

特定細胞加工物概要書

再生医療等名称：口腔粘膜由来細胞による経尿道的尿道狭窄症治療

再生医療等提供計画申請者：社会福祉法人仁生社江戸川病院

〒133-0052 東京都江戸川区東小岩 2 丁目 24-18

【管理者】加藤 正二郎

提出年月日：2023 年 10 月 01 日

No	項目及び内容	
1. 特定細胞加工物を使用する再生医療等に関する事項		
(ア)	再生医療等の名称	口腔粘膜由来細胞による尿道狭窄症治療
(イ)	再生医療等提供機関	名称) 社会福祉法人仁生社江戸川病院 所在地) 〒133-0052 東京都江戸川区東小岩 2 丁目 24-18 連絡先) 03-3671-1221
(ウ)	再生医療等を行う医師等	古賀祥嗣、堀口明男
エ)	再生医療等の概要	
	内容	自己由来の口腔粘膜由来細胞を増殖させ、ゲルとともに培養を行い、尿道狭窄部へカテーテルにて投与を行なう。
	等 適 応	尿道狭窄症
	る 期 待 能 力	尿道狭窄が改善され、既存の方法より再発を防止する効果が予測される。
	量 用 法 又 は 使 用	ゲル含有口腔粘膜由来細胞 10 の 6 乗オーダー
	概要	尿道狭窄症の治療は大きく二種類の方法に分類できる。ひとつは開放手術によるフォーマルな尿道形成術（狭い部位を切除してつなぎ直す、もしくは何らかの組織を使って尿道を作り直す治療）、もうひとつは尿道の中から狭窄部を広げる経尿道的治療である（内視鏡の先端についたナイフで狭い部位を切開して広げる内尿道切開術、金属の棒（ブジー）や風船（バルン）などで狭い部分を広げる尿道拡張がある）。尿道形成術は成功率の高い治療法であるが、極めて専門的な技術を要する難度の高い手術であるため、ごく一部の限られた医療機関しか行っていない。そして全身麻酔での手術と比較的長い入院期間も必要である。一方、経尿道的治療は局所麻酔下で外来や短期間の入院で治療が可能である。尿道形成術に比べて手技が簡便なため全国の病院で広く行われているが、成功率が低い治療である。そのため、侵襲が低く、成功率の高い治療法の開発が急務と言われている。参考文献のインドで行なわれた同種治療の報告では、内尿道切開単独では治癒し得ない難治性尿道狭窄 6 例に対して本法が施行され、3 年経過時点で 4 例（66%）が治癒し、合併症もみられなかった。したがって、本治療を行なうことは、 現状の経尿道的内尿道切開術を補完し、経過良好であることから 自由診療で費用がかかる点を除けば患者様にとって得られる利益と起こりうる不利益を比較検討し、利益が不利益を上回ると推測されることから、本再生医療を行うことは妥当であると考えられる。 ※参考文献 Vaddi SP, Reddy VB, Abraham S. Buccal epithelium Expanded and Encapsulated in Scaffold - Hybrid Approach to Urethral Stricture (BEES - HAUS) procedure: A novel cell therapy - based pilot study. International Journal of Urology (2019) 26, 253--257

№	項目及び内容																																																																							
	国内 外 の 実 施 状 況	<p>本再生医療等提供計画に記載された再生医療の方法の概略は自己の口腔粘膜を含む組織を採取して上皮細胞を単離培養、一部はゲルとともに培養を行い、足場となるゲルとともに注射器にて尿道カテーテル周囲から尿道狭窄部に注入を行って、細胞の移植をねらう方法である。国内において本再生医療等提供計画に記載された再生医療等と同種の方法としては行われていないが、インドで6例の臨床例が行なわれており、3年経過後も4例(66%)が再狭窄していない。</p> <table border="1" data-bbox="405 517 1505 864"> <caption>Table 1 Patient characteristics and procedure details</caption> <thead> <tr> <th>Sl No.</th> <th>Etiology</th> <th>Age (years)</th> <th>Prior interventions</th> <th>Graft size (cm)</th> <th>Initial cell count (million)</th> <th>Final cell count (million)</th> <th>Stricture length (cm)</th> <th>Follow-up (months)</th> <th>Auxiliary procedure</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Idiopathic</td> <td>38</td> <td>Endoscopic urethrotomy (twice)</td> <td>0.5 × 0.5</td> <td>0.3</td> <td>1.4</td> <td>2.5</td> <td>18</td> <td>Buccal substitution urethroplasty</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Idiopathic</td> <td>28</td> <td>-</td> <td>2 × 1</td> <td>1.57</td> <td>11.6</td> <td>2</td> <td>40</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Idiopathic</td> <td>70</td> <td>Buccal substitution</td> <td>2.5 × 1.5</td> <td>0.76</td> <td>10</td> <td>2</td> <td>39</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Idiopathic</td> <td>37</td> <td>-</td> <td>2 × 1.5</td> <td>2.24</td> <td>9.2</td> <td>2.5</td> <td>36</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Idiopathic</td> <td>45</td> <td>Endoscopic urethrotomy</td> <td>2 × 1.5</td> <td>1.2</td> <td>8.06</td> <td>3.5</td> <td>36</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>Idiopathic</td> <td>32</td> <td>-</td> <td>2 × 1.5</td> <td>2.2</td> <td>18.5</td> <td>2</td> <td>10</td> <td>Buccal substitution urethroplasty</td> </tr> </tbody> </table> <p>※参考文献 Vaddi SP, Reddy VB, Abraham S. Buccal epithelium Expanded and Encapsulated in Scaffold - Hybrid Approach to Urethral Stricture (BEES - HAUS) procedure: A novel cell therapy - based pilot study. International Journal of Urology (2019) 26, 253--257</p>	Sl No.	Etiology	Age (years)	Prior interventions	Graft size (cm)	Initial cell count (million)	Final cell count (million)	Stricture length (cm)	Follow-up (months)	Auxiliary procedure	1	Idiopathic	38	Endoscopic urethrotomy (twice)	0.5 × 0.5	0.3	1.4	2.5	18	Buccal substitution urethroplasty	2	Idiopathic	28	-	2 × 1	1.57	11.6	2	40	-	3	Idiopathic	70	Buccal substitution	2.5 × 1.5	0.76	10	2	39	-	4	Idiopathic	37	-	2 × 1.5	2.24	9.2	2.5	36	-	5	Idiopathic	45	Endoscopic urethrotomy	2 × 1.5	1.2	8.06	3.5	36	-	6	Idiopathic	32	-	2 × 1.5	2.2	18.5	2	10	Buccal substitution urethroplasty
Sl No.	Etiology	Age (years)	Prior interventions	Graft size (cm)	Initial cell count (million)	Final cell count (million)	Stricture length (cm)	Follow-up (months)	Auxiliary procedure																																																															
1	Idiopathic	38	Endoscopic urethrotomy (twice)	0.5 × 0.5	0.3	1.4	2.5	18	Buccal substitution urethroplasty																																																															
2	Idiopathic	28	-	2 × 1	1.57	11.6	2	40	-																																																															
3	Idiopathic	70	Buccal substitution	2.5 × 1.5	0.76	10	2	39	-																																																															
4	Idiopathic	37	-	2 × 1.5	2.24	9.2	2.5	36	-																																																															
5	Idiopathic	45	Endoscopic urethrotomy	2 × 1.5	1.2	8.06	3.5	36	-																																																															
6	Idiopathic	32	-	2 × 1.5	2.2	18.5	2	10	Buccal substitution urethroplasty																																																															
2. 特定細胞加工物に関する事項																																																																								
(7)	名称	ゲル含有口腔粘膜由来細胞																																																																						
(i)	成分及びその分量	細胞：10の6乗個オーダーを基準とする																																																																						
(7)	原料等及び原料等の規格	<p>特定細胞加工物の製造のために、以下の原料を用いる。 受診者より採取した口腔粘膜、血液 50m l (初代培養時)</p> <p>D-PBS DMEM, high glucose Water For Injection 注射用ペニシリン G カリウム 硫酸ストレプトマイシン注射用 ゲンタシン注 60 ファンギゾン注射用 上皮細胞成長因子 ヒューマリン R 注</p> <p>Dispase I Accutase メビオールゲル 生理食塩水</p>																																																																						

№	項目及び内容	
	規格	1) 細胞数：自己培養口腔粘膜由来細胞 10 の 6 乗個以上 2) 細胞形態：顕微鏡下にて形態異常がないことを確認 3) 感染症検査 (1) 無菌試験：陰性 (2) エンドトキシン試験：0.1EU/mL 未満 (3) マイコプラズマ検査：陰性 規格の設定根拠 いままでの予備検討および国外での臨床研究をもとに設定した。
(c)	使用上の注意及び留意事項	本標準書で記載されている細胞は回収後凝集しているため、表示通りの時間内で可及的に早く細胞を使用することが望ましい。
3. 特定細胞加工物の製造及び品質管理に関する事項		
(f)	細胞培養加工施設	名称) 医療法人社団韮生会 C P C 細胞培養加工施設 所在地) 〒272-0034 千葉県市川市市川 1-4-10 市川ビル 9 階
(i)	製造方法	製造工程及び工程管理のフローを含む概略は以下の通り。 <div style="text-align: right; margin-right: 20px;"> 医療機関 </div> <p>採取日連絡</p> <p>無菌</p> <p>原材料(固有層)保管</p> <p>3D系列A/TGP</p> <p>2D系列/フラスコ</p> <p>浮遊細胞</p> <p>付着細胞</p> <p>M.C. w/o Ab</p> <p>培養口腔粘膜細胞A (3D)</p> <p>培養口腔粘膜細胞B (3D)</p> <p>培養口腔粘膜細胞 (2D)</p> <p>M.C.</p> <p>以降2-4日おきMC</p> <p>Day (出荷前々日)</p> <p>Day (出荷前日)</p> <p>ELISA、マイコ、無菌</p> <p>混合</p> <p>FCM</p> <p>混合</p> <p>培養口腔粘膜細胞含有TGP溶液</p> <p>細胞数/生存率/エンド/最終産物</p> <p>1次/2次梱包</p> <p>出荷</p> <p>輸送 ハンドキャリアー</p> <p>医療機関保管</p> <p>投与</p> <p>生理食塩水で洗浄後に尿道へ移植</p> <p>1. 局所麻酔 2. 開口器で口腔内を観察、0.01% 塩化ベンザルコニウムにて口腔粘膜を消毒 3. メスで口腔粘膜を採取後、剪刀で粘膜下組織を除去 4. 採取後に生理食塩水で十分に洗浄 5. 輸送容器に組織を入れる</p> <p>1. 梱包のSOPに従い組織を梱包</p> <p>ELISA実施確認</p> <p>ELISA実施指示</p> <p>出荷可否確認</p> <p>出荷指示</p> <p>出荷可否確認</p> <p>出荷指示</p>

№	項目及び内容	
	出荷時検査 マイコプラズマ検査 一般生菌検査 エンドトキシン検査 ↓ 治療用細胞調製 概要：2ml の Collect TGP に懸濁液を加え回収した細胞を混合。混合液を 2.5ml シリンジに移し、シリンジキャップを装着する。	
	品質管理	
原料 受入 検査	各原料に対する試験及び判定基準は以下の通り。各試験検査方法は、原料及び資材の試験検査に関する手順書参照。	
	原料名：口腔粘膜、血液	
	試験項目	判定基準
	供給者記録確認	供給者から受領した記録書内容が適切であること
	輸送条件確認	一次容器に収納されていること
		ラベルに必要な情報が表記されていること
		二次容器に収納され、衛生的に管理されていること。
	目視検査	明らかな異物の混入がないこと
最終 特定 細胞	最終特定細胞加工物に対する試験及び判定基準は以下の通り。各試験検査方法は、培養細胞の試験検査に関する手順書を参照。	
	試験項目	判定基準
加工 物の 試験	細胞数並びに生存率	10の6乗個以上
	細胞表面形質試験	異常がないこと
	エンドトキシン試験	0.1EU/mL 未満
	マイコプラズマ検査	陰性
	無菌試験	陰性
(㊦)	特定 細胞 加工 物の 取扱 いの 決定 方法	適合条件： (1)決定を行う時期：細胞を投与できる10の6乗個オーダーの細胞を得るために、最終フラスコ段階でマイコプラズマ検査、一般生菌検査、エンドトキシン検査を行い問題がないこと、細胞形態は顕微鏡下にて形態異常がないことを確認が確認できた場合に投与の決定を行う。 (2)決定を行う者：細胞培養加工施設管理者、製造管理者および品質管理者をはじめ最低限2人以上で確認を行う。 (3)決定を行う検査後に特定細胞加工物に何らかの疑義が生じた場合、速やかに患者に連絡をし提供を見合わせ再採取等を含めた対策を講じる。
(㊧)	特定 細胞 加工 物の 表示 事項	表示ラベル 特定細胞加工物ごとにペンで記載 表示内容 品目名称：ゲル含有口腔粘膜由来細胞 貯蔵方法：0℃～4℃ 有効期限：包装後24時間 製造施設：医療法人社団韮生会CPC細胞培養加工施設 製造日：YYYY.MM.DD
(㊨)	保管 条件	採取し培養した細胞加工物の一部は-80度において最低10年間保存し、治療終了後10年後以降は患者様の希望がある場合を除き破棄を行う。

№	項目及び内容	
	投与可能期間	製造後24時間以内（細胞が凝集するため、長時間を経過すると急速に生存率が低下する。）
(㊦)	特定細胞加工物の輸送方法	特定細胞加工物の輸送に関しては、あらかじめ試験を行い温度、菌検査等の経時的変化のチェックを行った容器で搬送する。
(㊧)	その他製造・品質管理に係る事項	<p>関連文書は添付の通り。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 特定細胞加工物の品質の照査に関する手順書 (2) 特定細胞加工物の逸脱の管理に関する手順書 (3) 製品作業書 (4) 品質管理標準作業手順書 (5) 原料及び資材の検体採取に関する手順書 (6) 原料及び資材の検体検査に関する手順書 (7) 培養細胞の試験検査に関する手順書