

安全未来特定認定再生医療等委員会

# 議事録要旨

第 226 回 4 部

〒213-0001 神奈川県川崎市高津区溝口 1-19-11 グランデール溝の口 502 号

一般社団法人 再生医療安全未来委員会

理事長 白井 由美子

# 安全未来特定認定再生医療等委員会議事録要旨

## 第 226 回 第 4 部

2024 年 1 月 28 日

安全未来特定認定再生医療等委員会は、下記の議題について、その調査・審議・判定を行ったので、その議事録要旨を作成する。

### 【議題】

医療法人美健会 ルネスクリニック日本橋

「女性更年期障害及び卵巣機能低下に伴う諸症状改善を目的とした自己脂肪由来間葉系幹細胞治療」の疾病等報告

## 第1 審議対象及び審議出席者

### 1 日時場所

日 時：2024 年 1 月 23 日（火曜日）第 4 部 19：50～20：25

開催場所：東京都渋谷区渋谷 2-22-3 渋谷東口ビル

### 2 出席者

出席者：内田委員（分子生物学等）、佐藤委員（再生医療）、寺尾委員（再生医療）、平田委員（臨床医）、角田委員（細胞培養加工）、井上委員（法律）、奥田委員（一般）

※佐藤委員、角田委員は Zoom にて参加

申請施設からの参加者：院長 平野 敦之

副院長 本藤 憲一

ロート製薬株式会社 丹羽 岳志

ロート製薬株式会社 伊藤 昌志

インターステム株式会社 兼 ロート製薬株式会社

高尾 幸成（Zoom にて参加）

陪席者：（事務局）坂口 雄治、白井 由美子

### 3 技術専門員 今井 英明 先生

JCHO 東京新宿メディカルセンター 脳神経外科 主任部長

辻 晋作 先生 (Zoomにて参加)  
アヴェニューセルクリニック 再生医療統括医師

#### 4 提出資料

資料受領日時 2023年12月7日～2024年1月19日

- ・ 疾病等報告書 (別紙様式第1)
- ・ 疾病等報告別紙・患者の追加情報
- ・ 医薬品仕様書 (ジムソ、ステラミック注、テムセル HS 注)
- ・ 環境省レポート (ジメチルスルホキシド)
- ・ ジメチルスルホキシドの分量および用量
- ・ 有害事象提出用記録
- ・ 辻先生のご考察

## 第2 質疑応答

事務局	疾病発症日は2023年11月29日で、施設様より委員会へ11月30日にメールにて報告があり、その後12月7日に正式に疾病等報告書等が提出されました。本日、委員の先生には、疾病等報告書、患者様の既往歴や投与当日の状態、またDMSOに関して辻先生からいただきました考察、およびロート製薬様よりご提出いただきましたDMSOに関する資料等をお手元にお配りしております
井上	まず、疾病報告を上げていただき、ありがとうございます。今回、びっくりしたのが、視力が一時奪われたということで、もし、不幸な状況が重なれば、重大な事故にもなりかねなかったと思います。幸いにして軽症で回復されたということでよかったですと思います。 疾病報告の種類としては、いちばん軽いもので、その原因を探っていきたいと思います。DMSOに起因している疑いがあるということで、ロート社にも資料の提出を事前にお願ひしました。 議論が複雑になる前に先に申し上げますが、審査したところで、はっきりとこれが原因というのはわからないのではないかと考えています。原因がわからないとなったときに、対処のしようがないとって終わるのではなく、この委員会は安確法に基づいて構成されていますので、原因がわからなくても、安全性に向けて建設的な議論ができればと思っています。 それが百分の一、千分の一、万分の一といった確率でも、症例が発生する可能性があるのであれば、対策ができるものは対策を講じたいと思っています。どうしても決めつけられないものを決めつけたかのように議論されると不快に思われる方もいらっしゃると思いますが、そのような趣旨では

なく、仮にそうだとしたらこうしたらいいのではないかというような建設的なご意見をいただきたいと思っています。

クリニックは患者さんとは今もコンタクトをとっていますか

平野 はい、定期的に状況を聞いています。経過としては、症状は何も出ていません

井上 今回の症例は、両目の視力がなくなるということで、脳神経、眼科疾患が考えられるということですが、ご意見はありますか。凍結細胞に含まれる DMSO が原因になり得るということで、因果関係をはっきりさせるのは難しいと思いますが、ロート社としてはこれまで DMSO とどのように向き合ってこられましたか

伊藤 DMSO は、化学物質ですので、十分に配慮して投与を進めているところです。弊社がその安全性をどう考えているかですが、前例となるような薬機法下の再生医療等製品で使用されている DMSO の量を考慮しながら、それよりも、はるかに低い濃度で、安確法下で使用されるように配慮しています。再生医療等製品には、ステミラックとテムセルという製品がありますが、一般的に体重 60~70 kg の患者さんに、ステミラックだと最大 4 mL、テムセルだと 1.8mL ぐらい投与されています。弊社が提供しているものは、最大量としても、その 4 分の 1 以下になるように十分に配慮して投与しています。今回のケースがどういった因果関係か明確なことをお伝えできないところではありますが、ご指摘の趣旨を真摯に受け止めて、今後引き続きモニタリング等行っていくことが必要だと思っています

井上 細胞培養加工施設として、いろいろなクリニックに出荷されていると思いますが、これまで疾病報告等で似たような症状をお聞きになったことはありますか

伊藤 4 年間で 150 件以上提供させていただいていますが、私の知っている限り、1 件だけ眼の症状ではなく頭痛がするということがありましたが、その時も DMSO が原因かどうかは明確になりませんでした

辻 DMSO が原因かどうかは、正直わからないと思います。認識しておかなければならないのは、再生医療等製品になっている DMSO を使った細胞製品は、GVHD や急性期の脊髄損傷などかなり重篤度が高い治療に対して行われているということです。今回、症状が両眼に出ているということは、虹彩より後ろのことだと考えられますし、眼症状が出てきたときというのは、比較的重大なことが起きていると考えられますので、DMSO うんぬんよりも、コンサルトすべきだと思います。これが可逆的に戻ったから、本当によかったとは思いますが、経過観察しているだけだったということが問題です。症状が出た時に、専門あるいは救命救急ができるところにコ

ソールトしておけば、もっと安心だったのではないかと思います

井上 患者さんが症状を訴えた時の対応というところも考えるべきだということですね。その点はいかがでしょうか

平野 視力がすぐに回復したので、そこまで重篤と判断していませんでした。今日のご指摘に応じて、そういう症状があれば、今後は早いうちに専門医なり救急医に相談するようにしていきたいと思います

内田 患者さんは咳が出たということですが、咳が出たのがトリガーになっているという印象を受けました。乾性の咳が出ていたということですが、連続的に出たのか、その瞬間に急に咳をし始めたのか、ご記憶があれば教えてください

本藤 私が細胞投与に立ち会って、プロセス自体は手順どおりでした。咳の症状があることを知ったのは看護師からの報告で、咳についても聞いてはみましたが、外国の方で、コミュニケーションが十分にとれなかったというのも原因の一つではあると思います。空咳に関しては、私が診察した時にはなくて、いつから出たのかもあいまいで、続いていたわけでもなかったもので、今の病態とはあまり関係ないのではないかと考えてしまい、眼の間診に重点をおいてしまいました

内田 アレルギーみたいな感じで、軽いぜんそくのようなものが出る時は、空咳が出て、気道の狭窄のような症状が出て、それがひどかったりすると、咳き込み、立ちくらみが起きることがあります。アレルギーのような症状で気道が過敏な症状が出て咳が出て、それがトリガーでいろいろ動いたのかと思ったのですが、そういうことであればよくわからないですね

今井 この症状は、閃輝暗点で間違いないと思います。

私が感心したのは、クリニックが患者さんをすごくよく診察していて、観察が的確なことです。具体的に言うと、「視野の下半分」という表現をしていて、そこに感心しました。

目玉の問題ではなく、片頭痛の前触れの視野の欠損だと思います。その病態に関しては、脳の後ろにある後大脳動脈という血管が、スパズムといって一時的に血管攣縮を起こしたということが容易に推測できます。この症状を見たらまずそう診断すると思います。閃輝暗点が起きて、いわゆる攣縮が起きたと推測できます。

PRES、RCVS という疾患概念は、20 年前ぐらいからありますが、何らかのケミカルな物質が入ることで血管が攣縮したことは容易に推測されます。因果関係は非常に難しいですが、時系列から見て、この治療によって誘発されたことは疑いのない事実だと思います。その分子が何であるかは議論しなければいけませんが、DMSO は相当なレベルで催涙イフェクトが多く、2008 年から言われており、2014 年にはレビューが出ています。そ

れに関して 2020 年には既に DMSO フリーの細胞保存液が推奨されているぐらいのレベルです。日本は、若干時代遅れだということと、PMDA が苦勞してステミラックをオーソライズしましたが、10%というのは信じられないぐらいの濃度で、これがオーソライズされているという日本の現状についていったいどうなんだろうと思っています。この件に関して辻先生と議論していませんので、辻先生の意見も聞いてみるべきだと思います

辻 DMSO が入っているものは絶対だめとは言いませんが、DMSO が入っているものによる脳の血管の攣縮の報告がたくさんありますので、起きていることはおそらくそうなんだろうと思います。論文検索すると、よく似た症状の症例があるので、たぶんそうなんだろうと思います。とは言っても、凍結細胞に DMSO が入っていて、DMSO を洗うということが現実的ではないことは重々承知しています。DMSO が入っている時には、そういう症例があるということを共有して、DMSO が入っている凍結製剤を使っているクリニックでは、もし、そうなった場合はこの疾患が疑われるのではないかと、場合によってはくも膜下出血などの症状が出るのがゼロではないということを確認しておくべきだと思います

井上 今回のような症状が起こる可能性はゼロではありませんし、十分危険なものだというご指摘もありましたが、ロート社としては、DMSO を使わないということは難しいと思いますし、今後どういうふうな対策を取っていきますか。提案ですが、今後もこういうことがあるかもしれないという情報を、出荷先のクリニックに周知した方がいいのではないかと思います。例えば、クリニックによっては専門外で今回のような適切な処置ができないところもあるかもしれません。患者説明同意書が法律上求められていますが、「こういう症例がありましたので、もし、万一患者さんの様子がおかしかったら、このように対処してください」という取扱説明書のようなものを作ることを検討してもらえないでしょうか

丹羽 今回のご指摘を受けまして、我々の方でも何らかの手段を講じてクリニックへの周知徹底を検討したいと思います

内田 今回は一日経って症状が消失していますが、症状は 3、4 日経ってから再発する可能性はありますか。もし、その可能性がないなら、短期間だけ注意喚起をするようにすれば、何か症状が出たときでも、ある程度対応できると思います

今井 いわゆるケミカルメディエーターがどのぐらいなのかはわかりません。ただ、体の中で濃度は時間が経過すると、おそらく下がっていくでしょうから、それほど長い時間ではないと思います。投与した一日ぐらいはちゃんと観察するというのと、こういう症状が出る可能性があるということを患者に言うべきだと思います。

我々も DMSO を頭の中に血管から突っ込むことがあって、カテーテル治療の時の溶媒で使いますが、ものすごい頭痛を起こします。とんでもないバイオアクティブというか、私としては体の中に入れてもいいのかというぐらいの感覚があります。

ただ、凍結細胞の保存液としては、すごく優れていて 1957 年ぐらいに実験からスタートしました。それをなんとなくヒトに使って行って、オプティマイズしたという感じです。

日本は 10%の濃度を許している、ロート社は毒性を知っているのに、ミナムにしているというところでしょうか。企業として製品としてだめという根拠は全然ありませんし、確率的には百分の一とか千分の一ぐらいですが、起こる可能性が低いものでも、ちゃんと見ているということが大事で、そういう視点が必要かなと思いました

内田 クリニックに注意喚起の情報提供をしてくれるということなので、患者さんにも投与後、1～2日はこういう症状が出る可能性があることを伝え、ある程度期限を区切って注意深く観察するように、めりはりをつけて注意喚起を行うことが必要だと思います

井上 これまで症例が 1 件しかなかったということですが、クリニックに周知しておけば、他にもあったかもしれません。また、もし、今後同じような事例があったときに、あがってきやすくなると思います。そうすると、業界全体が推進していく貴重なデータにもなり得ると思いますので、是非ご検討ください。今回視力を一時的に失ったということで、条件が重なると危なかったと思いますので、注意喚起に努めてください。原因が DMSO だったと仮定して、協力していただき、善処していただきたいと思います

丹羽 はい、貴重なご意見をいただき、ありがとうございます。今回のことは重く受け止めており、対処の冊子なり、ご案内といったものを作成して周知徹底するようにします

井上 今回の件は、クリニック側にもきちんと対処していただいています。委員会として、クリニックに対して何か求める必要がありますか。

平野 クリニックとしても、眼の症状が重篤な兆候として救急や専門医に相談するなど積極的に対策に取り組んでいきたいです。DMSO に関しては、私自身過去にサンフィールドクリニックでロート社ではない細胞培養加工施設の DMSO の濃度がかなり高い状態のものを使っていました。かなりの頻度で頭痛が起き、眼の症状が出た人もいましたので、認定委員会にはすべて報告していました。細胞培養加工施設がロート社になってから、DMSO の濃度が薄くなったため、問題はほとんど起きなくなりました。たまたま今回こういう症例が出たので、他施設にもこういうことを知ってもらうのはいい機会だと思います。こちらからのお願いとして、現状

では他施設の有害事象の情報が入ってくる術がありませんので、認定委員会に所属している施設に、情報と対策を共有していただけると助かります

内田 治験では、そういった情報が共有されます。再生医療の場合は、そういったスキームがないので、それを踏まえたうえで情報を共有できると、より安全になると思います

井上 委員会としては、今回の疾病報告を受けて、原因が DMSO にあると仮定して今後の対策をロート社にお願いしたいと思います

辻 前の施設で何回か有害事象を経験されたということですが、その際も経過観察で軽快しましたか

平野 頭痛の強い症例には、鎮痛剤を処方しました。吐き気には点滴等で対応しました。

辻 視野に関してはどれも戻ってきましたか

平野 視野は一瞬眼がぼやけたという方がいましたが、それもすぐ数分単位で戻ってきましたので、その時は他施設に紹介はしていません

辻 今回も 1 例目ではなかったのですが、ご経験からそうされたのかもしれませんがね。ありがとうございました

今井 先生はそれだけの経験をお持ちで、インフォームドコンセントの中にそれを書き込んでいますか

平野 DMSO というところまでは出していませんが、細胞投与時の副作用として頭痛、嘔気については記載しています

今井 先ほど、血管作動性という表現で止めてしまいましたが、血管透過性もあるということです。まさしくその病態を人工的に作り出していると言いがありません。相当危険なことをやっているという認識はもたないといけないと思いますし、それはかなり言わないといけないと思います。少なくとも、この場に出てきた人は理解したという認識です。こういう一歩として真摯に対応しないと、こういう症例がありましたよとやられると思うので、相当注意してやっていく必要があります。どうして先生がいきなり DMSO と書いてきたのか感心していたんですけど、そういう経験値をおもちだったということですね

井上 再生医療を受けると、こういうことが起こる可能性があることを患者同意書に書いておいてほしいです。委員会としても同意文書にこういうことを書いてはどうかという知見を得ることができましたので今後の審査にかかしていきたいです。

### 第3 委員会の意見

今回の有害事象の原因は断定できないものの DMSO である可能性が高い。

また、DMSOの危険性を指摘する委員もおり、その点を十分に認識したうえで、治療にあたっていただきたい。

そこで、細胞培養加工施設、再生医療等を提供する医師、再生医療等を受ける患者間で情報を共有し、注意喚起に努めることを確認した。

委員会としてはこれらに対処するために、以下の対策を講じるよう要請した。

- ロート製薬株式会社は、今回の有害事象の詳細について冊子等を作成するなどして出荷先のクリニック、病院に情報を提供するよう努める。
- ルネスクリニック日本橋は、今回の件についてこれまでの計画には別紙に記載して添付し、今後の申請では「説明文書・同意文書」に記載して、注意喚起を促すようにする。また、ロート製薬株式会社と協同して、DMSOの情報を患者と共有することを厚生労働省に報告する。
- 今後、新規の提供計画では起こりうる可能性として今回の事象を患者同意書に記載してほしい。

以上