

安全未来特定認定再生医療等委員会

議事録要旨

第 235 回 7 部

〒213-0001 神奈川県川崎市高津区溝口 1-19-11 グラントール溝の口 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 235 回 第 7 部

2024 年 4 月 17 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 16 日（火曜日）第 7 部 18：30～19：50
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】

副院長 本藤 憲一 (Zoom にて参加)

【ロート製薬株式会社】

再生医療事業開発部 マネージャー 丹羽 岳志

再生医療研究開発部 マネージャー 高尾 幸成

ロートセルフファクトリー東京 施設管理者 岡村 由香里

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

4 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
- ・ 2024年3月7日審議の議事録
- ・ 2024年4月9日審議の議事録
- ・ ロート製薬より医療機関への細胞投与時の注意喚起の案内状（別紙留意事項添付）
- ・ ロート製薬より細胞凍結保存液のロット番号一覧表

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	内田 直樹	男	無	無
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	辻 晋作	男	無	無
3 臨床医				
4 細胞培養加工に関する識見を有する者	角田 卓也	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

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ことを記録した議事録を見て、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。

先週、4月9日の審査会でも、本件について先生方に審議していただき、本日はその時の議事録もお配りしております。

井上 先週に引き続き、よろしく願います。今日も結論は出さずに、来週に引き継いで、来週で結論を出すということで、議事進行をさせていただきます。まず、クリニックの方から新しく出た疾病報告の状況を簡単に説明してください

本藤 【新規1例目】

3月27日発生。

日本人の患者。幹細胞投与は11回目。これまでは特に症状もなく経過されていた。細胞投与数やプロトコルに大きな変化はなし。投与後30分間安静にし、帰宅。前回の疾病報告の事例もあったため、副作用について、特に目の症状が起きる可能性も含めて説明した。帰宅後、仕事に目がキラキラするようなまぶしさを感じたため、少しの間、座らざるを得ないという状況が続き、数分から数十分の経過で症状が完全に消失したので、元どりの生活に戻り、その後も症状の再現はなかったとのこと。実際には症状が起きたらご連絡くださいと伝えていたが、翌日、クリニックから電話した際に、その時は忙しくて連絡はできなかったがそういえばという形で、お話しされた。その後も2度くらい来院されており、特に症状はなかったが、本人のストレスの要因としては、親知らずの歯肉炎でかなり苦しまれており、抜歯をする直前のタイミングで心身ともにストレスを感じている状況だった。

【新規2例目】

4月2日発生。

中国人の患者。2回目の投与で、1回目は症状が何も出なかった。2回目の投与の際に前回の疾病報告の事例もあったため、症状が起きる可能性を伝えた。投与後院内で経過観察を30分程行ったが、症状は何もなかった。帰宅後30分後ぐらいに左目の視界の一部が波打つような感じで、池に石を投げて落ちた時のような波紋が見える感じが30分ほど続き、自然に消失した。中国の1～2時間の時差がある地域から来たので、時差ボケの影響もあって、自分が疲れていたのではないかと思っ、幹細胞のせいだとは思っていなかったようだ。翌日来院して点滴の治療の際に、目の症状がなかったか聞いたところ、そういえばという形で、思い出して教えてくれた。その後も症状の再現はなく、元気に暮らしている。

井上 (新旧あわせて)3名の患者は、再生医療以外に併せて他の治療を行っていたということはありませんでしたか。

本藤 治療当日は細胞の投与のみで、翌日に点滴で来院しています。症状が消え

た後です

井上 症状が表れた時に関して言うと、提供計画に沿って受診しただけということ
とでよろしいですか

本藤 はい、おっしゃるとおりです

井上 (前回審査で眼科の高橋先生が既往歴を気にされていたことを受けて) 3
人の患者さんには、どのような既往歴がありましたか

本藤 もしかしたら健康診断等では何か指摘はあったかもしれませんが、血液検
査では、男性更年期、女性更年期の項目を調べてホルモン数値の異状等は
ありましたが、それ以外の健康上の問題は特になかったと思います

井上 ロート製薬のロットの調査の進捗状況はどうですか

高尾 どこまでを対象にするのかということがありましたので、初回の疾病等報
告が行われた以降、投与されたロットに対して確認したものを一覧にしま
した。2023年11月29日投与のRTRN23013-W01が初回で、2024年3
月27日投与のRTRN21006-W03が2回目、RTRN23011-W01が2024年
4月2日投与の最後の報告のもので、その右側に使用した液剤のロットを
示しています

井上 迅速にご対応いただき、ありがとうございます。ここまでは前回までの
まとめと今回の報告についてお聞きしましたが、この後は先生方からご自
由にご質問、ご意見をいただければと思います

内田 この委員会の案件だけでなく、他の委員会で審査されたものについても同
じような事例、あるいはそういったものが起きていないかを調べていただ
いたらどうかという話があったと思いますが、それについてはいかがです
か

丹羽 現在確認していますが、確認する限りそういった報告は上がってきていま
せん

角田 確認は、ロート製薬が出荷されている同じロットか同じ規格のもので出荷
されているクリニックを全部確認しましたか

丹羽 積極的にというわけではなく、報告は上がってきていないということです

角田 積極的には聞いていないということですか

丹羽 はい、そうです

角田 前回は積極的に聞いてもらうようお願いしたはずですが。こういう事象が
あったけれども、おたくは出ていませんかという聞き方がいちばん適切で
す。それを単に受け身的にそういうことが耳に入らないということだけだ
となると、我々の意図を介してくれていないような気がして失望しました

山下 インターシステム社とロート製薬の両方から出ているということは、工場が
違っていても出ていると認識していいですか

高尾 はい、そうです

山下 届け出が出ている施設が違っても出ているということは、ロットは関係なしに出ているということですか

高尾 ここからの分析ですと、特設施設に依拠している話ではないとしか言えません

中村 患者の立場としては、可能性があって重大な事故につながるようなことがあるなら、より徹底して説明してほしいです。それと同時に引き続き原因を探ってください

角田 原因がわからないときに、原因がわかるまで待つというのはだめです。患者さんを守るのが当委員会の役目の一つでもありますので、より広く網を掛けて、原因がわからないうちから対応していくことが必要です

菅原 事実確認のための情報収集が大切なので、先ほど委員長が言われたように、ただ上がってこないということではなく、もう少し積極的に情報収集をしていかないと、後から出てくるのでは、問題が大きくなると思います

辻 本藤先生、2例の追加の疾病報告をしてくださって、ありがとうございます。これを報告することは勇気の要ることだと思うので、それは、ありがたいことだと思います。

ロート製薬さんとしては、どのように考えていますか

丹羽 発出した事象に関して、情報収集に努めようと思います

辻 それなのにしてこなかったということが僕にはわかりません。主要クリニックに対して働きかけることはできたと思いますし、それが普通だと思います。特定細胞加工物を作っている企業としては、この件に関して、このまま流れていっちゃえばいいという感じですか

丹羽 そんなことはありません

辻 原因追究までは止めるということですか

丹羽 情報収集に努めながら、その原因を探ります

辻 情報収集に努めていましたか

丹羽 申し訳ありません。今回まだその発信ができていませんでした

辻 本藤先生、この3例の方について、先生のところに特定細胞加工物が到着して投与までのだいたいの時間と、その後の加工のしかたと、何にどうやって懸濁をしてどのくらいで点滴をしたのか教えてください

本藤 投与予定日の前にきたものをそのまま凍結保存してあります

辻 何日前にきていますか

本藤 その日によります

辻 ドライシッパーのまま置いてあるということですか

本藤 はい、そうです

辻 ロート製薬が送ってきたドライシッパーのままで、開けた時に液体窒素があるという感じですか

本藤 はい、そうです

辻 届いた日から投与までは何日ですか

高尾 5日は必ずもつというバリデーションがとれています

辻 何日以内に投与しますか

高尾 届いてから速やかにということにはなっていますが、5日以内になっています

辻 液体窒素から取り出して、患者さんに入れるまでの手順を教えてください

本藤 ドライシッパーから細胞を取り出し、患者さんに名前を確認してもらい意味でお見せして、名前の確認後に速やかに2分間37°Cで湯煎にかけ、融かしたものを、20ccのシリンジで吸い上げ、1本あたり5000万個入っているスピッツを概ね4本使い、ラクテックの250ccをライオン加工につけて点滴バッグに混注します

辻 ラクテックが患者さんに投与されているところに点注するということですか

本藤 先に混注してしまうと、点滴漏れなどが発生した際に血管内に細胞が漏れてしまったりするので、確実に血管内に入っているという状況をつくってから混注していきます

辻 その時に細胞塊はありますか

本藤 点滴内に混注するとモヤモヤと濁りっぽいものはありますので、泡立たないように気をつけて、何回か攪拌してから投与します

角田 フィルターを付けるのではないですか

辻 フィルターが付いている状態でラクテックを体に投与しておいて、それをキープした状態で点注して、残りを落とすということですか

本藤 はい

辻 ラクテックと特定細胞加工物以外のものは何も入っていないということですか

本藤 はい、おっしゃるとおりです

角田 フィルターは本当に付いていますか

本藤 フィルターは、普通の輸液セットを使っています

辻 普通の輸液セットを使っているんですか

本藤 はい

辻 提供計画に除去用のフィルターを付けると書かれていませんか

本藤 確認をしてみます

角田 事務局に確認してもらいます

今井 (脳神経外科の立場から) 結論から言うと、ロートに原因はあると思います。前回は、たまたまの1例かもしれないということで、私も反対意見を言いませんでしたが、その後2例出たので、証明はできないにしても、こ

れは明らかに原因だと思えます。ロート製薬が出した文書の書きぶりを見ると、ロート製薬もそう思っていると思えます。現状を考えた時に、厚生省の推進専門官からのメールを見ると、相当深刻な事態が起きているととらえるしかありません。

脳の血管は、何が血管攣縮にインデュースするかわからないんです。アルコール、風邪薬、痛み止めなど何でもあります。それを臨床的に経験していて、RCVS は可逆性の脳血管攣縮症候群というカテゴリーに入っているんですが、可逆性じゃないこともあります。そこまで言及しているのに、次にこれが起きたら許されないと思っていて、真剣に対応してもらわなくて、DMSO が入っていること自体がだめで、これが起きた以上は真剣にやらないと本当に委員会自体の意味がなくなるというぐらい、そこまで私は言及します。

証明はできませんが、たまたま追加で2例起こるということは人間界、生物界、自然界ではあり得ないと思えます。たぶん DMSO が原因としか言いようがありませんが、厚生局もロート製薬も気づいているとなると、次の言い訳ができないと思えます。

これを止めるか対策として他の液にする必要があります。溶媒の話が出ていましたが、生化学会も DMSO の危険性に対するコメントを出していて、かなり深刻だと思えます。私が呼ばれたのは、厚生局が脳外科の専門家の意見を聞くようにということでしたので、私がこれを言わないと自分の責任を果たせないことになってしまうので、言わせていただきますが、これはただ事ではないことが起きていると思えます

角田

科学的に言うと、追加で2例が偶然起こるということは考えにくいです。脳外科の先生が見るには脳に攣縮を起こすというのは、いろいろな可能性があるけれども、この中で DMSO である可能性が一番高いのではないかと、それは、生化学会でもその見解が示されているということです。

我々の常識では、DMSO は人体に投与してはいけなものです。これは、最悪のものです。DMSO は人に投与しないということが基本的な理解です。それが今投与されていてこういう事象が上がってきて、コンセンサスが固まりつつある中で犯人が DMSO である可能性が高いという時に、どういう対策を取るかを、製造元は判断しなければいけません。

クリニックとしてはずっと同じようにやっているけれども、ひょっとしてクリニック側にも何か原因があるのかもしれない。プロトコルにフィルターを付けることになっていたかどうか次回検討します。

ロート製薬は、あらゆる可能性を否定していつてその中でいちばん可能性が高いものについてどう対処していくのか、なぜ積極的に情報収集をしないのか、企業の態度としていかがなものかと思えます。情報を最大限に集

めることがまず一丁目一番地だと思います。積極的に情報を集めていないというのはどうかという意見があったことは議事録に残しておきたいと思います

丹羽 その件に関しては我々の認識違いでした。こちらの委員会からのご指示が出てからということがあったのですが、先に動くべきでした

角田 この委員会は許可を出すところではありませんので、建て付けをそのように考えられたら困ります。委員会は、安全性についての指導をする責任はありますが、最終的に決定する権限はありません。もう既に起きているので、安全性に対して認識が甘いと言わざるを得ません

井上 角田先生、治験では DMSO をウォッシュアウトするということについてご紹介ください

角田 昭和大学のユニットとロート製薬の治験では、DMSO をウォッシュアウトすることが必須でしたが、治療ではウォッシュアウトしないのはいかがなものでしょうか。ダブルスタンダードではないでしょうか。DMSO は、ウォッシュアウトせずに投与することを無視して通る物質ではないのでないかと思います

井上 皆様のご意見をいただきましたので、今回は冒頭で申しあげたとおり、結論は出しません。今日は今井先生からも厳しいご意見をいただいていますので、それを踏まえて、来週議論をさせていただきたいと思います

角田 フィルターの件は事務局の方で次回までに確認をお願いします

第 235 回 第 7 部の審議はこれまでとし、236 回に引き継ぐこととした。

以上