

安全未来特定認定再生医療等委員会

議事録要旨

第 234 回 10 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 234 回 第 10 部

2024 年 4 月 10 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

- ①「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」の疾病等報告後の対応への審議について
- ②「加齢男性性腺機能低下症候群（男性更年期障害）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（2 件）について

第1 審議対象及び審議出席者

1 日時場所

日 時：2024 年 4 月 9 日（火曜日）第 10 部 20：20～20：50
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：委員については後記参照

申請施設からの参加者：ルネスクリニック日本橋

ロート製薬株式会社

院長 平野 敦之
副院長 本藤 憲一
丹羽 岳志
高尾 幸成
岡村 由香里
堀米しのぶ (Zoom にて参加)
大田美和 (Zoom にて参加)

陪席者：(事務局) 坂口 雄治、木下 祐子

3 配布資料

(提出資料)

- ・ 厚生労働省より 3 月 7 日審議に対するメール
- ・ 厚生労働省より新たな疾病等報告に対するメール

- ・ 疾病等報告書（別紙様式第1）2024年3月27日発生
- ・ 疾病等報告書（別紙様式第1）2024年4月2日発生
- ・ ルネスクリニック日本橋より副作用出現報告のメール2件
- ・ 前回審議（2024年3月7日）の議事録

第2 審議進行の確認

1 特定認定再生医療等委員会（1，2種）の出席者による成立要件充足

以下の1～8の構成要件における2,4,5or6,8が各1名以上出席し、計5名以上であることが成立要件	氏名	性別（各2名以上）	申請者と利害関係無が過半数	設置者と利害関係無が2名以上
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	寺尾 友宏	男	無	無
3 臨床医	高橋 春男	男	無	無
4 細胞培養加工に関する識見を有する者	小笠原 徹	男	無	無
5 医学又は医療分野における人権の尊重に関して理解のある法律に関する専門家	井上 陽	男	無	有
6 生命倫理に関する識見を有する者	菅原 スミ	女	無	無
7 生物統計その他の臨床研究に関する識見を有する者	山下 晶子	女	無	無
8 第1号から前号以外の一般の立場の者	中村 弥生	女	無	無

※中村委員はZoomにて参加

事務局の坂口雄治が今回の審査の前に、開催基準に関して要件を読み上げ、全てにおいて条件を満たしていることを各委員に宣言した。

第3 質疑応答

事務局	3月7日に疾病報告について審査していただいた議事録を見て、厚労省研究開発政策課より意見があり、さらに委員会で協議するよう要請がありました。
	また、3月27日、4月2日に起きた別の疾病報告につきましても、厚労省研究開発政策課ならびに評価部会より意見がありました
井上	前回の疾病報告後の対応について審査させていただき、結論は出たのですが、委員会としては科学的な原因の究明は能力的な限界があるので、仮にこうだとしたらという話をさせていただきました。仮としたのは、なぜ疾病が起きたのか、患者さんの特異体質だったかもしれないという可能性が一つ、それからもう一つが、ルネスクリニックの手技に何かおかしいとこ

ろがあったのかもしれない、三つめがロート製薬の製品加工物が何かおかしいところがあるのかもしれないということでした。この三つについて、安全性に向けてみんなで協議をしていくというところで、断定することなくそれぞれに原因があったとしたらという形で審議をさせていただきました。そのため、強い意見を出さなかったという経緯がありました。

ところが、ルネスクリニックから別の提供計画の別の患者さんに同様の症例が出たということが2件続き、当委員会では合計3件の疾病報告となりました。提供計画が違うもので、同様の疾病が出たということになりますと、先ほど申し上げた三つのうち、患者さんの特異体質ではないかという線はあり得ないということになります。

当委員会は回ごとにメンバー構成が異なり、今回は重大な審議をしなければいけませんので、今日と来週、再来週で委員の全員に意見を聞きながら、最終的な結論を出させていただこうと思います。

丹羽 前回出た症状と同様の症状が出たというご説明でしたが、これは同様の症状が出たというふうに見ているということでしょうか

井上 はい、そうです

丹羽 今回、頭痛は出ていません。また、閃輝暗点についてどうだったかということに関しては、患者様から電話でのお話だけということなので、前回と同様だったかどうかはわからないととらえています

井上 完全に同様のことではないと思います。具合が悪くなったという抽象的なくくりで申し上げました。

これまでの経緯について、委員のみなさま、ご理解いただけましたでしょうか。ここからは、厚生局の指示に即して順次進めていきたいと思っています。

まず、DMSO が関与しているのであれば、それを除去することも検討することという指示がございます。これについては、前回の委員会では、クリニックにおいて DMSO を除去する方が安全上はかえってリスクがあるのではないかという議論をしております。

つぎに、凍結保存されている細胞培養加工物に使用されている凍結保存液のロットが変わったことがないかなど、少しでも前と異なる点がないか検討をすることという厚生局の指示がございます。

また、眼科や脳神経科の専門家のご意見も聴取すべきであるというご指示をいただいています（眼科については今回出席の高橋委員、脳神経科については次回以降で技術専門員の今井先生を予定）。

まず、ロットが変わったところはないかという点について、ロート製薬側で調査できるのではないかと思います。どのような事情だったかご説明ください。今、すぐに難しかったら、来週、再来週までにご用意いただければと思います

高尾 特に使用した凍結保存液のロットについて確認してきます

井上 すべて目に症状が出ているということについて、高橋先生からご意見をいただければと思います

高橋 閃輝暗点の症状としては、チカチカするというものから、頭痛、立っていられなくなってしゃがみこんでしまう、倒れてしまうという症状まで軽重あります。だいたい女性に多くて原因がわからないのがほとんどで、脳血管のスパズムのせいだと言われていています。これらの症状は実際に 30 分くらいすると治ってしまうので、眼科的には問診をして、学生時代に朝礼で倒れたことがあるか聞くとだいたいわかります。

今回の症状を起こす以前に症状が起きているという既往歴があるのでしたら、何かをそれを引き起こしたということは考えられます。特に、3 人続けて出ているということになると、何かしらトリガーがあると考えるのが普通だと思います。(前の審査で)脳神経外科の先生が、血栓溶解として使った時に同じような症状が出ることがあるとおっしゃっていたので、多少はその影響があるのかなというところですが、ただ、量的な問題から言うと、かなり少ないのかもしれませんが、少ないから影響が出ないとは必ずしも言えません。閃輝暗点自体がどうして起こるのかわからない部分が多々ありますので、何かしら外来の薬物等が入った場合にそれがトリガーになって起こることは考えられます。脳外科の先生もそういう症状が出ることがあることは知られているとおっしゃっていたので、何か原因物質があると考えられます。ただ、それは既往があった人であることが前提条件になります

井上 施術前に既往症は確認していますか

平野 すべての既往歴と飲んでる薬を聞いたうえで投与しています。続けて 3 例ということですが、前回投与してから 39 例投与したうちの 2 例に出ました。

いつも投与の翌日にフォローアップの電話をしていますが、1 例は海外から来た方で、来院して話をした中で左目に池に石を投げた時のような波紋がみられたけれども 1 時間で消えていたということでした。時差ボケもあったかもしれませんが、1 例目とは明らかに違うと思います。

もう 1 例の方は、過去に 10 回幹細胞投与を行っていて、今回親知らずのため強い歯痛がありましたが、抜歯の前に投与しました。この方は頭痛持ちで、いつもロキソニンを飲んで痛みをコントロールしています。今回、

頭痛はまったくなく、ちょっとまぶしいなという感じがあったそうです。会社の社長で忙しい方なので、仕事をしながら5分程様子を見たら、症状が消えていたので、そのまま仕事に戻ったということでした。

これらを同じ土俵で同じ目の症状としてとらえるのかどうかということになりますが、我々臨床の立場からすると軽度の副作用としてとらえています。ただ、どんな副作用であっても報告するということは安全面を担保していくためには必要なことです。

副院長の本藤が論文を調べたところ、閃輝暗点の報告はありました。それに関しても考察では原因は特定できないということでした。投与回数は100例以上行って、そのうちの3例ということでした。副作用のない治療はもちろんありませんし、論文上でもそういう報告がありますし、以前症状の出た薬を確認したうえで投与しています。投与方法に関してもかなり数をこなしており、経験も多いためです。順次プロトコールどおりに投与を行っています

井上 症状的には軽いもので、消失してしまったら再発もしないということですが、前回の審査のときも申し上げましたとおり、患者さんに十分説明していない状態で例えば車の運転中や階段の昇降中に閃輝暗点が起きてしまうと、それが原因となって重大な自体が起きかねません。そこで前回審査ではこの点を十分に説明するように、説明同意文書に補足していただくように意見を出したわけです。

ロート製薬の製造加工物が原因ということになると、当委員会だけではなくロート製薬の製造加工物の許可のところ、許可してよかったのかどうかの見直しにもなりかねないとは思っています。今週、来週、再来週で丁寧に対応を練りたいと思います。

平野先生もおっしゃっていたように、副作用のない治療はないですし、紅麹みたいなことにはなっていないと思いますが、協力していただかないと、強い意見を出さざるを得なくなります。ロート製薬には、ロットについて来週準備していただけると大変ありがたいです

丹羽 私どもも前回からの打ち合わせの中でみなさんから頂戴している意見を受け、症状の軽重には関係なく目に何か違和感が出た場合には報告しなければいけないと認識しています。その中で、今までであれば流していたかもしれないものが、もしかしたら引っかかっているのかなととらえています。

これから他の取引先や医療施設様の方が、同様の内容のことをしていけば、もしかしたら、また出てくる可能性はあります。それが前回と同じ症状だったというところに関しては、検証していくことによって、継続してみていかなければいけないととらえています

平野 前回、目の症状があったので、それ以降は投与前に目の症状についてもあらためて事前に説明しています。当日の車の運転や歩行上の注意点ということもお話しています。なおかつ、翌日看護師が聞くときに、今までは体調全般を聞いていましたが、目の症状についても聞くようにしています。それで、患者さんが目の症状についてもお話しされたことを、こういう形で上げさせていただいています。もちろん、目のことについて何が起るかわかりませんので、注意が必要ですが、それに関しては十分注意していますし、それに関してはかなり綿密に副作用のチェックをするようになって、こういう症状が拾い上げられた可能性はあると思います。今まではそういった症状があったものを拾えていなかったのかもしれませんが、ただ、それが他の施設を含めて本当にこういう聞き方をしたときに、どれくらいの頻度で出るかということも含めて、出てくるか出てこないかを調べてほしいというところです

井上 平野先生のおっしゃるとおりで、これまで見過ごしていたようなことでも丁寧に敏感に拾い上げるということになって、2例目3例目というのがあったと思います。できれば、ロート製薬が情報のハブとなってクリニックに情報を発信していただき、そういう例をもっと集めていただいき、同意説明文で十分説明しておくということがあれば、対策としてはいいとは思っています

丹羽 例をあげていくということは非常に重要だと思いますし、協力していこうと思いますが、症例が重篤かどうかの判断は我々ではできません

井上 高橋先生、重篤かどうかの判断はどうなのでしょう

高橋 閃輝暗点自身なかなか難しいところがあって、その人によって症状がかなり違います。倒れ込んでしまうような人から光がちょっと飛ぶというところで終わってしまう人までいるわけです。対象者は更年期障害なので、いろいろな症状が出るために、ちょっとバランスを崩した時に症状が出てしまうと思います。

このような症例は、他の再生医療ではあまり聞いたことがありません。更年期障害という対象疾患も影響があるのかなとは思いますが、基本的に閃輝暗点だとしたら、既往歴が決め手になってくると思います。治療全体なのか特定の物質なのかということになってくると思います

丹羽 寝起きの時に、貧血のように目の前がチカチカ、キラキラするという症状は閃輝暗点と考えていいのでしょうか

高橋 いいえ、それは閃輝暗点ではなく、モーニングサージと言われるもので、朝血圧が高くなって、そういうものが見えるということで循環器系の問題だと思います。朝起きてすぐ見えるのは血圧の関係で、血圧を測ってみればわかります。しばらく安静にしていれば戻ります。閃輝暗点も血流がお

かしくなってそういうものが見えますが、その他に頭痛など他の症状も伴います

丹羽 閃輝暗点と寝起きの症状を見間違ってしまうことはあり得ますか
高橋 血圧を測ったり全身状態をみたりしないとわかりません。病気の場合、何もしないで起きてくるものと、何かした場合に起きてくるものとは考え方が違います。何も操作がないときに出てくるとしたら、血圧など自分の内部環境の問題によるものです。

今回の場合、対象疾患が更年期障害で女性となるとホルモンバランスなどの内部環境が変わっているところに、何か微量でも入ったときに、揺さぶりをかけて、そういう症状が出てくると考えられます。更年期障害で目が見えない患者さんにホルモン補充療法をやると、目が見えるようになることがあります。そういうところで、治療、薬物を入れたときに、起こっているのかもしれない。

それに対して、もし、既往がない人に出たとすると、脳外科でも DMSO を使って血栓の溶解の時に目がチカチカするとか、腎疾患があるとよくないというのがありますから、消去法でいくとそういうのもあるのかなとは思いますが。

丹羽 何かあったら報告するようにすると、いろいろな方が出てくると思いますが、それらをすべて閃輝暗点ということにするのか、他になられてから自覚症状として目がチカチカしたという表現をするとすべて閃輝暗点になるのかが心配しているところです

高橋 目がチカチカして、安静にした方がいいような感じになってしまうのが閃輝暗点ですから、すべてを閃輝暗点にとらえず、光視症という形で説明してもいいと思います。ただ、それが閃輝暗点だとしたら、光視症だけではなく、階段のところでその状態になり階段から落ちた場合には、問題になります。そうすると、投与した後に今まで症状が起きた人の時間から逆算して一定時間を置いて安静にして様子を見るということが必要になります

丹羽 見極めるポイントは既往歴ですか
高橋 閃輝暗点としたら既往歴です。微量でも薬物が入っているとしたら、腎疾患があるかも聞いておくが必要になると思います

井上 寺尾先生は、再生医療の提供を数多くされていますが、似たような症状、副作用を見たことはありますか

寺尾 私のクリニックでは幸いにして、点滴でそういう訴えが出た方はいません。剥がしてすぐの細胞をそのまま使っているので、基本的には DMSO は入っていない状態です。それが本当にその差なのかどうかはわかりませんが、ルネスクリニック日本橋は投与件数でいくと圧倒的に多くなる

- と思いますので、その差なのかもしれません。個人的には少しでもリスクがあるものは怖いので、避けられるなら避けたいと思っています
- 井上 それを比較対照しようと思ったら、DMSO を使っている加工施設と使っていない加工施設に順番に聞いていくしかなくて、コージンバイオ社はDMSO を使っているので、アンケートを取ってもいいのかもしれませんが、委員会の権限としてそこまであるのかがどうかが不明です。当委員会で審査していない計画についてはあきらかに権限がありませんし、厚生局の方から全体に通知し、情報収集するのがいいのかもしていただくしかないですね。
- 丹羽 我々もそこは対応しようと思っていて、逆に報告内容がすべて重症ととらえられてしまうと非常に怖いと思っています
- 井上 脳外科の先生が来週いらっしゃるので、いろいろな先生の意見を聞きながらまとめていきたいと思っています。小笠原先生、何かありますか
- 小笠原 今の状態だと判定できるものはありませんので、調べ続けるということだと思います
- 菅原 因果関係があるというところまでわからないので、情報を収集するしかないと思います。ただ事実として3例は起こっているので、それについての注意喚起はする必要があると思います
- 山下 脳外科の先生が来たらしっかり聞いていただければいいと思いますが、使用説明書にDMSO を使うと腎臓にも影響があるということが書いてあったという情報しか知らないなので、何とも言えません
- 井上 今日出席していただいた先生の知見はいただきましたが、また後で思いついたことなどありましたらメールでご意見を頂ければと思います

第 234 回 第 10 部の審議はこれまでとし、第 235 回、236 回に引き継ぐこととした。

以上