

第102回 厚生科学審議会 再生医療等評価部会

日時 令和7年1月24日(金)
17:00～
場所 東京都港区虎ノ門5-11-2
オランダヒルズ森タワー(24階)
開催形式 Web及び対面による会議

第102回厚生科学審議会再生医療等評価部会

医政局 研究開発政策課

○ 日時

令和7年1月24日(金) 17:00～

○ 場所

オランダヒルズ森タワー24階 (Web及び対面による会議)

【委員】

福井部会長 山口部会長代理 伊藤委員 岩田委員 上野委員 内田委員 梅澤委員
岡野委員 小野寺委員 片野委員 神里委員 川上委員 紀ノ岡委員 後藤委員
佐原委員 鈴木委員 世古委員 大門委員 高田委員 鶴若委員 長村委員 花井委員
林委員 松山委員 森尾委員

【事務局】

医政局研究開発政策課 長谷川課長
医政局研究開発政策課 杉原室長
医政局研究開発政策課 右近専門官
医政局研究開発政策課 細谷専門官
医政局研究開発政策課 森田主査

【議題】

1. 再生医療等の安全性の確保等に関する法律に基づく改善命令について (公開)
 - 1-1. 調査結果に関する報告 (国立感染症研究所) 【報告事項】
 - 1-2. 再生医療の無菌試験の考え方について (研究報告) 【報告事項】
 - 1-3. 今後の対応方針について 【審議事項】
2. 第一種再生医療等提供計画の再生医療等提供基準への適合性確認について (非公開)
 - ①東海大学医学部附属病院 (研究・新規・継続審議) 【審議事項】
「変形性膝関節症を対象とした次世代同種軟骨細胞シート(NACS)の安全性を評価する臨床研究」
 - ②千葉大学医学部附属病院 (研究・変更) 【審議事項】
「再発・進行頭頸部がん患者を対象とした iPSNKT 細胞動注療法及び自家 DC/Gal 併用療法の忍容性、安全性及び有効性に関する第I相試験」
 - ③医療法人健康みらいRD歯科クリニック (研究・変更) 【報告事項】

「他家歯髄幹細胞による根管治療後の歯髄再生治療」

○医政局研究開発政策課右近専門官 それでは、定刻になりましたので、ただいまから「第 102 回厚生科学審議会再生医療等評価部会」を開催いたします。今回も引き続き、一部 Web 開催とさせていただきます。傍聴の皆様におかれましては、会議の録音、録画は御遠慮いただきますようお願いいたします。

委員の皆様には御多忙の折、お集まりいただき、御礼を申し上げます。本日は部会の定数 26 名に対しまして、現時点で 22 名の委員の方に御出席いただいておりますので、厚生科学審議会令第 7 条に定められております定足数に達していることを御報告申し上げます。

続きまして、本会議における委員の先生方の出入りについて、御報告申し上げます。花井委員が 17 時半頃、森尾委員が 18 時頃、Web で入室される旨、林委員が遅れて入室される旨を言付かっております。改めて御了承いただけますと幸いです。

それでは、本日の会議資料の確認をお願いいたします。会議資料は、Web 参加の先生方におかれましては、事前に電子ファイルとして御案内しておりますので、そちらを御用意ください。資料 0-1、議事次第。資料 0-2、委員名簿。資料 1-1～1-3、再生医療等の安全性の確保等に関する法律に基づく改善命令について。資料 2-1-1～2-1-35、新規申請(東海大学医学部附属病院)。資料 2-2-1～2-2-16、変更申請(千葉大学医学部附属病院)。資料 2-3-1～2-3-19、変更申請(医療法人健康みらい RD 歯科クリニック)。参考資料 1、Press Release(再生医療等の安全性の確保等に関する法律に基づく改善命令について)。参考資料 2、Press Release(参考資料)。参考資料 3、第一種再生医療等提供計画の再生医療等提供基準への適合性の流れ。参考資料 4、Web 会議の際の留意事項。不足等ございましたら、お知らせください。よろしいでしょうか。

それでは、会議の開催前に Web 会議の実施に関して、注意事項をお伝えします。Web 会議の際においては、円滑な議事進行のために、Zoom システムを利用した挙手機能より、御発言の意思を表明していただくようお願いいたします。挙手機能の利用方法については、会議資料、参考資料、Web 会議の際の留意事項を参考にさせていただきますよう、よろしくお願いいたします。以降の議事運営につきましては、部会長の福井先生にお願いいたします。

○福井部会長 それでは、本日の議題に入らせていただきます。本日は、お忙しいところ御参加ありがとうございます。議題 1「再生医療等の安全性の確保等に関する法律に基づく改善命令について」でございます。まず 1-1、調査結果に関する報告について、国立感染症研究所の山岸先生より、御説明をお願いいたします。

○山岸参考人 福井先生、御紹介ありがとうございます。国立感染症研究所の山岸と申します。私のほうから報告をさせていただきます。自家 NK 細胞療法関連の *Pseudoxanthomonas mexicana* 敗血症事例です。

次をお願いいたします。経緯ですけれども、昨年 9 月 30 日に、医療機関 A で自家 NK 細胞療法を受けた患者 2 名が帰宅中に体調不良で病院に、他の病院に搬送されまして、2 名は敗血症の診断で入院し、集中治療を要しました。10 月 3 日に投与された特定細胞加工物を作成した医療機関 B 併設の細胞培養加工施設(CPC)が医療機関 A に対して、2 名の無

菌試験検体が陽性となった旨、報告いたしました。後に、陽性となった微生物が、*Pseudoxanthomonas mexicana* ということが判明いたしました。

A から認定再生医療等委員会のほうに報告があり、委員会のほうで 10 月 22 日に審査を実施いたしました。その後、厚生労働省において 10 月 24 日、医療機関 A からの疾病等の報告、CPC からの重大事態報告の提出などを受けて、翌日の 25 日に同省が医療機関 A と CPC に対して、当該再生医療の提供の一時停止を命ずる緊急命令を発令いたしました。

10 月 29 日から 30 日、同省が国立感染症研究所、感染研というように言わせていただきますが、感染研を含む関係機関とともに、当施設に立入検査をいたしました。12 月 24 日には、厚生労働省のほうで医療機関 A、B、CPC に対して改善命令が発令されております。

次、お願いいたします。こちらに症例 2 例の経緯を示しています。オレンジ色が症例 1、緑色は症例 2 になっています。症例 1、2 とも、生来健康な方でした。症例 1 に関して、この方は投与 4 か月前に医療機関 B で採血を行っていて、併設の CPC のほうで細胞培養を行って、一時、投与日まで凍結が行われました。投与のために解凍したわけですが、投与日が変更になったということで、再凍結・再解凍をしております。

症例 2 に関しては、投与 1 か月前に同じように医療機関 B で採血をして、CPC で培養を行っています。このときは凍結を 1 回行って、解凍を行っています。その後は経過が同じですので一緒に説明していきますが、症例 1 の再凍結と症例 2 の凍結の日が同じでした。投与 2 日前の中間体無菌試験と、投与 1 日前の出荷前無菌試験の後に問題ないということで、最終投与物として調整されました。

投与当日、最終投与物は CPC から医療機関 A の職員により、保冷剤入りのポーターで輸送されました。ただ、このときの温度記録が確認できませんでした。医療機関 A において、特定細胞加工物に明らかな肉眼的汚染がないことが確認され、中間検査のほうも問題ないということで、冷蔵庫で数時間の保管を経て、同日中に投与されました。投与後、帰宅中の体調不良により、2 人とも病院に救急搬送となっております。

入院した病院での血液培養のほうで、症例 1 は数度、*Pseudoxanthomonas mexicana* と *Chryseobacterium taihuense* という細菌が分離されております。症例 2 に関しては、*Pseudoxanthomonas mexicana* が分離されております。

次をお願いいたします。次に、本事例における細胞培養過程と、あとは無菌試験のことをお伝えいたします。この図は縦軸に時間軸が示されていて、最初に医療機関 B で細胞採取、採血が行われています。採取日から始まって、下に降りていきますと、CPC で受入れが行われて、培養が行われています。最終的に医療機関 A で投与されたという経過になっています。

右側に目を移していただくと、オレンジ色の背景で示しているのが、CPC のほうで行われた無菌検査の結果と経緯になっています。青いハイライトで、水色で示しているのが、検体を感染研のほうで回収して行った結果になっています。

CPC から見ていきます。CPC で受け入れた後に、原料の分離と培養の開始が行われまし

た。受入れのときに無菌試験の最初の検査が行われております。後ほど山口先生から無菌試験の説明があると思われませんが、合計 3 回行ってございまして、受入れと、あとは投与 2 日前の無菌試験と投与 1 日前の無菌試験が行われています。1 回目の受入れのときの無菌試験では、CPC のほうでは陰性が確認されていたわけですが、検体を回収して 14 日間培養した結果では、症例 2 の検体から細菌が検出されています。菌の詳細は、次にお示いたしますので、ここでは陽性とだけお伝えしておきます。

そして、培養が行われて、その間に凍結・解凍が行われています。投与 2 日前に無菌試験の 2 回目が行われまして、この中間体の試験は、CPC のほうでは両方の症例とも陰性ということが確認されました。ただし、このときの検体は廃棄済でしたので、感染研のほうでは検査ができておりません。

投与 1 日前、最終産物が作成されて、このときのエンドトキシン試験は、両症例とも陰性でした。無菌試験のほうも行われたのですが、このときは目視のほうで両症例とも投与物に問題がないということで、中間体の検査の結果と併せて問題ないということで判定されて、投与が行われています。たまたま医療機関 A で、廃棄前の点滴バッグが回収できましたので、それを回収して検査も行ってございます。

また、オレンジ色の所を見ていただくと、3 回目の無菌試験は 14 日間培養した結果、両症例とも陽性になってございまして、これが医療機関 A のほうに、CPC から報告された原因となっております。感染研のほうで回収した結果も、3 回目の無菌試験は両症例とも陽性になってございました。点滴バッグの残液の培養のほうも、両症例とも陽性になってございます。

次、お願いいたします。ここで感染研で調査した 2 症例の細菌培養検査をまとめております。これも縦軸に時間経過が示されてございまして、最初の 3 つ、CPC で行われた 3 回の無菌試験の結果が最初に示されてございます。次に、医療機関 A のほうで特定細胞加工物が投与されたわけですが、そのときの結果が示されてございます。最後に、ほかの病院に行かれて、入院して血液培養で出てきたときの結果が示されてございます。両症例とも一緒に見ていきますと、受入れ時の血液検体のほうで、症例 2 からは、*Pseudoxanthomonas mexicana* が分離されました。出荷前、投与前の検体、3 回目の無菌試験のほうでは、両症例とも同じ菌が分離されています。投与された点滴バッグのほうからは、両症例とも同じ菌に加えて、症例 1 では *Chryseobacterium taihuense* が分離されています。入院中の血液培養も同じものが両症例とも確認されています。

ほかにも培養検査をしています。それを少しお伝えしますと、定期的な環境モニタリングが、この施設では行われてございまして、パスボックス、これは無菌室と前室とのやり取りをするボックスですが、これは内部が汚染されていることが確認されています。詳細は不明ですが、汚染が確認されています。

CPC から外部検査機関に提出されていた解凍過程で用いたウォーターバス、恒温水槽、解凍で用いたウォーターバスですね、その水の検体を回収して当所で検査したところ、2 症例からの血液培養分離菌は分離されませんでした。幾つかの菌が分離されてございますが、

2 症例からの分離菌は分離がなかったという状況です。

また、調整室、ここは無菌室ですけれども、無菌室を含む試験検査室の他の環境表面を数十箇所、検査していますけれども、これも 2 症例の血液培養で分離された菌は分離されませんでした。ただし調整室は、我々が調査に入った前の日に、大規模に清掃・消毒が行われておりまして、既に清掃済みということで、多くの環境検体は陰性という結果でした。

前室のほうですけれども、かなりの清潔であるべきような所でも菌が分離されていまして、やや環境汚染があったのかなということが分かっています。パスボックス内の汚染も含めて考えると、もしかしたならば無菌室の中の環境は、本来は清潔であるべき所がある程度、汚染されていた可能性があると思われました。

次をお願いいたします。感染経路に関しての考察になります。医療機関 B 併設の CPC では、記録が十分ではなかったり、あとは調査前に既に清掃・消毒されていたということから、十分な検証が困難でした。ただし、下記の汚染の機会があって、少なくとも 2 回の汚染があったというように考えられました。1 点目の汚染の機会というものは、採血時又は無菌試験検体を準備して分注して採ってきたときに汚染があった可能性があります。訪問したときの施設の状況からは、採血時というよりかは、むしろ後者の無菌試験検体準備時の汚染が疑わしいという状況でした。

細胞培養過程での交差汚染が 2 点目の機会となります。凍結作業時に、2 例の細胞培養液を同時に扱うタイミングがありますので、同時汚染があり得たということです。あとは、クライオチューブは解凍時に減圧する必要がありますが、この詳細が確認できませんでした。減圧をしていなくてチューブが破損した、あるいはチューブを緩めたときに汚染が起こった可能性があります。また、各症例からのクライオチューブを恒温槽で浸漬していたのですけれども、これはフローティングという発泡スチロールみたいなものにはめて、手動的に解凍していたのですけれども、この際にお湯がクライオチューブ内に入った可能性があります。

あと、今回は説明を省いておりますが、最終的な製剤には 25%アルブミンを分注して使っておりました。その分注製剤が前室の冷蔵庫に残っていたのですけれども、この分注の作業も、もしかしたならば汚染があり得たと思われまますので、アルブミンの汚染による汚染という可能性が否定できない状況でした。

医療機関 A の不適切な温度管理下のバッグの輸送が、汚染された最終投与産物内の細菌汚染の、細菌の増殖に関与していた可能性も否定できませんでした。医療機関 A のほうでは、明らかに 2 人の検体が同時に汚染される可能性というものは確認できませんでした。

次をお願いいたします。最後に、再発防止に向けた提言です。CPC における操作ごとの手指衛生を中心とした適切な清潔操作と環境の清掃や消毒の手順書の作成が大事というように考えました。今回は確認ができませんでしたし、説明を受けたのが、実際に担当していた人ではなかったこともありまして、この SOP の作成は非常に大事だというように考えました。また、手順書があっても、それだけでは駄目で、しっかりとトレーニングをして

いくということが大事ですから、手順に関する定期的な職員の研修や、訓練の確実な実施が大事だというように考えました。

また、これもとても大事で、迅速かつ信頼できる無菌試験体制の確立が重要です。今回は目視による最終的な産物の問題はないということと、あとは2回目の検査の結果をもって、ゴーサインが出ていますけれども、これは何かしらの方法で改善があるといいと思われました。

あとは、搬送時の適切な温度管理が今回は確認できませんでしたが、これがとても大事だというように考えています。治療後にほかの症例がないかの確認を試みたのですが、明らかな体調不良者はいなかったのですが、体調の確認自体もしっかりと行われていない可能性もありましたので、治療後の適切な健康観察ということも極めて大事だというように考えます。

今回は再凍結、凍結等をしてはいますが、これらは計画書にない行為でしたので、こういった逸脱があったときには、逸脱はないようにしていくべきですけれども、あったときには、しかるべき方法で報告等をしていただくことが大事というように考えています。

全般になりますが、今回は記録が本当に乏しかったので、各過程、各作業の記録をしっかりと取っていくということは、最も大事なことからと思います。以上が私からの報告になります。

○福井部会長 山岸先生、ありがとうございます。ただいまの御説明について、委員の先生方から御質問、コメントなりございましたら、よろしく願いいたします。松山先生、どうぞ。

○松山委員 山岸先生、ありがとうございます。教えていただきたいのですが、この *Pseudoxanthomonas mexicana* というのは、皮膚に結構いたりする菌なのでしょうか。あるいは、採血された2例目の患者さんが、既に敗血症あるいは菌血症の状況であったにもかかわらず採血された。どう考えたらよろしいのでしょうか。教えていただければと思います。

○山岸参考人 松山先生、ありがとうございます。この菌自体は今、人の皮膚に余り多くは確認されていなくて、むしろ環境にはそれなりに存在するというように考えています。病院でも、検査室ではしばしば分離されたりもありますが、多くがコンタミネーションとして処理されてしまうというか、病気を起こすことも少ないですので、余り注意が払われないような菌になっています。

○松山委員 ありがとうございます。加えて、症例1と症例2は、製造工程は症例2のほうが先ではないかと実は思っていて、症例2の患者さんが陽性であるならば、例えばその患者さんの後に症例1の培養が行われていて、チェンジオーバーとか、ここら辺は紀ノ岡先生のほうが圧倒的にお詳しいので、もしコメントがあれば頂きたいと思うのですが。あとは、培地とかをそのまま連続して使っていたりして、キャリーオーバーで感染を引き起こしたのではないかという可能性もあると思うのですが、そこは先生、いかがでしょうか。

○山岸参考人 まず、感染研の山岸のほうから。実際、今回はキャリーオーバー等、培地等は全然確認が実はできませんで、話を聞いただけになっていますが、実際に作業をした人自身にもお話の確認ができなかったのも、可能性はあるかもしれませんが、詳細は不明です。

○松山委員 ありがとうございます。今回の件で、これだけしっかり調べていただいたことで、次にどういかしていくかということが非常に重要だと思っています。環境菌の可能性が高いということですが、やはり皮膚から、末梢血から採血されている場合、初流血をしっかり捨てていただかないと、菌血症のリスク、敗血症を起こすリスクが出てくるのではないかという話と、それから機械とかのチェンジオーバーだけではなくて、培地とかを連続して使われているような機関がある場合、これは由々しきことだということで、やはりそれなりのノーティフィケーションを出すべきではないかと考えた次第です。情報が少ない中、ここまで突っ込んで調査していただいて、非常によく分かりました。ありがとうございます。

○福井部会長 ありがとうございます。それでは紀ノ岡先生、どうぞ。

○紀ノ岡委員 ありがとうございます。今の松山先生と類似している質問で、まず操作としてファイナルのときに環境モニタリングで、付着菌並びに落下菌のデータは、これはなかったという表現なのですか。試験の内容が培養上清の中の無菌性試験なのか、それと環境モニタリングのデータが実はどれだけあるかによって、そのリスクのまず最初の分析が変わってくると思いました。いかがでしょうか。

○山岸参考人 紀ノ岡先生、ありがとうございます。感染研の山岸です。無菌試験は、実際に投与した検体のほうから分注されたというように聞いています。環境に関しては、我々も関心を持って確認を試みたのですが、パスボックスに関しては、陽性ということしか分かりませんで、実際の詳細や採取日、培地の確認などが全くできない状況でした。

○紀ノ岡委員 これは山岸先生に対してではないのですが、ということはプロトコルどおりに行われていたかどうか、違う議論として残るという認識でいきたいと思えます。もう1つ質問させていただきたいのですが、同時にと言っているぐらいのコンタミネーションが起こっている中で、まず前提条件なのですが、安全キャビネットは同じ所だったかどうかというのがすごく気になっていて、安全キャビネットの、要は清掃の仕方からも来る話なのか否かというのを、少し情報をお持ちでしたら山岸先生、教えていただきたいのですが、いかがでしょうか。

○山岸参考人 紀ノ岡先生、ありがとうございます。安全キャビネットに関しては、今回、我々が話を聞いた方はクオリティコントロールの方で、実務の方ではなかったのも、恐らくこうしているのだろうということで、1つの安全キャビネットで例を示していただきましたが、詳細は不明でした。

○紀ノ岡委員 ありがとうございます。やはり、行政のほうにお願いしたいのは、この操作記録は必ず残っているはずだと思っておりますので、そこからいかないと、要はクロス

コンタミネーションなのか、操作者から来るほうなのか、それとも、もともとの環境の、全部操作者から来るのですが、というところの観点になるかと思っています。

最後に、私は日本再生医療学会の理事でもあります。再生医療学会においては人材育成で、臨床培養士であるとか上級臨床培養士の制度を作って、やはり教育が大事だと思っています。それと同じようにして今現在、安確法における特定細胞加工物の製造の考え方をホームページで公開されていますので、そういうところは読んでいただきたいと思います。以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。まず、事務局からどうぞ。

○医政局研究開発政策課森田主査 事務局です。今の紀ノ岡先生からの質問の点に関して、操作のプロトコルは、どういった操作を行ったのかという個々の記録自体は残っております。同時に、本当にいつ行われたのかなど、それも含めて確認をさせていただきたいと思えます。

○福井部会長 ありがとうございます。それでは佐原先生、どうぞ。

○佐原委員 日本医師会の佐原です。この操作をした人とは対面できなかったということですが、このCPCで操作を行ったスタッフは十分経験はある方だったのでしょうか。

○山岸参考人 佐原先生、ありがとうございます。感染研の山岸です。今回、話は聞けなかったのですが、非常に回転が早いというか、比較的早く、入ってからすぐに辞めてしまう方もおられるということで、何人かは入ってすぐ辞めているという、そういう状況を多く伺っています。今回の作業担当の方も、数箇月前に入った方で、我々が話を聞いた方も数箇月前に入ったということでしたので、そういう状況でした。

○佐原委員 分かりました。そうすると、この再発防止に向けた提言以前の問題として、あまり慣れていない方が、もしかしたら粗雑な操作が原因の可能性があるということになるのですか。

○山岸参考人 感染研の山岸です。1つの原因としては、十分にトレーニングをされていない方が、今回も作業をしてしまっ、もしかしたら記録も少し足りないところもあったということは、想定しております。

○佐原委員 分かりました。ありがとうございます。

○福井部会長 ありがとうございます。松山先生、どうぞ。

○松山委員 ありがとうございます。今、佐原先生の御質問で、細胞を培養されている方のターンオーバーが結構早くて、技術的に成熟していない施設だったのではないかということをお慮させていただきました。これに関しては、例えば紀ノ岡先生が理事をされておられる再生医療学会などが教育のテキストを作っておられるし、そういうものをしっかり勉強することや、製造施設内で必ず教育のSOPというか、そういうものを作っているはずで、これは多分、再生医療法でマストだったと思うのですが、その部分の確認もしていただいて、次にいかしていただければいいかと、まず思いました。

もう一点なのですが、培養で陽性になってから、認定再生医療等委員会が開催されるま

で19日掛かっている、加えて厚生労働省に初めて報告されたところまで21日もたっているのですが、これは法律上正しい、特段問題はないのでしょうか。ちょっと反応が遅いのかというところがあるのですが、ここは事務局にお伺いしたいところです。以上です。

○福井部会長 事務局、いかがでしょうか。

○医政局研究開発政策課森田主査 事務局です。最初の点に関しては、教育のSOPのところに関してなのですが、教育のSOPは当然ございました。ただ、どのぐらいの頻度でそういった教育が行われているかといった記録というのが、少しない部分もありましたので、改善命令の中でそこも含めて確認するということになっています。

もう一点が、疾病等報告についてもおっしゃるとおりで、厚労省のほうに上げてくるタイミングが、少し遅かったということもございました。ですので、我々のほうからそこはしっかりと注意喚起、当該機関だけではなくて全体においても注意喚起をしていければというように考えております。

○松山委員 すみません、もう一点よろしいでしょうか。一度解凍したものを再凍結してだと、細胞自身のクオリティが落ちているはずで、何でそんなものを投与したのだと思います。これは、そもそも効果が本当にあると考えてこの人たちは作っているのか。医師が本当に効果があると考えて投与しているのかということ自体に、かなり疑義の念を私は持っていて、プロフェッショナルとしてあるべき姿では全くないなという形で、非常に強い憤りを覚えています、医師の一人として。

ですから、ここのところはやはり、患者さんの都合でもし溶解したのだったら、それはもう使えませんという形でしっかり廃棄していただく、そういうことをしっかりしないと今後、我が国の再生医療そのものが、例えば海外からまたたかかれたりするリスクがあると思うので、その部分を何とか危機感というものを行政的な文言にして、お伝えいただければ有り難いと思います。以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。この点について、何かございますか。再凍結することで効果が落ちるといえるのか、そういうエビデンスというのは、そもそもあるのでしょうか。そういうのは、特別なくて。

○医政局研究開発政策課森田主査 事務局です。今回、再凍結を加えるとか、そういった計画ではそもそもなかったというところが、やはり大きな問題点かと我々も考えております。そのため、そういった逸脱があるような行為はしないようにという意味でも、改善命令の中で、そこはしっかりと伝えたいというように思っております。

○福井部会長 松山先生、よろしいでしょうか。

○松山委員 度々、すみません。再凍結することによってクオリティが落ちるといえるエビデンスというのは、これは常識だと我々は思っていて、再凍結することによってクオリティが落ちないというエビデンスが全くない中で行われているということが問題なのだろうと。だから、再凍結をするのだったら、それも見越して提供計画の中に書き込んでいただく必要があると思いますし、書き込むのであれば、サイエンティフィックなエビデンス

を示していただかないと、医者も博士号を取っているのだから、研究者の端くれなわけだから、最低限のことをやっていただきたいというところですよ。以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。紀ノ岡先生、どうぞ。

○紀ノ岡委員 ありがとうございます。もう一度、無菌のほうの話なのですが、その情報をお持ちならば教えていただきたいのです。この培養のときに、抗生物質の系統は添加がいつからいつまでなのかが少し分からなくて、それで検出できていたらかなりひどい汚染という表現になるし、ちょうど最後、抗生物質を抜いたところから起こるのならば、やはり手技をもう少し確立しなければリスクは高いのだなというところなのですが、抗生物質を入れている期間とか、入れていないのかという情報をお持ちでしょうか。

○福井部会長 いかがでしょうか。

○山岸参考人 感染研の山岸です。紀ノ岡先生、ありがとうございます。抗菌薬は添加されていたのですが、期間は詳しく確認ができませんでした。

○福井部会長 はい。現状ではそういうことですが。

○医政局研究開発政策課杉原室長 事務局ですけれども、少なくとも中間試験まではカナマイシン入りだったという話は伺っています。

○紀ノ岡委員 カナマイシンですか。

○医政局研究開発政策課杉原室長 カナマイシンだったと理解しています。

○紀ノ岡委員 カナマイシン。僕、常識がないのかな。カナマイシンって余り聞いたことがなかったので。遺伝子組換えのときとかにカナマイシンを結構使っていますけれども。ゲンタマイシンとかではなくてカナマイシンですか。

○医政局研究開発政策課杉原室長 カナマイシンだったというふうに聞いています。

○紀ノ岡委員 それなら、むしろ山口先生の言っていることでいいのかな。カナマイシンってゲノム陽性・陰性、マイコ、全部含むのですか。

○山口部会長代理 研究的には非常によく使われているほうだと思います。ストレプトマイシン、ああいうのも使いますが、カナマイシンも、どちらかというところのかなり広いものだと思います。

○松山委員 アミノグリコシドでかなりブロードだと思うのですが、制菌作用というのがあるので、濃度が低い場合、細胞を殺さずに、増えはしないけど殺さなくて、抗生剤がなくなった後に増え始めるということがままあると思います。そういう非常にアンラッキーのウィンドウに入ってしまった可能性はあると思います。ただ、先生のおっしゃるように、カナマイシンは余り聞いたことがなくて、通常はゲンタマイシンだと思います。今までの再生医療で見ているものは、ほとんどゲンタマイシンだと思います。以上です。

○紀ノ岡委員 ありがとうございます。

○福井部会長 後藤先生、どうぞ。

○後藤委員 今後の手続ですけども、例えばいろいろ調査して改善命令を出した場合、改善したかどうかは、今後どのような形で確認されていくのかについてちょっと伺えればと

思います。かなりいろいろと問題があるようですので、それが改善したと、どこでどういう形で評価するのか。改善したとしても、それを継続していいのかどうかはかなり問題になると思うので、今後の手続について教えていただければと思います。

○医政局研究開発計画課森田主査 ありがとうございます。事務局でございます。12月24日の時点で改善命令を発出しております。改善命令の中で、改善すべき事項を列挙して、申請者に伝えている状況です。今回の医療機関が改善した内容については、我々厚生労働省側と医療機関側でやりとりをして確認して、進捗も含めて確認をして、改善してもらうことをしっかりと確認していきたいと思います。

○後藤委員 どの時点でということではなく、事務局のほうで確認をして、ゴーサインはどのような形で。事務局のほうで出すのでしょうか。

○医政局研究開発政策課杉原室長 事務局でございます。参考資料1-1の最後の7ページ目を見ていただきたいのですが、これは、5ページ目から、改善命令の概要ということで、CPCに関することとか、医療機関A、Bに対してそれぞれ出しておりますが、これらに関しては改善計画を策定して提出するということ、ここは関東信越厚生局が担当になりますが、期間を定めて、それまでの間に改善計画を定めて提出していただく。それに基づいて、改善されたかどうかをこちらで確認して、改善されたことがこちらのほうで確認できましたら、それで改善命令の解除となるという形のプロセスになります。

○後藤委員 ありがとうございます。

○福井部会長 ありがとうございます。そのほか、ございませんでしょうか。時間のこともありますので、もしないようなら次に進みたいと思います。1-2、再生医療の無菌試験の考え方について、山口先生より御説明をお願いいたします。

○山口部会長代理 山口です。この資料については、令和3年から5年に掛けて、AMEDの再生医療実用化研究事業の中で医療提供されている、クリニック等で医療提供されているような再生医療における無菌試験の考え方を提示するという、私と松山先生とで共同研究させていただき、その成果を報告させていただいております。それに基づいて、今回の事例も含めて、無菌試験だけではなく、無菌試験を担保するための対応について、この報告の中でまとめていることについて、概略を説明させていただければと思います。

次のスライドをお願いいたします。このスライドは、国内外の公定書である USP、EP、JP も含めてですが、細胞治療に限定されているわけではないのですが、細胞治療といった、有効期間が非常に短い医薬品の迅速無菌試験を行うために、あるいは投与の可否を判断するための迅速無菌試験法についてまとめられております。その中で、米国の GC1071、ヨーロッパは EP5.1.6 と EP2.6.27、日本は参考情報になっております。この中の公定書に関しては、今申しましたように、無菌化工程がない細胞製剤について、迅速に無菌試験を提案する形で、多様な試験法があるのですが、特に採用する試験法の精度や感度などの評価の在り方の考え方を示しているのは EP だけです。USP、JP に関しては、それぞれの迅速無菌試験法の長所と短所、どういう所に注意すべきかということが記載されておしま

す。

次のスライド3をお願いいたします。無菌試験法の採用時に用いる試験法の特徴や限界を認識した上で、それぞれの製品の特性に応じて、例えば長期の培養を行う、培養を行わない、あるいは途中の中間工程で試験を行う様々な状況に応じてどの試験を選択するかべきかと解説されています。例えば、角膜細胞の培養であれば被験物は非常に少量しかありませんし、一方でT細胞のように大量に培養する場合には、検体数を多く使用できるというような視点でも記載されています。

このような特性に応じて、どの無菌試験を実施するかや、その採用する試験の特性や限界を説明されております。試験の特性に応じて、投与の判断をどのようにするか、あるいは、1回だけの迅速無菌試験を実施するだけではなく、それぞれの中間工程の試験も含めてどのように無菌性を判断するかということが書かれております。

もう1つは、試験で得られた結果が、その製品の投与の可否を判定をするためのアルゴリズムの考え方なども示されております。このような、薬局方の公定書に書かれていることに従って、様々な迅速法が開発されていますので、これらの多様な試験法をレビューした上で、どのような提案ができるかということ、報告書の中でまとめております。

スライド4をお願いいたします。これらの迅速無菌試験法は、大きく2つに分けられ、検体を培養して微生物を増幅させて検査を行うような試験があげられます。その場合も、先ほど山岸先生がおっしゃったように、14日間培養して濁度やコロニーの形成で見るといようなケースもあります。それらの代わりに、微生物のO₂の消費やCO₂の産生で検出するような試験法、それから微生物の産生するATP依存的な蛍光発光を利用し割と高感度に見る試験などもあります。

このような培養法とは異なり、培養を行わない直接法のほうが、より短期間に結果が出るということで、いくつかの試験法があげられます。例えばフローサイトメトリーを使うとか、細菌にしかないような脂質を検出する方法などもあります。さらには、一番よく開発が進んでいるのが、16SrRNA、あるいは23SrRNAなどの保存性の高い遺伝子を標的として、その遺伝子の部分配列を増幅して検出する方法があり、その増幅反応により非常に高感度に検出できるということで、よく使われております。

無菌試験として採用する場合の注意点として、特にEPなどに書かれているのですが、試験の正確性や精度、特異性、直線性や検出感度の評価が必要とされて、その評価法も言及されています。ただし、これはどういう視点での評価かということ、このような試験法を開発するディベロッパーに求められるデータとして、あるいはそのような試験法の審査をするような視線でという形になっております。ですから、エンドユーザーがこのような精度や正確性や特異性などのバリデーションまでを確認することは、余り期待されていないと言えます。ただし、どのような試験を実施するか、それぞれの製品の特性に応じて採用する試験の精度、感度等ぐらいは確認する必要があるだろうとされております。

こういう点を考慮した上で、特に今日のお話にあるような、例えば医療提供を行ってい

る所が、検査も含めて人員の充足性、などについて、細胞加工物としての制限があるなかでどのような試験を採用するべきかが課題となります。

次のスライドをお願いいたします。迅速試験をする際の考慮としては、先ほど培養法については概略を示しました。培養法を使う場合には、最終製品よりも、むしろ中間工程で実施されることが多いと言えます。例えば今回の事例は1日だけ培養して、その結果をダクトでしか見ていないというようなケースであり、検出の不十分性が理解できるかと思えます。

公定書で例示されている方法では、例えばATP法で見る、あるいはCO₂産生で見るという場合には、中間工程で例えば2-7日経過すれば、かなり局方に近いような答えが出てくる可能性があるかと期待されます。ただ、今、私は局方に近い答えが出てくると言っているのですが、この辺りはあとで説明させていただきます。

一方で、出荷判定となった場合には、培養を適用するのは凍結保存できる再生医療以外では難しいので、その場合には先ほどのフローサイトメトリーの、蛍光物質を取り込んだ生細胞であれば、非常に蛍光が強くなるような蛍光物質を取り込ませてフローサイトメトリーやサイトメトリーで検出するなどがあげられます。

あとは、先ほど言いましたNAT・核酸増幅法で検査をするということも、非常によく行われています。この中には、例えばEPでNATをどのように適用するかということが課題となります。EPは細胞製品に対するNATの適用条件についても書かれており、このようなEPの基準に準拠して開発していることを標榜しているキットもあります。ただ、感度や精度に関して、環境からのゲノムの汚染がNAT法では非常に問題になります。増幅したもので検査環境を汚染をしてしまうリスクがあります。したがってNATを適用するには十分な技術がないと、十分な感度と精度と特異度を持ったアッセイができないので、そういうところの注意点も必要になるということです。

次のスライド6をお願いいたします。これは、例えばEPでNATが代表的な試験として書かれてはいるわけですが、試験を採用する際に、先ほど言いましたように、大量の細胞加工物や培養液がある場合と0.5ccなどと少量しかないというように、培養のスケールが検査の感度に大きく影響します。例えば、検液量からどれだけの量をサンプリングして検査するか。例えば、これはEPの中に書かれているのですが、その半量を使えば、ほぼ100%の感度になるだろうと。これは、現実的にはかなり難しい話です。そうすると、どれだけのサンプリングをして、その何本を対象に増幅した検査の感度がどれだけかという、それぞれの掛け算に基づいた感度の評価も必要となります。この5で書いてある感度というのは、採取量、検体数、増幅産物の検出感度の積算として出てくるものです。こういうことを考慮して、どれだけの感度があって、しかも少なくとも例えば100cfuを担保するのか、あるいは10cfuを担保するのかというところも、全体として考える必要があるのだろうと思います。

そういうことを含めて、検出限界（LOD）を明らかにした上で、増幅の有無を見るので

はなく、その検査の実施が適切に行われたかという陽性、陰性コントロールの実施も抽出からやらないと意味がないところがあるかと思っておりました。そういうまとめ方をさせていただきます。

次のスライドをお願いいたします。もう1つは、先ほど NAT 法を十分な感度をもって適用するのは、その訓練も含めて多分クリニックで難しい一面があると感じておりました。さらには FIRM などにインタビューをして感じたのは、例えばゲノムの汚染が検査室で起きてしまうと、昔、日赤がある検査室で汚染を起こしてしまっていて、陰性コントロールにまで陽性が全部出てしまうというようなことが問題になったことがありました。そのようなことが NAT に起きる可能性があることも考慮しないといけません。もう1つは、キャリーオーバーの問題と、死菌や DNA というのは実験室で用いるプラスチック製品にも付いてしまっている可能性があって、そのためにどういうプラスチック材料を選ぶかという辺りをきちんとやらないといけないので、この辺りについては追加でこのようなところを注意しないといけないということをまとめていくことが必要なのだらうとしております。

今は検査のことばかりを申しましたが、最後のスライドをお願いいたします。先ほど培養法のところで、製造工程のどのステージに適用するか。若しくは、中間工程については先ほど言及しましたが、あるいは培養の受入れの所で、受入試験でもあり得るわけです。また長期の培養をする場合には、その培養の途中で工程内管理試験を実施することも考えられるわけです。それから、抗生物質を使っている場合、例えば抗生物質を使っている場合にはその静菌作用から1日しか培養しないと、ほとんど増えてこないわけです。そうすると、例えば局方にあるメンブランフィルター法などを適用しない限り、検査としては十分な感度が得られないと。もう1つ、今日、山岸先生に説明していただいた中でありますように、そういう施設の中の汚染の原因をどのようにモニタリングして、その結果に対する対応をしないといけないか。例えば、特に環境モニタリングをして、環境モニタリングで出てくるような、検出菌種が特定されていれば、それが必ず検出されるような試験法を採用するというような、試験の製造設備のモニタリングも含めて、どういう試験を採用するかということが重要だと、我々はまとめさせていただきます。以上です。

○福井部会長 ただいまの御説明について、御質問、御意見等ありましたら、よろしくお願いたします。いかがでしょうか。いろいろ、最先端のお話を伺いました。もしないようでしたら、今後の対応方針について、まず事務局より御説明を伺って、最終的に全体の御議論を頂ければと思います。それでは、事務局から資料 1-3、今後の対応方針について、御説明をお願いいたします。

○医政局研究開発政策課杉原室長 まず、1 ページを御覧ください。こちらは、令和 6 年 12 月に発令いたしました再生法に基づく改善命令に関してという資料です。事案の概要については、先ほど感染研の山岸先生から発表いただいたとおりであり、厚労省等が実施した立入検査を踏まえ、12 月 24 日に改善命令を発出しております。改善命令の概要については、先ほどお話ししましたとおり、参考資料 1 を御覧ください。

本事案の発生については、同定された課題、問題点、こちらも山岸先生のほうからありましたが、やはり細胞受入れ時の時点での無菌試験で汚染されていたということと、細胞の培養過程での交差汚染があったという観点と、最終産物の無菌性の確認が特に培養期間が不十分であった可能性もあったかと考えております。このほか、計画にない凍結・再培養等を繰り返したことであったり、温度管理の問題といったことが、汚染された微生物の汚染の増殖等に寄与した可能性はあると考えております。

それから、安全管理上の課題に加えて、記録の保存の問題であったということで、なかなか汚染経路の詳細な検証が難しかったと。実際に医療機関からの報告を受けて、認定再生医療等委員会も十分な究明や再発がとられない状態で、再生医療等の提供の継続を可としていたということで、今回一時的な停止を命ずる緊急命令が発令されたわけです。それから、厚生労働省への報告が規則上の報告期間を超過していたという課題が確認されました。これらの課題については、改善命令を受け、現在医療法人では真摯に対応いただいているところです。

2 ページを御覧ください。こちらは、本事案を通じて同定された課題です。これは、特定の医療機関に対してというよりは、この再生法に基づく再生医療の提供そのものについて、課題が幾つかあるのかということです。その論点としては、この4つを考えております。1つ目は技術の問題で、製造工程における清潔操作の技術であったり、あとは最終産物の無菌性を確認するための無菌試験の在り方、それから輸送の温度管理や環境モニタリングの課題、最後は疾病等報告に対する認定再生医療等委員会の審査等業務をどうするかということと、厚労省の報告体制の問題です。これらについては、こちらの記載にあるような方針を検討したいと考えております。

まず1点目の清潔操作に関しては、先ほど松山先生からも御指摘がありましたが、CPCに対して製造工程での清潔操作についての研修の履行や、業務手順の徹底等について、周知を掛けるということを検討したいと考えております。

2点目は、最終産物の無菌性を確認するための無菌試験ですが、先ほど山口先生からの研究結果の御報告もありましたが、こういった事案の今回の分析であったり、研究結果等を踏まえ、厚労省の事業の中で再生医療等、特に自由診療であったりクリニック等の実情等も踏まえて、適切な無菌試験をどのように実施すべきかということに関するガイダンス、こちらは迅速無菌法の技術的指針の部分も含む必要があると思っておりますが、その案を作成し、最終的にこの部会で策定して、医療機関に周知する方向でいかがかと考えております。

また、輸送の温度や環境モニタリングに関しても、同様に技術的な観点で検討が必要です。まず、無菌試験のほうを優先しますが、それを踏まえて作成するガイダンスや、ほかの既存文書等の盛り込みも検討したいと考えているところです。輸送時の温度管理については、施行通知でも実は記載があるところですが、この辺りに関しても十分な周知がなされていない可能性を我々も考えておりますので、対応を考えたいと考えているところです。

4 点目は、疾病等報告に関する認定再生医療等委員会の審査等業務と、厚生労働省への報告体制です。こちらは、認定再生医療等委員会の審査等業務のガイドラインを作成し、昨年5月に公表しております。こちらは、定期報告であったり、最初の審査の部分に関する議論は非常に多いのですが、疾病等報告への対応の具体に関しては、なかなか現時点で記載が十分でないところもあります。こちらに関しては、委員会の質の向上の事業の中で検討を行い、ガイドラインにも反映できる形で検討を進めていきたいと思っております。疾病等報告に関しては、規定期間内に厚生労働省へ報告する義務があるということに関しては、改めて研修会等も含めて周知を図っていきたいと考えております。事務局からは以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。ただいまの御説明と、先ほどの山口先生からの御説明を含めて、委員の先生方から何か御意見、御質問等ありましたらよろしく願います。片野先生、願います。

○片野委員 片野です。私の意見は、対応方針に逸脱管理の視点を周知することを加えてはいかかということ。つまり、手順を守るということだけ書いてありますが、ここから外れた場合はどのようにしていくかという考え方も併せて周知したいということです。

先ほどの改善命令にも逸脱の管理について、「製造手順からの逸脱」という表現がありますが、省令第105条のほうは「製造手順等」と書いてありますので、ここだけ独り歩きしてしまっていて、第102条には「細胞培養加工施設の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理と方法（以下「製造手順等」という。）」とフルセンテンスが書いてありますが、こういった所が外れて、やはり製造だけに集中しているように思います。

そこで改めて、環境モニタリングや設備・機器も含めて、あらかじめ決められている値から外れたときには、それをまず最初に記録して、それを今度は品質にどのような影響があるのかを考えて、それがその結果によっては誰に報告するのか、そういった責任体制や連絡体制も含めて、ここで改めて考えていただく。ここまで含めて再発防止ということではないかと考えます。つまり、改善の道筋も一緒に示したらいいのではないかと考えました。以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。事務局から何かありますか。

○医政局研究開発政策課杉原室長 正に今回の検討の中でも、そういった観点に関しては非常に重要な御指摘を頂いておりますので、検討すべき事項だと考えております。ありがとうございます。

○福井部会長 ありがとうございます。花井委員、どうぞ。

○花井委員 花井です。今回は、専門的なところは理解しにくいところもあったのですが、全体として杜撰さを感じるわけです。CPCの基準については今、三重基準になっていると思います。一番厳しいのはもちろんGMPクオリティ、要するに製販が持っているところは、こんなことは多分起こらないだろうなと思いますし、この本法律に関しては、クリニック、アカデミアベース、いわゆるCPC業者みたいなもので、若干基準が変わっていて、まずは

認定基準が今回の件で関係するのかどうかということで、やはり、認定基準が緩いなどは最初に思ったのですが、余り厳しくしても製薬企業とは違うので、再生医療が止まってしまってもということも考えて現行基準になっているので、今回の件を見ますとそこが気になったので、認定基準自体を見直すことはあり得るのかというのが1点です。

それから、先ほどちょっと杜撰に見えるというのは、属人的な組織のガバナンスがきちんとしているかということがあると思います。薬機の場合はもちろん責任者が法律で定められていて、場合によって責任者を代えろとか、そういったこともあるわけですが、本法についてはそこまではなっていないのですが、きちんと記録を取っているかとか、そういうことについて、それを確認する責任者がきちんとしていれば、こういうことは起こらないとか、そういうことがあるので、これは対応方針で法律の限界はあるのですが、属人的な組織自体というか、組織の有り様というか、そういうことについては手が出せないものかという気はします。

結果としてはこうなったのですが、結局のところ、そこに関わる人たちが未熟だったりとか、未熟な人を雇っている人が、きちんとその人に対して教育とかをやっていないとか、若しくは管理が行き届いていないとか、チェックしていないとか、そういった人的なものをすごく感じるのですが、その辺は対応方針から読み取れないような感じがするのですが、その辺の所はどう考えたらよろしいのですか。

○福井部会長 事務局、いかがですか。

○医政局研究開発政策課杉原室長 まず、今回の事案が発生したCPCに関しては、届出ベースのCPCということで、一定の基準を満たした医療機関に関して届出を出されて、実際に運用されているということで、認定は外部の所の案件になるので、実はされていないということになるわけですが、一定のクオリティに関しては、法令上の必要なものに関しては満たしたということで申請されて運用されているので、その辺に関してどうするかということは、法令上の観点も必要になりますので、ここはもう少し深掘りして考えていく必要があるかと考えております。

もう一点の組織のガバナンスの観点については正に御指摘のとおりで、1番目の所がそこに該当するかと考えております。これはどちらかと言いますと、技術に関してということになっていますが、業務手順の徹底であったりとか、研修の履行も含めてですが、これはガバナンスの部分も含んでくると思いますが、そういったことに関しては周知をしていく必要があるかと考えております。正に御指摘を頂いた所は非常に重要な観点と考えています。

○花井委員 ありがとうございます。

○福井部会長 ありがとうございます。松山先生、どうぞ。

○松山委員 事務局にお伺いします。今回の事案の場合、これは届出か、許可を受けたのか、どちらですか。恐らく、外に出しているのが届出ではなくて、しっかりPMDAが見ているとは思いますが、いかがですか。

○医政局研究開発政策課杉原室長　こちらは医療機関併設の CPC になりますので、届出 CPC となります。

○松山委員　その医療機関で採取されて、その医療機関で投与されているのですか。例えば、A という医療機関に付属の CPC で作っていたとしても、関係ないような B という医療機関で投与される場合は、これは届出でいいということなのですか。

○医政局研究開発政策課杉原室長　基本的には、医療機関のほうで外注をして使用する場合は、届出 CPC に外注をして、そこから実際に製造されて、契約の分を提供されることはあり得ると考えております。

○松山委員　この部分はそういう解釈になるかどうか、すみません、この部分は議事録から落としてもらうかもしれませんが、もう少し法律を読ませてください。以上です。

○福井部会長　よろしいですか。それでは岡野先生、どうぞ。

○岡野委員　これは第一種、第二種、第三種、どれにも絡む話だと思いますが、特定認定の委員会は別として、認定再生医療等委員会では、今回書いているような対応方針まで書き込んでいなくても、いわゆる適合判定をしてしまうことが多々あるのではないかと思います。これはもちろん提供者のみならず、委員会にこういう点も審査の過程でチェックをしるということの通達を是非厚労省から出していただければ有り難いかなと思います。それに関して、それがきちんと遵守しているかどうか何らかの方法でチェックしていくことも重要なことではないかと思います。

この辺はさすがに第一種の研究のほうで出す方々は、皆さんこういったようなことを書いてあると思いますし、遵守していると思いますが、何となく全部の再生医療提供計画に関して、審査の段階からこういったことに気配りがあるかどうかと言ったら、そこは何とも言えないので、改めてここに関しては、健康被害が実際に出たわけですから、それはしっかり遵守させるということをお願いしたいと思います。以上です。

○福井部会長　ありがとうございます。よろしいですか。佐原先生、どうぞ。

○佐原委員　日本医師会の佐原です。確認ですが、この医療機関と CPC は現在、一時停止を命ずる緊急命令を発令された後、停止中ということですが、今後何をどうすれば、再開を許可することになるのですか。

○医政局研究開発政策課杉原室長　佐原先生、ありがとうございます。参考資料 1 にある改善命令に、具体的には今回同定された課題に関係することがメインになるのですが、そういったことに関して改善を行ってほしいと。いわゆる法令上に適合する形で実施するという観点と、もう 1 つが、今回のような重大な感染症の事案が発生してしまったわけですが、それに対して適切に無菌試験の在り方も含めて、実際にあったプロセスや清潔操作の在り方の見直しといったことをきちんと改善するよというこを、今回の改善命令の中にそれぞれ医療機関と CPC に対して出しておりますので、それらを確認して、こういった改善命令を踏まえて改善を頂いて、そこで確認した上で進めていくという形を考えているところです。

- 福井部会長 佐原先生、よろしいですか。
- 佐原委員 提出をした後、もう一回、現地にどなたかが確認に行かれるということですか。
- 医政局研究開発政策課杉原室長 まず、改善がなされたどうかに関しては、確認作業を行った上で、しっかり改善がなされたということが確認されてから、改善命令自体は解除になるという形のプロセスになるかと思います。
- 佐原委員 改めての確認ですが、こういった計画が提出されて、その計画書が問題なければ良いということですが、現地調査に入って、現場を確認する対応にはならないのですか。
- 医政局研究開発政策課杉原室長 現地に入って確認する作業の必要性は、それを見てからになります。必要があればそれをやることになるかと思います。
- 佐原委員 分かりました。まず、改善計画を提出してからということですね。
- 医政局研究開発政策課杉原室長 おっしゃるとおりです。
- 佐原委員 分かりました。ありがとうございます。
- 福井部会長 それでは、最初に長村先生、その後、花井先生お願いします。
- 長村委員 長村です。詳細な御報告と対応をありがとうございます。2点ありまして、1つは、非常に根本的なところでちょっと引っ掛かったのが、「生来健康な成人」と書いてありますが、これはがんの患者さんではないのですか。まず、根本的な質問です。
- それから、先ほども少し出ていたのですが、これは最後までカナマイシンが入っていたのかということ、なるべく早く確認をされたほうがいいのかと思いました。治験ですと、PMDAで最後の培養のところは抗生剤を抜きなさいと言われることが多くて、それでしたら、直接法でいいと思いますが、そうでなければメンブレンフィルター法になるかと思いました。その点だけ確認をお願いしたいと思います。以上です。
- 福井部会長 ありがとうございます。いかがですか。
- 医政局研究開発政策課杉原室長 今回の再生医療等提供計画については、がんの予防を目的としたNK細胞療法というのが計画名になっていて、一応予防であったという理解です。
- 長村委員 がんの患者さんではなくて、本当に生来健康な方だったということですよ。分かりました。
- 医政局研究開発政策課杉原室長 カナマイシンに関しては、我々が調査をした中では、最終工程においては、そういったものが入らない形になっているという話を伺っていたのですが、具体的な工程に関しては、今こちらでは確認できませんので、申し訳ありません、また確認させていただきます。
- 長村委員 了解です。
- 福井部会長 花井先生、どうぞ。
- 花井委員 先ほど松山先生のお話を聞いていて、私も混乱しているところがあって、ク

クリニック併設の CPC だと、つまり、CPC が主に依頼を受けてサービスとして加工するという場合は、やはり認定になって、この場合は CPC を持っている施設の医師と、実際に投与する医師の共同診療みたいな形に患者さんとの関係はなるのですか。例えば、これは医療過誤だとすると、CPC を有しているクリニックの医師と、実際に投与している医師が、クリニックが違ふとしたら、共同診療体制で両方の医師の診察を受けたという医療上の契約になっているのですか。そこが CPC の関係と、医師と医療機関との医療契約の関係の整理というのがちょっと混乱してしまっているのですが、今分かる範囲で、認定か届出かというところと。あまりに昔で記憶が曖昧ですが、ちゃんと届出で、認定して PMDA が見ていく所は受託されて、細胞加工物を供給するという業をしている所は認定であると。クリニック併設は、そこで行う医療行為、若しくは連携して医療行為を行う場合は届出でいいというような理解でしたが、理解は間違っていますか。

○福井部会長 事務局、いかがですか。

○医政局研究開発政策課森田主査 花井先生、ありがとうございます。まず CPC に関して、今回は届出の CPC でした。我々としては提供計画の中に、例えば他院の届出 CPC で細胞を作るという計画があったとすれば、その治療を行う所ではない他の医院の CPC で細胞を調整することは可能だと考えております。

この案件は少し複雑なところがありまして、細胞の採取自体は医療機関 B で行われていたのですが、最終的な投与は医療機関 A で行われて、これも実は、本来は医療機関 B で採取をして、最終的に医療機関 B で投与するという計画でしたが、そこも少し逸脱があったということで、計画に本来ない医療機関 A で投与してしまっていたということも実は問題であって、そこも改善命令の中で指摘はしているところです。こちらの説明でいかがですか。

○花井委員 分かりました。となりますと、患者に関しては、A と B の医師の共同診療という立て付けにならないとおかしいかなと思うのです。今回の場合は、本来 B・B でやるはずだったわけですから、逸脱というか、そういう意味では、本来こちらが設計した制度からちょっと逸脱されてしまっているような気がして、それを改善命令して、直ったから良かったねという話で収まるものかという気がちょっとしました。最後は感想めいて、正しい認識かどうか分かりませんが、患者からしたら、どこの医療機関で診てもらおうという計画で、もし業者であれば製薬企業ほどではないですが、きちんと認定された所から供給される細胞を使った治療を、A という大学病院でやっているというのは分かりやすいのですが、今回の件は誰に責任、自分の主治医以外に誰かということになると、法律上の整理も曖昧になっているなと思いますので、そこをまた事務局のほうで検討して整理してもらえればと思います。私の認識が違ふところがあればまたそうかもしれませんが、教えていただきたいと思いました。以上です。

○医政局研究開発政策課杉原室長 ありがとうございます。事務局です。最終的に再生医療等提供計画に基づいて再生医療等を提供する場合には、再生医療等を提供する医師に最

終的な責任があるということになりますので、今回であれば、基本的には最終的に投与したのは医療機関 A なので、医療機関 A の医師になるわけです。今回、医療機関 B にも同じ再生医療等提供計画が出ていて、医療機関 A にも同じ再生医療等提供計画があったのですが、例えば B で採取したものを A で投与していいといったような計画にはなっていなかったもので、そこに関してはきちんと計画に適合させるようにということを、改善命令を出しているところです。

○福井部会長 ありがとうございます。計画になかったことと言えば、松山先生が先ほどおっしゃった、検体を再凍結すること自体も、そもそも計画になかったことを行っているわけで、そういう点も含めて、対応を是非お願いできればと思います。松山先生、先ほど挙手機能が挙がっていましたが、どうぞ。

○松山委員 ありがとうございます。まだ頭が整理できていないので、後ほど細かくお話を伺いたいと思います。提供計画自身も逸脱があったので、提供計画自身、両方とも止まっているということですよ。

○医政局研究開発政策課杉原室長 事務局です。最終的に改善命令の命令内容に従って改善がなされることを確認されるまでは、同計画に基づいた医療の提供はできないということになります。CPC に関しては、そういった規定がないものですから、現在も緊急命令が発令されているままという形になります。

○松山委員 ありがとうございます。今回の再生医療等法だけの話で議論していますが、これは業務上の過失致死傷にも当たる事案だと思いますので、もう少し丁寧に何が本当に原因なのか調査すべきであろうと思いました。以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。ほかにはいかがですか。申し訳ありません、時間のこともありまして、ほかには特になければ、再生医療等の実施における無菌試験の考え方を主として御報告いただきました。また、今後の対応方針の案などについても説明いただきました。ただいまいただいたいろいろな御意見については、幾つか確認を事務局にお願いするところもありますので、無菌試験のガイダンス作成に向けてこの作業を続けていただければと思います。そういうことで、よろしくお願ひいたします。

○医政局研究開発政策課右近専門官 次の議題は非公開となりますので、傍聴の皆様はウェビナーから退室をお願いいたします。委員の皆様は、事前に御案内しております Zoom ミーティングの URL から再度入室をお願いいたします。入室確認等に 5 分ほどお時間を頂きますので、御了承いただけますと幸いです。

(傍聴者退室、部会委員再度入室)

○福井部会長 それでは、再度入室いただきありがとうございます。それでは、2 つ目の議題に入りたいと思います。第一種再生医療等提供計画の再生医療等提供基準への適合性確認をお願いしたいと思います。最初に、東海大学医学部附属病院の案件です。事務局より、利益相反の取扱いに関する規程に基づく参加の可否について、報告と資料の説明をお願いします。

○医政局研究開発政策課右近専門官 梅澤委員、鈴木委員は、利益相反の取扱いに関する規程第4条の検討不参加の基準の規定に基づき、恐れ入りますが、御退室願います。

(梅澤委員、鈴木委員退室)

○医政局研究開発政策課右近専門官 それでは、本件の概要の説明をします。計画名は「変形性膝関節症を対象とした次世代同種軟骨細胞シート(NACS)の安全性を評価する臨床研究」です。本件は、第97回再生医療等評価部会において審議され、部会長預かりとなったものでしたが、部会後のやり取りを踏まえ、継続審議として部会での再審議を頂く必要があると判断されたものとなります。資料は、資料2-1-1から資料2-1-35となっております。部会後のやり取りに関しては、資料2-1-10の質問事項No.14以降にまとめられています。具体的な計画の修正内容としては、CPCの構造設備の変更申請と、それに伴う各種書類の記載整備となります。今回、事前質問は頂いておりませんでした。事務局からは以上です。

○福井部会長 それでは、提供計画の説明のために申請者に入室いただきます。関係の3名の先生方、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXに入室をお願いします。

(申請者入室)

○福井部会長 ありがとうございます。それでは、申請者の方々から10分程度で御説明をお願いします。

○東海大学 よろしく申し上げます。それでは、共有させていただきます。今、画面を共有できておりますでしょうか。

○福井部会長 はい、共有できています。

○東海大学 それでは、よろしく申し上げます。本件は、第97回の8月の本会で一度御審査いただきましたものです。CPC改修工事中であったため、変更届を出して、今回、もう一度お願いするものです。よろしく申し上げます。

私どもは、変形性膝関節症に対して、細胞シートを用いた再生医療を行っております。自己細胞シートは、臨床研究を経て先進医療Bで実施しております。同種のほうは、臨床研究を終了しまして、企業治験を準備中です。アライメント矯正術、0脚を矯正する手術の際に、細胞シートを移植するやり方で、全て同一のプロトコルで行っております。自己の細胞シートは、臨床研究を経て先進医療Bとして、そして同種のほうは、臨床研究を終了しまして、企業が治験届を提出しているところです。本件は、NACSという次世代の同種細胞シートを用いまして、日立の自動培養装置を使って臨床研究と同一のプロトコルで行うものです。

こちらの細胞シートは、横軸が軟骨の変性具合、縦軸がその治療法ですが、細胞シートの移植というものを、高位脛骨骨切り術という手術と一緒にしているものです。これまで、自己の細胞シート、同種の細胞シートそれぞれ課題がありましたが、この次世代の同種細胞シートは、安全性と有効性が評価された、既に臨床研究で使用された細胞を使って、今回、自動培養装置を使って本臨床研究を計画しているものです。

こちらがプロトコルです。先の部会で、年齢の所、同種の所、年齢を 60 歳未満ということで合わせております。あと、部会の先生方からの御指摘で、副次評価項目に安全性の非重篤な有害事象の種類、発生頻度も入れることを追記しているものです。この臨床研究では、今回、同種のドナーの新たな採取は行いません。前回の臨床研究で使用した細胞を使って評価します。こちらも同一のプロトコルになっております。少しこのアローワンスの所が間違っていましたので、修正をさせていただきました。御指摘ありがとうございました。

臨床研究ですが、従来、手培養で培養していたものを今回、東海大学に設置した自動培養装置を用いて、温度応答性培養皿を使用せずに大量培養を行うというものです。日立の細胞自動培養装置で NACS を製造しますが、大量培養の自動化を実現しております。完全閉鎖系の消耗品による無菌環境を確保しております。NACS の大量培養の培養容器は東海大と日立の共同研究で開発しているものです。

これは、従来の細胞シート、PD シートというのが従来の細胞シートですが、それと NACS は細胞数、バイアビリティ、そして表面マーカー、全てほぼ同一ですし、こういった免染でもほぼ同一で、厚さ、あるいは細胞シートが分泌する TGF β 1 という重要な成長因子がありますが、その分泌量もほぼ同一というものです。これらの結果を経て、非臨床 POC を外部の試験機関に委託しております。ヌードラットの膝の全層欠損モデルに、非治療群と、NACS を輸送のときに接着した状態で送ったものと、剥離した状態で送ったもの、そして、従来の同種の細胞シートというところで評価しております。こちらが品質保証証明書になっております。こちらが結果です。この 3 群でほぼ同一の有効性が確認されたことが分かっております。

私どもは、この結果を経て今回、第一種の再生医療等提供計画で、今までの細胞シートとの同等性を評価してしっかり見ていくということで、将来的な企業治験に資するデータを取っていきたいと思っております。これまでの本部会で御指摘いただいたものですが、9 月 17 日に再生医療等研究推進室から御連絡いただいて、前回の回答までで特に追加の御意見はないということでしたが、CPC、新たにクリーンブースとガウニングブースを設置して、クリーンブース内に自動培養装置を設置するという事なので、変更届を提出してから再度審議ということになりました。

それで、これまでこのような事前質問 13 個と、部会での御指摘事項 6 個に対して回答を申し上げてきましたが、今回、後半部分について、御指導いただきました点をもう一度提示させていただきます。まず、組織提供者の年齢基準を明確化しようということで、採取時に 0~5 歳までというところを明記させていただいております。CPC の構造設備変更に伴う対応ということで、こちらは、クリーンブースを設置して、自動培養装置を設置した後に、変更届を関東厚生局に提出して受理していただいております。こちらが提出した書類です。ちょっと小さいので拡大しますと、今回はクリーンブースを CPC 内に設置しまして、その中に自動培養装置を設置することにしております。日立の自動培養装置ですが、

大量培養を実現しまして、完全閉鎖系の消耗品による無菌環境を確保しております。NACSの大量製造用の培養容器を東海大と日立の共同研究で開発したものです。

管理基準も改定しております。こちらは、この自動培養装置の清掃方法であるとか、パーティクルのモニタリングですとか、あるいは、クリーンブース内での無菌操作が含まれるかということの確認ですが、こういった治具を用いております。こちらはパーティクルのモニタリングです。こういったものを実際に使って報告書も出しているところです。

製造管理の基準改定に関してです。レイアウトにブースの位置を明確化し、清浄度を施設が判定できるように記載すること。清浄度が異なる部屋間での培養容器と搬送する場合の運用を明確に記載することということで、こちらで記載させていただいて、この細かい部分、クリーンブースの前室、あるいはクリーンブース内でのところを追記させていただいて、物の移動に伴う汚染の部屋の拡散防止システムということで、この細胞調整室で物を袋又はコンテナで梱包して密閉してですとか、外観検査、清拭の後に保存、室内のクリーンブース内へ搬入するですとか、あるいは、クリーンブースで物を袋又はコンテナで梱包して密閉して、パスボックス内で外観検査、清拭の後に前室へ移動させるとか、こういったことを追記させていただいております。以上でございます。よろしく申し上げます。○福井部会長 ありがとうございます。それでは、委員の先生方、ビデオをオンにいただければと思います。質疑応答に移ります。委員の先生方から、申請者の先生方への追加の御質問、御指摘がございましたら御発言をお願いします。よろしいでしょうか。もしないようでしたら、適合性確認について審議を行いますので、申請者の先生方は、どうぞ御退出をお願いします。

○東海大学 ありがとうございます。

(申請者退室)

○福井部会長 ありがとうございます。それでは、ただいまの説明につきまして、御意見、御質問等ございますでしょうか。よろしいですか。特に御意見がないようでしたら、ただいまの第一種再生医療等提供計画につきましては、再生医療等提供基準に適合していると認めることといたします。ありがとうございます。

(梅澤委員、鈴木委員入室)

○福井部会長 続きまして、議題2の②です。千葉大学医学部附属病院の第一種再生医療等提供計画です。事務局より、利益相反の取扱いに関する規程に基づく参加の可否、資料の説明をお願いします。

○医政局研究開発政策課右近専門官 長村委員は、利益相反の取扱いに関する規程第4条の検討不参加の基準の規定に基づき、恐れ入りますが、御退室願います。

(長村委員退室)

○医政局研究開発政策課右近専門官 それでは、本件の概要を御説明いたします。計画名は「再発・進行頭頸部がん患者を対象とした iPSNKT 細胞動注療法及び自家 DC/Gal 併用療法の忍容性、安全性及び有効性に関する第 I 相試験」です。本件は、第 84 回再生医療等

評価部会において審議され、再生医療等提供基準に適合していると認められた再生医療等提供計画の変更です。資料は、資料 2-2-1～資料 2-2-16 となっております。変更点については、資料 2-2-16 を御覧ください。今回の主な変更点は、研究デザインの変更等です。事前質問に対しましては、申請者から適切に回答いただき、資料 2-2-13 にまとめております。事務局からは以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。ただいまの説明につきまして御意見、御質問等ございますでしょうか。よろしいですか。ほかに、もし御意見がないようでしたら、ただいまの第一種再生医療等提供計画につきましても、再生医療等提供基準に適合していると認めることといたします。ありがとうございます。

(長村委員入室)

○福井部会長 続きまして、議題 2 の③医療法人健康みらい RD 歯科クリニックからの第一種再生医療等提供計画です。事務局より、利益相反の取扱いに関する規程に基づく参加の可否の報告と、資料の説明をお願いいたします。

○医政局研究開発政策課右近専門官 本件については、利益相反の取扱いに関する規程に基づき、不参加となる委員はいらっしゃいません。

それでは、本件の概要を御説明いたします。計画名は「他家歯髄幹細胞による根管治療後の歯髄再生治療」です。本件は、第 97 回再生医療等評価部会において審議され、再生医療等提供基準に適合していると認められた再生医療等提供計画の変更です。本件につきましては、事前に御了承いただいた「特例審査」による審査とさせていただきました。特例審査の詳細につきましては、参考資料 1 を御覧ください。委員から特段の御意見、御質問はございませんでした。部会長及び部会長代理に御報告の上、短縮通知の発出の手続きを行っております。事務局からは以上でございます。

○福井部会長 ありがとうございます。ただいまの説明につきまして御意見、御質問等ございますでしょうか。よろしいですか。

○松山委員 すみません。1 つコメントなのですが、よろしいですか。

○福井部会長 はい、どうぞ。

○松山委員 RD 歯科クリニックの場合、委託をされていると思うのですが、委託先で適切に廃棄物が処理されているかどうかということも、管理をしていただければ有り難いと思っています。というのは、細胞を培養して、頂くという状況なので、例えば、その先に細胞が余計に増えたから、残った細胞を説明同意文書外で使われるとか、説明同意文書の範囲外で使われる場合、本来医療契約の一環として成立していないということになるので、そこをちょっとコメントとして、今後も同じように受託されている場合には、受託先に医療廃棄物がマニフェスト等にのっとして適切に処理されていること、並びに説明同意文書のとおり細胞が処理されていて、目的外使用がなされていないことをしっかりと確認した上で受委託を進めてくださいという形でコメントいただければ有り難いと思います。以上です。ありがとうございます。

○福井部会長 ありがとうございます。事務局、いかがですか。

○医政局研究開発政策課森田主査 事務局でございます。松山先生、コメントいただきありがとうございます。御指摘の点が計画に含まれているところではありませんが、重要な御指摘だと思いますので、申請者の方にはお伝えをしておこうと思います。ありがとうございます。

○福井部会長 ほかにはございますか。ほかに御意見がないようでしたら、それでは松山先生からの御意見はできるだけ実行していただくということで、ただいまの第一種再生医療等提供計画につきましては、再生医療等提供基準に適合していると認めることといたします。ありがとうございました。

以上で、本日の議題を全て終了いたします。ほかに何か、委員の先生方から御発言なり、ございますか。もしないようでしたら、事務局から何かございますか。

○医政局研究開発政策課杉原室長 ありがとうございます。今回、今月をもちまして長年部会を引っ張っていただきました福井部会長、そして山口部会長代理におかれましては、厚生科学審議会の任期末ということになり、御退任となります。再生医療等安全性確保法の成立以降、長年にわたりまして本法に基づく再生医療等の安全性の確保や研究開発の推進に御尽力いただきましたことを、事務局一同感謝申し上げます。それでは先生方、最後に部会の委員の皆様に向けて、お一言ずつ頂ければと思います。

○福井部会長 長い会の後、恐縮です。一言御礼申し上げます。このテーマ自体、私が厚生科学審議会の会長をしていることもあり、この部会長をお引き受けしているという図式で私自身、本当に勉強することばかりで、特に山口先生、松山先生からは非常に個人レベルでいろいろなことを教わりながら、実は司会をさせていただきました。できるだけ、この再生医療が多くの人々に役立てられるように研究成果、国として今まで以上に進めていただければと思います。

委員の先生方、本当に毎月、ほぼ確実にある会議なものですから大変だと思いますが、今後とも是非よろしく願いいたします。本当に、長い間ありがとうございました。

○山口部会長代理 山口です。もう時間がないですので。私、ヒト幹からずっとやっており、確かに事務局が言われたように、ちょっと長くやりすぎたかなと私も感じておりました。福井先生と一緒にこの場に座らせていただき、いろいろ議論をさせていただきました。再生医療については厚労省というのは規制するほうというところと、もう1つは開発のこの事業は、再生医療を促進するという側面もあります。したがって、それを適切に促進するというのは、この部会の役割の大きな柱だろうと思っております。是非、その点について今後も部会委員の先生方、運営をしていただければ有り難いと思います。ありがとうございました。

○医政局研究開発政策課杉原室長 両先生、ありがとうございます。本部会委員として御出席は本日が最後となりますが、お二人の御知見は我が国の再生医療の推進にとって宝ですので、引き続き本部会のことについて、温かく見守っていただければと思っております。

改めて、長年にわたりまして、本部会を仕切っていただきまして、どうもありがとうございました。

なお、次期の部会長、部会長代理につきましては、次回の部会におきまして御相談させていただければと存じます。

また、次回の開催につきましては改めて日程等を調整の上、委員の皆様にご連絡等を差し上げればと思っております。事務局からは以上でございます。

○福井部会長 それでは、本日はこれで閉会といたします。本当にありがとうございました。