

2024 年度第三回特定認定再生医療等委員会議事録

日時：2024 年 10 月 7 日（月）14：00～15：00

場所：札幌孝仁会記念病院店 7F 小会議室

北海道札幌市宮の沢 1 条

	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
 △ 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) 疾病等報告の審議

最初に 9 月 9 日に開催された小委員会の議事録を事務局が読み上げた

(以下、読み上げ引用。)

1. 委員会開催を要請した趣旨説明

委員長から、次の通り経過説明があった。

省令第 35 条によれば、疾病等報告は、提供機関の管理者が「当該再生医療等の提供に疑われるもの又は当該再生医療等の提供によるものと疑われる感染症によるもの」を知ったときから、死亡事例においては、7 日以内に委員会に報告しなければならないところされている。しかし、当該事例に関して管理者は、「再生医療と死亡との間に因果関係は無い」として、委員会へは死亡の 9 か月後に「定期報告」の中の事後経過として報告したところであるが、再生医療法第 26 条第 1 項第 3 号の規定により、培養細胞の提供から日を経ずして死亡しているものであり、因果関係を検討することは委員会の役割ではないかとして、「疾病等報告」となり得る可能性を指摘し、当該提供計画の一時停止（「中止」ではない）の必要性を指摘して、共に検討に着手した。

このことについて、地方厚生局から委員会の判断に従って提出される「疾病等報告」として e-再生医療システムにより提出することを求められ、事務局はそれに従って「疾病等報告」を提出した。

厚生労働省ではそれを厚生科学審議会再生医療評価部会に報告し、委員から一連の質問が出されたので、委員会を開催し、委員会合議による回答を求めてきたものである。

佐野委員から「今回は委員会の役割として死亡との因果関係の有無を検討したものであり、その結果、因果関係はないという結論に達した。」との発言があった。また、端委員からも「そうですね」との同意発言があった。

2. 厚生科学審議会再生医療等評価部会からの質疑及び意見について

次に、評価部会からのご指摘と質疑が次の通り紹介された。

(ア)「委員会は、再生医療等の提供と死亡の因果関係と今後講じるべき対策については検討されておりますが、計画に問題がなく（提供と死亡の因果関係が否定でき）、且つ、提供後の経過観察を含めた提供体制に問題無いことを以って計画継続の適否が判断されるものではないか。上記の点から、記載が不足していると思われる点は以下の通りです。

①『疾病等の発生の内容（発生状況、症状及び因果関係）』欄に、患者の既往症について（気管切開にて夜間人工呼吸器を使用していることや、心臓浮腫があること）も、記載すべきではないか。

② 疾病等の発生に対して講じた措置の内容は、転院先で行った措置であるので、その事実を知って、提供機関としては何をしたか（因果関係なしと判断して定期報告で疾病等の発生を報告した等）についても記載すべきではないでしょうか。

この指摘について、委員長から「提供後の経過観察を含めた提供体制に問題が無いこと」を検討していないのではないかとのご指摘ですが、提供後に体調が良くなったことから、直

後の経過が観察された後、釧路孝仁会記念病院を退院して札幌にある発寒リハビリテーション病院に転院され、そちらでリハビリプログラムに専心されたものであった。経過観察については、提供計画書上では提供後 30 日後、90 日後、180 日後、1 年後となっているが、その前に転院先で再生医療とは無関係の原因で亡くなってしまわれ、経過観察ができなくなってしまったことによるものでした。やむを得ないことと委員会は問題にしなかったところでした。よって、計画の一時停止措置については、因果関係が認められなかったことを以て、そもそも計画を一時停止させる必要性が消失したことになり、計画継続を承認するのは当然の措置と考えられたものでした。」と委員会の議論経過を思い起こさせる発言があった。

齋藤実施責任医師から、「この患者さんは脊髄損傷の患者さんであり、受傷直後から気管切開の上、人工呼吸器を装着して酸素吸引を開始していた方です。第 1 回の再生医療提供にあたって、初めて受診された時ももちろん人工呼吸器を付けておられました。提供計画書に記載された除外基準に当てはまる要件が無いことをすべて確認しており、適用と判断したものです。気管切開や人工呼吸器装着者というのは除外基準に入っていません。」との発言があった。

端委員から、「意見①に出てくる『心臓浮腫』というのは何のことか。そのような用語は無いと思うが。カルテに書かれたものではないですね。」との発言があった。報告書への記載の必要性は低いものと思われる。

委員長から、「意見②については事実であるから、必要というならそのように追加してはいいかがか」との発言があった。

(イ) 評価部会の次の意見「追加で提供した再生医療に適した患者であったのかの議論を追加頂きたい。また、細胞採取から一連の介入のリスクについても議論をして頂きたい。(死亡と関連するのではないかという懸念ではなく、評価が死因と細胞投与だけに Focus が当てられているのではとの懸念です)。「特に採取時の選択基準や除外基準だけでなく、長期の期間が空く場合の投与の基準について妥当であったのか、必要な検討は行っていたのかについて委員会で議論いただきたい。」について、委員長より紹介があった。

齋藤実施責任医師から、「第 1 回の提供にあたって、採取した脂肪組織から抽出した脂肪組織由来間葉系幹細胞はすべての患者さんについて凍結保存してあります。状況によっては第 1 回の培養細胞投与において、続いて 2 回目、3 回目と投与を続けなければならない患者さんも出てまいりますし、1 回の投与だけで良い結果を得られて満足される方も居られます。人によっては数年後に必要とされる方も出てくると考え、当初より、将来に備えて全員の幹細胞を凍結保存してきたのです。よって、細胞採取から 5 年後であったこの患者さんは、凍結保存してあった幹細胞を培養増殖し、製造品質管理基準に従って、生存細胞数及び生存率についても確認した上で、用いています。」との発言があった。

この点について、委員長から「投与には最低 4,000 万個必要とした基準ですが、本委員会が過去に定めた追加基準では『概ね 1 億個前後に培養した上で用いること』がこれまでの全ケースでほぼ忠実に守られています。この患者の場合もその通り培養して、用いられていました。因みに、その際の培養担当部門の品質管理記録によれば、採取直後の第 1 回目の投与の際は、生存細胞数が 1 億 1000 万個 余り。生存率が 87% であったのに対し、5 年後の第

2 回目の培養においては、生存細胞数は 9,700 万個あまり、生存率は 93% でした。」との発言があった。

佐野委員が発言を求め、「培養の品質管理は幹細胞の数ではなく、機能に着目して行われるべきだ。我々が心臓で再生医療を行うに当たって行った動物実験では、採取後凍結保存した幹細胞と採取直後の幹細胞との様々な機能比較を行ってみた。その結果、6 か月経つと幹細胞の生着機能などが低下していることが分かった。そこで我々は、新鮮な幹細胞しか用いないこととし、投与の際は毎回組織を採取して、培養を行っていた。」

これについて、端委員から、「4 年ほど前の委員会（令和 2 年 4 月 24 日）で、保存期間と生着率に関する議論を行ったことがありましたね。あの時に紹介された論文では『5 年かまでは有効である』と確認できたが、それを超える期間に関する論文は見つからなかったようでしたが、今はどうなっているのだろうか。調べてみてはいかがですか」との意見があった。

3. 同部会から実施責任医師への質疑について

(ア) 評価部会からの個別具体的な質問①が次の通り紹介された。「もともと重篤な基礎疾患を持つ患者であり、その基礎疾患に関連して心停止を引き起こした可能性は高いということは理解できる。しかし、夜間人工呼吸器を装着し、心浮腫のある患者を対象として本再生医療を提供することが良いのか疑問である。」「提供しようとする再生医療の原材料として脂肪採取を行う必要があり、かなり患者への負荷があり得るのではないか。」

また、併せて評価部会からの質問②が紹介された。「プロトコールは 2018 年に採取し一定数のストック細胞を作成して定期的に投与するというものだったか。それとも、何か患者さんから特別な要望があって保存されていた細胞ストックを投与されたのか。（こういったストック細胞をどのように患者さんに提供されているのかという実態が知りたいという趣旨です。）6 年間も前に採取されたということは、その時の適用（どういった適用に使用するか、除外基準も含めて）と現在の体調が全く同じではないと考えられ、特に心臓に障害（心浮腫）がある状態が以前と同じではない可能性が危惧される。」

質問①については、事務局から「この患者さんについては 2018 年の 1 回目の採取時に培養した細胞が残っていましたので、再採取はせずに解凍培養し、細胞投与した患者です」と回答をしているとのことであった。しかし、委員長は、実施責任医師としてはこの点についてもどう考えるかを含めて質問した。

実施責任医師の回答は次の通り。「脊髄損傷の患者さんでもともと人工呼吸器を装着されていますが、第 1 回目の時に除外基準に当てはまる問題は全くなかったもので、細胞投与を行ったところ、上肢のしびれが消失するなど、本人及び家族が大変喜ばれた。今回も奥さんから事務局に電話が入り、『またしびれが出てきた。もう一度再生医療を試したい。お願いしてほしい。』ということであった。そこで齋藤医師が札幌へ出向いた際に札幌の系列病院外来で診察し、本人家族強い希望と提供計画にあるインディケーションに適合していること及び除外基準に当たる問題は存在していないことを確認し、『適用がある』と判断した。培養後に品質管理基準に適合していることを確認して、釧路に来て頂いた患者さんに細胞投与を行った。患者家族は喜んで帰っていった。」ということであった。

端委員から「第2回目の細胞提供が細胞採取から5年目に行われたのは、本人及び家族の強いご希望であったということで、一度経験されている細胞投与を再び希望されるのは『患者の権利』でもありますね。」との発言があった。

佐野委員からは、「我々委員会で規制するのは提供計画上の『適用基準』と『除外基準』及び『患者の利益不利益』に関する部分ではないか。5年後の2回目であっても、インディケーションがあると評価し、かつ、除外基準に該当しないと診断された医師の判断の是非を論ずることについては、委員会は踏み込むべきことではない。」という強い意見があった。

委員長から、「ただ今のご意見は評価部会から委員会の役割としての次のようなご意見に対する回答かとも思えますとって次の質問が紹介された。

「患者の健康状態の変遷等も含めて投与に際して、(実施医師が、様々な検査を経て(適用があるとの)評価について妥当であったのか等)再評価を行う必要はなかったのか、について委員会で議論頂きたい。」

委員長は付け加えて、この点に関しては「私たちは立ち入らないという基本姿勢で臨んでいる」との回答になるということでしょうかと問いかけた。

委員長から、「今回の議論には、培養細胞の投与時点ではDMSOが低濃度であったとしても、分離した幹細胞の凍結保管において、10%濃度でDMSOが用いられており凍結下での暴露期間が5年間に及んでいたことにも注目して、前回の小委員会(2024年7月14日開催)における議論の最後の付帯意見部分を改めて付け加えておいてはいかがでしょうか。つまり、『しかし、凍結保護剤に使用される溶媒DMSOについては、わずかではあるがリスクが指摘されていることや米国での対応を念頭に入れて、技術面、コスト面から他の溶媒に置き換えることが可能であることが明確になった時点で変更することを視野に入れること。』という付帯意見を提案していたという事実です。」との意見が示され、全員賛同した。

4. 前号に関連した弁護士である箕島委員からの意見書の紹介

委員会開催に先立ち、厚生労働省再生医療評価部会からの「記載不足」の指摘に関し、書面にて意見を申し上げます。

1) 前提となる「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」(以下、「法」という。)の定め(別紙参照)

2) ご案内頂いた審議事項は、次の通りです。

① 今回の投与前の検査に対する評価は妥当であったか

② 長期の期間(今回は5年)が空く場合の投与の基準が適応であったか、必要な検討(検査、診断)が行われていたか

その前提として、厚生労働省再生医療評価部会からは次のような確認事項の案内があったと聞き及んでおります。

○ もともと重篤な基礎疾患を持つ患者であり、その基礎疾患に関連して心停止を引き起こした可能性は高いということは理解できる。しかし、夜間人工呼吸器を装着し、心浮腫のある患者を対象として本再生医療を提供することが良いのか疑問である。

○ 追加で提供した再生医療に適した患者であったのかの議論を追加頂きたい。また、細

胞採取から一連の介入のリスクについても議論をして頂きたい。

○6年間も前に採取された細胞ということは、採取時と現在の体調が全く同じではないと考えられる。特に心臓に障害（心浮腫）がある状態が以前と同じではない可能性が危惧される。心電図変化がなかったので投与可としたのであれば、その評価が妥当であったのか。

○患者の健康状態の変遷等も含めて投与に際して、（実施医師が、）再評価を行う必要はなかったのか。

- 3) 法26条1項の規定から、特定認定再生医療等委員会（以下、「委員会」という。）は、再生医療等の提供その他全般に関する意見を述べる機関と解されます。

再生医療等の提供に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症の発生に関する報告を受けた場合においても、「必要があると認められるとき」に「その原因の究明及び講ずべき措置について意見を述べること」が職務の範囲であり、臨床で発生した個別事案に関し、直接原因調査を行うことは予定されていないはず（法26条1項2号、釧路孝仁会記念病院特定認定再生医療等委員会規程第4条(3)参照）。

委員会が「意見表明の前提」と称して、臨床経過に対する積極的調査を行うことは、委員会の職務の範囲を超え、越権行為になることを危惧いたします。

- 4) また、提供する医療が医療水準を下回っておらず、患者に対する説明義務が果たされ、患者が身体的侵襲に対する同意をしている状況下では、臨床医に広範な裁量が認められると考えられます。そのように考えなければ、刻々と変化する個々の患者の状態に応じた適切な医療の提供はおぼつかないものとなります。

確かに、死亡事案が発生したことは遺憾であり、原因究明に向けた検証や意見表明が行われるべきではあります。ただ、その検証や意見表明は、今後の再生医療等の提供に活かすためのものであり、発生した有害事象について「責任をとるべき者」を探索するようなものであってはならないでしょう。

厚生労働省再生医療評価部会からの確認事項は、後方視的に臨床医の判断を批判的に再検証することを求めるものに見えます。

そのような姿勢は、臨床医の裁量を不当に制約し、萎縮効果をもたらすものであって、大きな問題を孕むものと思料いたします。（以上）

委員からの意見は以下のとおり

（委員長）実施責任医師からの補足事項はありませんか

（齋藤医師）特にありません。

（委員長）それではまず、意見書を提出いただいた箕島委員から5ページに記載された内容に追加すべき事項があれば、お話いただけますか

（箕島委員）取りまとめたとおりです。委員会としてはこういった事象が起きたから、個別の案件に立ち入るべきではないと思います。

（委員長）ほかの委員はいかがでしょうか

（端委員）この小委員会議事録のとおりでよいと思います。

（佐野委員）まとめていただいた内容で間違いありません。

(粟屋委員) よくまとめられていて、特に委員会の役割に書かれた点が良いと思います。

(大星委員) 臨床、医学的なことはよくわかりませんが、特に問題は感じていません。

(委員長) 3 ページの最後に、端委員からの発言で、「4 年ほど前の委員会で、保存期間と生着率に関する議論を行ったがあの時点では保存期間に関する論文は見つからなかった。今はどうなのか」とのご意見を受けて、機能に少しでも問題のある場合には使用をひかえるようにしているということでした。心臓のように直接、細胞を移植するような場合にはそのような対応がふさわしいと思いますが、厚生労働省から示されている細胞培養の品質基準については、特に示されていません。

私たちは色々と最新の論文を調べながら、勉強しながら、委員会を行っているのですが、その最新の論文が全て正しいのかどうかということについても判断しきれないところがあります。今後、更に様々な臨床現場ででてきた問題に留意しながらよりよい安全な培養液が市場に出てきたら検討しようということで前回の小委員会の付帯意見として提案し委員会でも認めていただいたところです。

他にご意見はありますか

佐野委員からは動物実験で採取後、凍結保存した幹細胞と採取直後の幹細胞との様々な機能比較を行ったという報告をいただいていた。

(佐野委員) 質の担保は大切なので、6 ヶ月後までは全ての検査において質は保たれていましたが、1 年後ではバラつきがありました。

(委員長) 以上で意見は出尽くされたのではないかと思います。委員会の役割を明確に再確認するよい機会となりました。

以上