

特定細胞加工物概要書

再生医療等名称：男性更年期障害に伴う諸症状改善を目的とした自家脂肪
由来間葉系幹細胞を用いた治療

再生医療等提供計画申請者：医療機関名 アールイークリニック銀座
管理者名 鈴木 健一郎

提出年月日：2024年04月01日

№	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	男性更年期障害に伴う諸症状改善を目的とした自家脂肪由来間葉系幹細胞を用いた治療
(イ)	再生医療等提供機関	名称) アールイークリニック銀座 所在地) 〒104-0061 東京都中央区銀座 1-5-8 GINZA WILLOW AVENUE BLDG. 8 階 連絡先) 03-5809-7979 (代パナジー株式会社)
(ウ)	再生医療等を行う医師等	古賀祥嗣、鈴木健一郎
エ)	再生医療等の概要	
内容	脂肪採取した患者様より培養で得られた脂肪由来幹細胞を点滴にて注入することで、男性更年期障害の治療を行う。	
等 適 応	男性更年期障害	
果 効 能 効 率	減少したテストステロン分泌を幹細胞投与により分泌細胞を増加させテストステロンの分泌を再生する。	
用 量 用 法 又 は 使 用 方 法	Kidney Res Clin Pract. 2019 Jun 30;38(2):176-185 の基準の 1 million cells/kg.をもとに投与数を調整する。	
概 要	<p>自家脂肪由来間葉系幹細胞は遺伝学的に安定で、長期間の培養によっても形質転換は観察されないと報告されている。形質転換細胞では、形態異常、染色体異常、細胞表面マーカーの変化、分化能異常、増殖速度の上昇、増殖の接触阻害の欠如、足場非依存性増殖などが観察される。</p> <p>自家脂肪由来間葉系幹細胞は体外で拡大培養した正常細胞であることから腫瘍形成やがん化の可能性は非常に低いと考えられる。また、自家脂肪由来間葉系幹細胞は、国内において、先行する臨床実績が数多く（2021年3月時点で、100機関で自家脂肪由来間葉系幹細胞が医療として提供されている）、これまでのところ、提供された再生医療等が起因する腫瘍化の報告はない。これまでの基礎研究結果から、投与された細胞は、体内に長期間生着する可能性は低く、以上より用いる最終特定細胞加工物における、腫瘍形成やがん化などの投与した細胞が長期間生着することに起因するリスクは非常に低いと考えられる。</p> <p>一方、男性更年期障害は加齢に伴う性腺機能低下にともなう男性ホルモン（テストステロン）の低下によって引き起こされるさまざまな症状群のことで、医学上は加齢男性性腺機能低下症候群（Late Onset hypogonadism Syndrome：以下 LOH 症候群）と呼ばれている。</p> <p>最近では 30 歳代の後半でも同様の症状がみられる方が増える傾向にあり、30 歳以上の男性の 4 人に 1 人（約 1000 万人）が、LOH 症候群に関連した、何らかの症状を有するとされている。テストステロン減少による症状が少しずつあらわれてくることが多く、本来は LOH 症候群の症状であるにも関わらず、「うつ病」や「自律神経失調症」などの精神的な疾患と診断されてしまうことや単なる加齢による変化（「年のせい」）</p>	

№	項目及び内容	
		<p>として片付けられてしまうケースも少なくなく、適切な治療がなかなか行われていないのが現状である。LOH 症候群の症状としては、倦怠感・めまい・イライラ・睡眠障害・物忘れ・精神不安・勃起不全 (ED)・不妊 (精子数減少)、筋肉量の低下・体毛の変化 (ヒゲが薄くなる等) などのさまざまな症状が現れる。治療方法としては、ホルモン補充療法、漢方療法、ED 治療薬、向精神薬や睡眠誘導剤、高血圧や脂質異常症などの生活習慣病に対する薬物療法、サプリメント療法などで根本的な治療法が確立されていない。一方、Exp Ther Med 2016 Dec;12(6):3527-3534 において臍帯由来間葉系幹細胞がライディッチ細胞由来上清下で steroidogenic cells へ分化すること示唆され、Nat Rev Urol 2021 Aug;18(8):487-507.において脂肪由来幹細胞がライディッチ細胞へ分化することが示唆されている。Cells.2021 Sep 17;10(9):2460 において脂肪由来間葉系幹細胞および骨髄由来間葉系幹細胞が分泌する細胞外小胞によりオスの機能障害が改善することが示唆されており、本治療のような幹細胞投与により男性機能が改善されることが推測される。本治療で用いる間葉系幹細胞は、様々なパラクライン効果を有することから血流改善や血管新生を誘導し、脂肪由来間葉系幹細胞には抗炎症作用のある物質を分泌する性質があるため、炎症を抑えることにより症状の悪化を防ぐ効果が期待できる。慢性腎臓病に対してではあるが、Kidney Res Clin Pract 2019;38(2):176-185 において、自家脂肪由来間葉系幹細胞投与の安全性が確認されているところである。また、Exp Ther Med 2016 Dec;12(6):3527-3534.、Cells.2021 Sep 17;10(9):2460、Nat Rev Urol 2021 Aug;18(8):487-507 等において幹細胞により生殖機能が向上する報告もある。よって現在の対症療法と比べ、実験的であることに留意し更なる改善が期待できるため自家脂肪由来間葉系幹細胞投与は有益であると考えられる。</p> <p>※参考文献 Exp Ther Med 2016 Dec;12(6):3527-3534 Kidney Res Clin Pract 2019;38(2):176-185 Cells.2021 Sep 17;10(9):2460 Nat Rev Urol 2021 Aug;18(8):487-507.</p>
	国内 外 の 実 施 状 況	<p>男性更年期障害に対して脂肪由来間葉系幹細胞点滴投与を行なう治療法は、現在国内で既に数箇所の医療機関で行なわれており、脂肪由来間葉系幹細胞点滴投与自体は国内で 50 箇所程度行なわれている。また、各疾患において幹細胞投与の臨床研究もおこなわれている。研究としては、男性更年期障害として現れる疾患に対して文献が存在し、血管系に関する疾患の細胞投与としては、Cardiovascular Therapeutics 28 (2010) 380-385 において、心筋梗塞に対して動脈から骨髄由来間葉系幹細胞を投与して安全性及び効果を確認している。また慢性腎臓病に対して、Kidney Res Clin Pract 2019;38(2):176-185 において、脂肪由来間葉系幹細胞投与の安全性が確認されているところである。骨髄由来間葉系幹細胞と脂肪由来間葉系幹細胞では由来が異なるが、類似した性質もあり、むしろ投与した周囲の環境の影響が細胞にとって大きいとの報告もあり、脂肪由来間葉系幹細胞投与の有用性があると言える。</p>
2. 特定細胞加工物に関する事項		
(ア)	名称	脂肪由来幹細胞
(イ)	成分及びその分量	脂肪由来幹細胞：10 の 8 乗個オーダーを基準とする
(ロ)	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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 受診者より採取した脂肪組織、血液 100 ml (初代培養時) 2) DMEM 培地、コラゲナーゼ 3) 抗生物質、抗真菌薬

№	項目及び内容	
		4) トリプルセレクト 5) PBS 6) 生理食塩水 7) DMSO
	規格	1) 細胞数：自己培養脂肪由来幹細胞 10 の 8 乗個以上 2) 細胞生存率：90%以上 3) 細胞形態：顕微鏡下にて形態異常がないことを確認 4) 感染症検査（投与用継代直後、提供 3 日前および当日） (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 *感染症検査は培養液を用いて投与細胞継代後直後にマイコプラズマ検査（培養法）、提供 3 日前に無菌検査、出荷当日にエンドトキシン検査を行うが、無菌検査のみ取扱い決定は提供 3 日前に採取した検体の結果を持って行う。 規格の設定根拠 特定細胞加工物にて行なわれている基準を基に設定している。
(e)	使用上の注意及び留意事項	本標準書に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) ソラリアクリニック東京細胞培養加工施設 所在地) 〒104-0061 東京都中央区銀座 1-5-8 GINZA WILLOW AVENUE BLDG. 5 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。 初代培養 [3-4-1] 概要：採取した脂肪組織を抗生物質入り PBS にて 2 回洗浄し、抗生物質入り PBS に 10 分間浸漬洗浄を行い、メスで組織を裁断したものをコラゲナーゼ処理し遠心分離にて沈殿した細胞の培養を 6 穴プレートにて行う。培養液はあらかじめ用意した 20% 自己血清培養液 25ml を使用する。 ↓ 自己血清調製 [3-2] 概要：採取日は初代培養で用いる血清分のみを調整。遠心分離を行い、新しい遠沈管にセルストレーナーを介し血餅・フィブリンが混入しないように 5ml 程度血清を移し、ろ過滅菌を行う。残りは冷蔵庫で保存し、採取の翌日に再度同じ手順にて血清を調製、冷凍庫にて保管する。 ↓ 継代①・凍結保存 [3-4-2・3-4-7] 概要：75cm ² フラスコ 1 枚へ継代し凍結保存を行う。 継代② [3-4-3] 概要：再度 6 穴プレートより 75cm ² フラスコ 1 枚へ継代を行う。 継代③ [3-4-4] 概要：225cm ² フラスコ 1 枚へ継代を行う。 継代④ [3-4-5] 概要：225cm ² フラスコ 3 枚へ継代を行う。

№	項目及び内容													
	継代⑤ [3-4-6] 概要：225cm ² フラスコ 9 枚へ継代を行う。 継代⑥・凍結保存 [3-4-7・3-4-8] 概要：225cm ² フラスコ 21 枚へ継代を行いそのうち 1 枚のみ凍結保存を行う。 ↓ マイコプラズマ検査 [3-5-3] 一般生菌検査 [3-5-1] エンドトキシン検査 [3-5-2] ↓ 治療用細胞調製 [3-6] 概要：225cm ² フラスコ 20 枚の細胞をトリプルセレクトで剥離し、PBS にて 3 回遠心分離洗浄しペレット状にする。 治療用細胞懸濁液調製 [3-7] 施術 [3-8]													
	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：脂肪由来組織、血液 <table border="1" data-bbox="400 1025 1501 1308"> <thead> <tr> <th data-bbox="400 1025 608 1066">試験項目</th> <th data-bbox="608 1025 1501 1066">判定基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="400 1066 608 1144">供給者記録確認</td> <td data-bbox="608 1066 1501 1144">供給者から受領した記録書内容が適切であること</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1144 608 1267" rowspan="3">輸送条件確認</td> <td data-bbox="608 1144 1501 1189">一次容器に収納されていること</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 1189 1501 1234">ラベルに必要な情報が表記されていること</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 1234 1501 1267">二次容器に収納され、衛生的に管理されていること。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1267 608 1308">目視検査</td> <td data-bbox="608 1267 1501 1308">明らかな異物の混入がないこと</td> </tr> </tbody> </table>		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		
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													
最終特定細胞加工物の試験	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。 <table border="1" data-bbox="400 1384 1501 1630"> <thead> <tr> <th data-bbox="400 1384 743 1424">試験項目</th> <th data-bbox="743 1384 1501 1424">判定基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="400 1424 743 1469">細胞数並びに生存率</td> <td data-bbox="743 1424 1501 1469">規格通りであること</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1469 743 1514">細胞表面形質試験</td> <td data-bbox="743 1469 1501 1514">規格通りであること</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1514 743 1559">エンドトキシン試験</td> <td data-bbox="743 1514 1501 1559">規格通りであること</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1559 743 1603">マイコプラズマ検査</td> <td data-bbox="743 1559 1501 1603">陰性</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1603 743 1630">無菌試験</td> <td data-bbox="743 1603 1501 1630">陰性</td> </tr> </tbody> </table>		試験項目	判定基準	細胞数並びに生存率	規格通りであること	細胞表面形質試験	規格通りであること	エンドトキシン試験	規格通りであること	マイコプラズマ検査	陰性	無菌試験	陰性
試験項目	判定基準													
細胞数並びに生存率	規格通りであること													
細胞表面形質試験	規格通りであること													
エンドトキシン試験	規格通りであること													
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 8 乗個オーダーの細胞が得るための継代直後にマイコプラズマ検査を行い、一般生菌検査は投与の 3 日前、エンドトキシン検査は投与当日に検査を行い問題がないこと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。 逸脱時の決定方法： ①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行い、提供は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	表示ラベル	特定細胞加工物ごとにペンで記載												

№	項目及び内容		
	表示事項	表示内容	<p>品目名称：脂肪由来幹細胞</p> <p>貯蔵方法：0℃～4℃</p> <p>有効期限：包装後24時間</p> <p>製造施設：ソラリアクリニック東京細胞培養加工施設</p> <p>製造日：YYYY.MM.DD</p>
(カ)	保管条件	採取し培養した細胞加工物の一部は培養開始直後と、各回施術直前に-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。	
	投与可能期間	製造後24時間以内（細胞が凝集するため、製造後24時間を経過すると急速に生存率が低下する。）	
(キ)	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。	
(ク)	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> <p>(1) 特定細胞加工物の品質の照査に関する手順書</p> <p>(2) 特定細胞加工物の逸脱の管理に関する手順書</p> <p>(3) 製品作業書</p> <p>(4) 品質管理標準作業手順書</p> <p>(5) 原料及び資材の検体採取に関する手順書</p> <p>(6) 原料及び資材の検体検査に関する手順書</p> <p>(7) 培養細胞の試験検査に関する手順書</p>	