定は外すということです。今までそのような扱いでやってきた気がします。

小村 : わかりました。

寺村 : 再生医療等の国内外の状況です。「国内15ヶ所の医療機関で提出され実施されている(2022年6月現在)」とありますが、この15ヶ所を具体的に追記していただき、更に当該再生医療に関する研究のエビデンスが古いので、可能でしたらアップデートしていただく方が良いと思います。

小村 : わかりました。

市橋 : 複数回の治療と書かれておりますが、その回数はどう判断されますか。例えば1ヶ月ごとに6回なら非常に高額になります。1回目に効果が見られなかった場合、複数回実施する理由があるのか、最初から理由なく複数回の予定なのか。いかがでしょうか。

小村 : 論文では、1回の投与である程度劇的な効果があったような報告が多いですが、実際、動脈硬化は、例えばLDLアフェレーシスなどで急にLDLをさげても、1週間後ぐらいにはほとんど元の値に戻ってしまいます。慢性的に続いってきた生活習慣病は簡単には取れないのがわかっているので、まず複数回からのスタートをお勧めしたいと考えています。幹細胞が1回入っただけで劇的に結果が良くなるということはないと思っています。頻回に毎月たくさんの

細胞を入れる勧め方はしないようにと思っています。2、3ヶ月に1回ずつぐらい、年3回多くて年に6回ぐらいのスパんで、少なくとも1回の投与で1ヶ月から2ヶ月ぐらいは空けるような形で検討しております。

市橋 : 複数回実施する際の判断基準はいかがでしょうか。例えば、幹細胞が出すエクソソームやマイクロベシクルが効果あるとお考えでしたら、培養上清を頻回にやられた方がより効果的ではないかと思います。脳梗塞の治療にしても、細胞ではなく培養上清で十分ではないかと。

小村 : 培養上清治療は経験しています。心不全で再入院を頻回繰り返す方に、例えば月に1回3ヶ月連続ぐらい投与すると、その後1年以上再入院しなくなった方もいました。培養上清はある程度効果があると考えています。ただ、効果が消えるのが早い印象があり、やはり細胞が入った方が、分泌が持続し、効果が長持ちするのではないかと考えています。それと、他人の細胞の培養上清を嫌う患者もいますので、培養上清治療より、幹細胞治療をある程度長期スパンで行いたいと思っています。

市橋 : 自家の脂肪幹細胞の上清だって作れるわけですし、その点は問題ないです。最初に細胞治療で頻回に投与を行い、効果を見るのであれば、培養上清でも十分いけるのではないかと思います。値段の問題もあります。

小村 : わかりました。

井上肇 : 培養施設、細胞培養に関わることで藤田先生、何かご意見ありますか。

藤田 : 特にありません。

井上肇 : 幹細胞治療自体の点滴療法は、一般的な治療になってきているので問題はないと思っています。脂質異常症に対する効果が期待される部分ですが、この部分について私自身は未知数で、粥状効果が治るのかを考えた時に、その先はどうなるかというのがあります。ただ、治療して劇的に下がるということをよく耳にするので、問題がないのかなと考えています。

市橋 : 動脈硬化、血管老化に対してどのぐらい効果があるかは分かりませんが、間葉系幹細胞は、骨髄よりも脂肪幹細胞の方が血管系への働きかけや、血管新生に対する作用も強いですから、いいところを突いてると考えます。

寺村 : 履歴書を3名分出されていますが、3名とも幹細胞投与の経験がありません。提携先の病院で3回研修を受け、今後も不定期で研修を受ける予定があるようですが、研修教育効果の確認が欠落しています。本間先生が元再生医療学会の認定医をお持ちですが、臨床経験に当たらないです。教育効果の確認をしてください。村西先生は論文で情報収集を行っているのみです。問題があります。

井上肇 : 履歴書は、私と寺村先生で確認する形にします。市橋技術専門委員会からのコメントの修正と、寺村先生、井花先生からご指摘をいただいた同意説明文やその他諸々の書類に対する修正をもって、適正と判断させていただきたいと思っています。

委員会として、修正された提供計画、履歴書、同意説明文等を出席委員が確認し、適切と決した。

## 8. 結論

承認 10名

否認 0名

当委員会は、再生医療等提供計画が、再生医療等の安全性の確保等に関する法律及び施行規則に準拠した再生医療を提供するものと判断する。以上に鑑み、今回審査した新規申請について「承認」と判定する。