2024 年度第 4 回特定認定再生医療等委員会議事録

日時：2024 年 12 月 22 日（日）14：40～16：20

場所：札幌孝仁会記念病院 7F 会議室

北海道札幌市西区宮の沢 2 条 1 丁目

	氏名	性別	構成要件	設置者との利害関係	出欠
委員長	瀬上 清貴	男	⑦	無	◎
委員	横山 繁昭	男	①	有	×
	端 和夫	男	②	無	◎
	佐野 俊二	男	②	無	◎
	齋藤 孝次	男	③	有	△
	大星 茂樹	男	④	無	○
	杉本 弘文	男	④	有	△
	簗島 弘幸	男	⑤	有	×
	栗屋 剛	男	⑥	無	○
	古川 和	女	⑧	無	×
	金谷 恵子	女	⑧	無	◎
	丸山 時己子	女	⑧	無	◎
逢坂 千恵子	女	⑧	無	○	

- 構成要件：①分子生物学、細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学又は病理学の専門家
 ② 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
 ③ 臨床医（現に診療に従事している医師又は歯科医師）
 ④ 細胞培養加工に関する識見を有する者
 ⑤ 法律に関する専門家
 ⑥ 生命倫理に関する識見を有する者
 ⑦ 生物統計その他の臨床研究に関する識見を有する者
 ⑧ ①～⑦以外の一般の立場の者

出欠：

- ◎ 出席
 ○ Zoom にて参加
 △ 議題 1,2 の審議にかかわれない委員
 × 欠席

成立要件（省令第 63 条）1～4 に基づき委員会の成立を確認した。

議題

1. 新規提供計画「膝関節における軟骨欠損（外傷性軟骨損傷・離断性骨軟骨炎・早期変形性膝関節症）を対象とした自家滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織（自家 gMSC®1-A）移植」に対する厚生局からの指摘事項への対応について

委員のほか、武田医師（実施責任医師）、ツーセル社松本氏、長谷川氏がオンラインで参加、その都度、意見を伺った。

以下、イタリック体で示した箇所が厚生局からの指摘

- ①提供する再生医療等の妥当性についての検討内容

gMSC 移植群の対照群の MFx 群はどのような治療か説明いただけますでしょうか。両治療全体（費用や簡便性やリスクなども含めて）から当該計画の科学的妥当性が有ると判断ができるかどうかまで、記載をお願い申し上げます。

（委員長）11月20日開催の小委員会（委員長、端委員、齋藤医師出席）でも議論して、費用や簡便性やリスクなども含めて当該計画の科学的妥当性を付け加えました。

修正案は下記のとおり

本品と同等品である、大阪大学の中村憲正教授らによるスキヤフォールドフリー自己組織性三次元人工組織（Tissue Engineered Construct）を軟骨損傷患者へ移植する臨床研究において、その有効性及び安全性が示唆されており、術後5年間まで臨床症状の改善及び再生軟骨の構造維持について確認されている。

ツーセル社では、First-in-human 臨床試験である TCO-K001 試験にて、本品に対する有効性、安全性を報告している。今回、TCO-K001 試験の術後成績を評価した。

膝関節軟骨損傷を有する76名の患者（平均年齢39.7歳）を対象とし、軟骨損傷部へ本品を移植した移植群（N=37）、従前の手術法で最も優れているとされているマイクロフラクチャー法（MFx）を行った対照群（N=39）を評価した。術後1年までフォローし、臨床スコア（KOOS）、MOCART 2.0を用いたMRI評価、術後1年で修復組織の一部を生検し、組織学的評価（ICRS II scoring system）を行った。経過中、重篤な有害事象の発現率に差異は認めなかった。また、移植群において免疫拒絶反応は認めなかった。術後1年でのKOOSは両群とも術前より有意に改善し、有意差は示されなかった。MOCARTスコアでは移植群で有意に高値であった（79±4 vs 58±4）。組織学的評価では移植群で高値を示したが、有意差はなかった（54±7 vs 44±7）。

様々な結果から当該治療は、従前の手術法と差がなく、有効性が示された。なお患者への侵襲が少なく、かつ安全性が高く、患者の負担が少ないことから利益が不利益を上回ると考えられた。

（こちらについては委員会当日、武田医師から説明があった点を追記している）

委員の意見は以下のとおり

（委員長）先に提出した内容に MFx 群の説明を補足し、また第2回委員会で武田医師から説明があった点が、該当項目への記載がなかったので、括弧書きのとおり追記しました。武田先生をはじめ委員の皆様、いかがでしょう

（武田医師）問題ないと思います。

（全委員）この修正でよいと思います。

（委員長）それではこちらの内容で提出することとします。

- ②細胞の安全性に関する疑義が生じた場合の措置の内容

「投与前」「投与後」によってそれぞれの対応があるかと思いますが、発覚時ごとの対応を記載することが望ましいのではないのでしょうか

(委員長)こちらについてはツーセルさんに原案を作成いただきましたが、ご説明いただけますでしょうか
(ツーセル)細胞の安全性に関する疑義が生じた場合として、「投与後」についての安全性に関する疑義が生じた場合の対応につき、記載していたのですが、「出荷前」、「投与前」についての記載がありませんでした。温度管理の逸脱については「標準書」に記載はしていたのですが、明確なものを作成していませんでした。その辺、下記のとおり追記しました。

ツーセル社からの修正案は以下のとおり

出荷試験終了の前に逸脱が起きた際:医師が当該特定細胞加工物の試験検査の結果等をふまえ、提供の可否について決定する。従って、安全性に疑義がある場合には投与がなされず再製造を含めた再調整を行う。
輸送時に条件が満たされていなかった場合:医師が当該特定細胞加工物の試験検査の結果等をふまえ、提供の可否について決定する。

委員会からの意見は以下のとおり

(委員長) 医師が当該特定細胞加工物の試験検査の結果等をふまえ の“医師”は、加工施設側の医師でしょうか?どの医師なのかわかりません。

(佐野委員) 出荷試験終了の前に逸脱が起きた場合は、製造受託業者の責任において出荷不可となるのではないのでしょうか

(委員長) 出荷前の逸脱については委託業者の責任で、実施責任医師には報告ということになるのではないのでしょうか

(ツーセル社) それでは、「出荷試験終了の前に安全性に疑義がある場合」は、製造受託業者において出荷不可と判断する。その結果を直ちに実施責任医師に報告する。この場合においては再製造を含めた再調整を行う。なお「輸送時に条件が満たされていなかった場合」:該当する本加工物の試験検査の結果等をふまえ、実施責任医師が投与の可否について決定する。

「出荷後(輸送中及び施設保管時期)から移植直前まで」:医療機関での保管状況で安全性に疑義が起きた場合、実施責任医師が該当する本加工物の試験検査の結果等をふまえ、投与の可否について決定する。ではいかがでしょうか

(委員長) そのような内容でよいのではないのでしょうか

(全委員) よいと思います。

③実施責任者及び医療等を行う医師又は歯科医師の氏名、所属、役職及び略歴を記した書類

高澤先生の再生医療実績が「なし」となっておりますが、再生医療実績が無い場合は、医師の該当性について要件を満たしていないので、委員会で、例えば、「経験のある医師について実績を積んでから」等の条件を付けることが必要だと思料致します。

また、研修に参加する場合は、参加をしたことを委員会に報告した時点から要件を満たすこととなりますので、それまでは計画を提供しないことを議事録に明記していただくようお願い申し上げます。

(委員長) 高澤先生については従たる医師として参加していただくことにしたいと思います。

(佐野委員) 何例か従たる医師として参加いただいてから実施医師と認めるということではいかがでしょうか? 3例でしょうか、5例になるのでしょうか

(武田医師) 高澤先生については、これまで行った再生医療の治療(脂肪由来間葉系幹細胞による変形

性膝関節症)に助手として参加していますので、既にクリアされていると思います。

(委員長) それではその件数を略歴の実施件数に追記して再提出でよいと思いますが、いかがでしょうか

(全委員) よいと思います。

(委員長) それでは、次回からは実施医師として登録する医師に再生医療の実績がない場合は「研修に参加して経験を積んだ上での登録」とします。

④提供しようとする再生医療等及びその内容

提供しようとする再生医療等の名称と加工施設の加工物一覧に記載されている名称が違っていることについて

(委員長) 委託業者のコージンバイオ社が、加工施設として提出した加工物名と、今回、提供しようとしている再生医療等の名称が同じではないとの指摘ですが、ツーセルさん、ご説明いただけますか

(ツーセル) コージンバイオで加工物一覧に記載されている名称が gMSC、今回の提供計画で提供しようとする再生医療等の名称は自家 gMSCA*1-A となっているため、表記が同一というわけではないが、gMSC の方は加工物自体の総称名であり、自家 gMSC*1-A は当該再生医療等提供計画で使用される加工物名であるので、名称が一致していなくても問題がないことを確認いただけますか。

(委員長) コージンバイオ社の方で申請された加工物の名称が gMSC であるが、総称であり、当該提供計画に限定すれば自家 gMSC*1-A という名称になるということでしょうか

それを委員会として承認ということによろしいでしょうか

(全委員) よいです。

(委員長) それでは以上で新規提供計画に対する審議は終了します。武田先生、ツーセルさん、有難うございました。

つづいて、疾病等報告に対する本省からの「依頼書」への対応につき、審議します。

2. 「依頼書」への対応についての審議

産婦人科医師で再生医療に携わっている宮本医師がオブザーバーとして出席された。

① 一年以上の長期保存における細胞の品質管理 (安定性評価) の基準の有無とその設定根拠、及び 投与不可とする品質管理基準について、追記の必要性を含めた計画変更の要否

(委員長) こちらについても小委員会で議論しました。1年以上の長期保存に対する細胞の品質管理の基準の有無については、国の考え方に従って基本的なことをやっていると技術部門からの返事をいただいています。ただし、明確な文章で用意されたものはないので、それについては作成する必要があり、その場合の設定根拠について、端委員からご指摘をいただきました。

最適な保存条件で長期間保存した場合、私用できるかどうかですが、間葉系幹細胞 (MSC) の凍結保存は保存温度、液体窒素が長期保存の標準、DMSO を用いるということ、解凍するときは 37°C で急速にやるのがよいというのが要件ではないかとご指摘をいただきました。これについては *Criobiology* という雑誌の論文 (Marquez-Curtis LA, Elliott JAW. **Mesenchymal stromal cells derived from various tissues: Biological, clinical and cryopreservation aspects: Update from 2015 review. *Cryobiology* 115, 2024: 104856.**) に書かれているそうです。10年をこえて保存という論文は

出てこなかったということです。

解凍後の生存率、機能性とか、保存技術、DMSOの%など様々なパターンがCryobiologyの論文には出ていますが、端委員からご紹介いただきました。端委員、ポイントはこのようなことでよろしいでしょうか

(端委員) はい。よいのではないのでしょうか

(委員長) 佐野委員に伺いたいのですが、国が言っている文書として、細胞の品質管理(安定性評価)の基準を作るとすれば、今挙げた4点かと思いますが、いかがでしょうか

(佐野委員) この論文で採取しているのは、新生児の臍帯血ですか

(端委員) 臍帯血ですね。

(佐野委員) 臍帯血なら保証するけど、大人の細胞とは違いますからね。

(端委員) 5年までという論文はみつけたんですけど。

(佐野委員) 臍帯血を5年保存して70%~90%くらいの生存率、クオリティがあると明記されていますね。

(端委員) 最長何年まで大丈夫とする論文があるか調べましたが、5年が最長でした。Chat GPTでは10年以上と書いてありましたが根拠がないです。

(委員長) 6, 7, 10年と書いてあるんですが、調べると書かれていたのは動物実験でした。齋藤医師からは、動物実験だけでなく、卵子も凍結保存しているのではないかと、そのことについて論文を紹介いただけるのではないかとということで今回、宮本先生に来ていただきました。

(齋藤医師) 受精卵とか未受精卵の冷凍保存があって受精卵ですが、対象を4群(1ヶ月、6ヶ月、1年、3年、3~5年)に分けて600例の成績については差異がなかったということでした。宮本先生からご報告いただけますか

(宮本医師) 論点は何でしょう

(委員長) 論点は間葉系幹細胞の凍結保存に対する安全性、適応基準を作成するには、何を基準として細胞を認めるんだということ、先生にはMSCの凍結保存だけでなく、受精卵の凍結保存という技術があるので、それとの関連性でご指導いただきたい。

(宮本先生) 資料に書いてありますが、論文はたくさんあります。書かれているように間葉系幹細胞よりも受精卵はポテンシャルが高いものです。

それをもってしても結論からいうと7年までであれば、妊婦さんに対するリスク(母体や赤ちゃんに異常をもたらす危険性など)を示されなかったので、7年までは大丈夫ではないか、幹細胞でもそうやってよいのではないかと思います。未受精卵については、何年と断定するのが難しいです。ただし、未受精卵については何年まで大丈夫という論文はないのですが、新鮮なものと、一旦、凍結した未受精卵を用いているんなことを調べたけれど、その差はないということなんですね。ただ、未受精卵というのはゲノムが半分しかないのだから、細胞といえるかということについては論外になりますから受精卵の話だけで十分なのではないかと私は思います。

(委員長) 大変、適格にポイントについてご発言いただき有難うございました。齋藤先生から間葉系幹細胞とそれ以上に受精卵の方が繊細で、そちらの方の安全性が認められているのだから幹細胞も安全なのではないかと、そういう主旨で受け取っていいですか

(齋藤医師) 受精卵が安全だから、幹細胞も安全だとは簡単に結論づけられるものではないと思いま

すが、冷凍保存という方法論が細胞の保存に対して、どうなのかといったときに受精卵が冷凍保存で生存するという事なので冷凍保存の方法そのものが、細胞を生かしていくということに十分な方法だと言えるのであって、その方法が幹細胞の冷凍保存ということでも充分機能しているということになるのではないのでしょうか

端先生、いかがでしょうか

(端委員) 現在、妥当と思われる冷凍保存の方法を使えば5年くらいなら大丈夫だろうということでした。それより長期のものについては問題が出てくる可能性があります。要するに冷凍保存の方法が基準に合っていれば問題ないでしょう

現時点で孝仁会病院で使う限りにおいては5年以上というのはほとんどないですよ。

(事務局) 再生医療を開始したのが、10年前になります。

(佐野委員) 安全かどうか効果があるかどうかの問題になるのではないのでしょうか。10年前にとったものと効果はそれほど変わらないと思います。効果は落ちるとしても8割、9割の効果が認められればOKではないのでしょうか

臍帯血とMSCでは効果が変わらないと思います。もちろん新鮮なものの方がいいけれど、長期保存しても効果はあるというデータがあるのであれば、応用できると思います。

(端委員) 本省から言われているのは、こういうことについて十分な議論をつくしたかどうかということなんで、尽くされていると思います。

(委員長) それでは栗屋委員、倫理的な視点からいかがでしょうか

(栗屋委員) 問題ないと思います。

(委員長) ほかの委員もいかがでしょうか

(全委員) よいと思います。十分議論されたと思います。

(委員長) 7年までということによろしいでしょうか

(端委員) 5年以降のものは、投与する前に試験を実施してからがよいと思います。

(佐野委員) 5年までは安全で効果があるという論文が出ていますからね。長期保存に対するたくさんの論文はないけれど、7年まではたぶんOKというのが出ています。

(委員長) それでは、細胞の長期保存を7年までとし、かつ5年以降については安全性を図るための試験を実施した上での投与とするよう意見を提出します。

(全委員) 賛成です。

② 初診時に投与適応を確認してから、一年以上の長期間経過された場合の投与適応基準の有無とその設定根拠、及び投与不可とする投与適応基準について、追記の必要性を含めた計画変更の要否

(齋藤医師) 初診時の診察で投与適応だからといって、そのまま長期間経過しても適応としているわけではありません。毎回、投与する前に適応基準に合っているかどうかを検査して投与を決定しています。

(事務局) 特に患者さんががんを発症している場合は適応になりません。

(宮本医師) 保存している細胞がふえないような場合についても投与不可としてはいかがでしょうか

(委員長) それでは、長期間経過した場合の投与適応については①がんを発症している等、適応基準から外れる場合②細胞が増殖しない場合(生存率と細胞数がクリアしない)については不可としてはいかがでしょうか

(全委員) いいと思います。

(委員長) それでは依頼書①②の意見に対しては上記のとおり、提供計画に追記していただき、継続を「適」とする意見書を提出したいと思います。

(全委員) 賛成です。

3. 定期報告の審議

2017年10月23日に受理された提供計画：「歯科治療における脂肪組織由来再生幹細胞を用いた顎骨・粘膜再生」（計画番号：PB3170030）医療法人社団木津歯科 オーラル&マキシロフェイシャル ケアクリニック横浜 実施責任医師である木津康博先生から該当期間（2023年10月23日～2024年10月22日）における実施件数は0件と報告があった。

(委員長) 0件ですが、予定もなかったのでしょうか

(木津先生) 期間中は予定もなかったのですが。今後も継続して実施したいと思っています。

(委員長) そうですか。実績もありますし、継続でよいのではないのでしょうか

(全委員) 賛成です。

(委員長) それでは継続は「適正」との意見書を発行します。

以上