

安全未来特定認定再生医療等委員会

議事録要旨

第 236 回 8 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 236 回 第 8 部

2024 年 4 月 27 日

安全未来特定認定再生医療等委員会は、提出された再生医療計画について、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 変更審査「女性更年期障害およ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」
- ② 「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
- ③ 「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 23 日（火曜日）第 8 部 18：55～19：55
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

申請者：管理者 平野 敦之

申請施設からの参加者：【ルネスクリニック日本橋】

理事長 院長 平野 敦之

副院長 本藤 憲一

【ロート製薬株式会社】

西巻 賢一

丹羽 岳志

伊藤 昌志

高尾 幸成

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 配付資料

(本審査資料)

【変更審査】

- ・ 再生医療等提供計画事項変更届書（様式第二）
- ・ 再生医療等の内容を出来る限り平易な表現を用いて記載したもの
- ・ 説明文書・同意文書

【疾病報告について】

- ・ 3月7日審議の議事録（第231回）
- ・ 3月7日議事録に対して、厚労省からのメール（委員会にて更に協議するよう意見）
- ・ 3月27日 新たな疾病等報告
- ・ 4月2日 新たな疾病等報告
- ・ 4月8日 上記の新たな疾病報告2件に対して、厚労省からのメール
- ・ 4月9日審議の議事録（第234回）
- ・ ロート製薬から液剤ロット調査結果
- ・ ロート製薬から最終版「注意喚起」
- ・ 4月16日審議の議事録（第235回）

(事前配布資料)

【変更審査】

- ・ 再生医療等提供計画事項変更届書（様式第二）
- ・ 再生医療等の内容を出来る限り平易な表現を用いて記載したもの
- ・ 説明文書・同意文書

【疾病報告について】

- ・ 3月7日審議の議事録（第231回）
- ・ 3月7日議事録に対して、厚労省からのメール（委員会にて更に協議するよう意見）
- ・ 3月27日 新たな疾病等報告
- ・ 4月2日 新たな疾病等報告
- ・ 4月8日 上記の新たな疾病報告2件に対して、厚労省からのメール
- ・ 4月9日審議の議事録（第234回）
- ・ ロート製薬から液剤ロット調査結果
- ・ ロート製薬から最終版「注意喚起」
- ・ 4月16日審議の議事録（第235回）

(会議資料)

【変更審査】

- ・ 再生医療等提供計画事項変更届書（様式第二）
- ・ 再生医療等の内容を出来る限り平易な表現を用いて記載したもの
- ・ 説明文書・同意文書

【疾病報告について】

- ・ 3月7日審議の議事録（第231回）
- ・ 3月7日議事録に対して、厚労省からのメール（委員会にて更に協議するよう意見）
- ・ 3月27日 新たな疾病等報告
- ・ 4月2日 新たな疾病等報告
- ・ 4月8日 上記の新たな疾病報告2件に対して、厚労省からのメール
- ・ 4月9日審議の議事録（第234回）
- ・ ロート製薬から液剤ロット調査結果
- ・ ロート製薬から最終版「注意喚起」
- ・ 4月16日審議の議事録（第235回）

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	佐藤 淳一	男	無	無
	辻 晋作	男	無	無
3 臨床医	高橋 春男	男	無	無
	平田 晶子	女	無	無
4 細胞培養加工に関する識見を有する者	藤村 聡	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				
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 第1号から前号以外の一般の立場の者	奥田 紀子	女	無	無

※佐藤委員は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 審議

1 疾病報告後の説明同意文書改訂

事務局 昨年、疾病報告を受け、委員会としましては患者様へ投与に伴うリスクを別紙とし、患者同意説明文につける方向で終わりましたが、厚労省より変更審査で説明文内に追記するよう指示があったため、本日変更審査を行うこととなりました

井上 今回変更審査と疾病報告2件が新しくきていますが、ここまでの経緯を簡単にまとめさせていただきます。

まず、変更審査につきましては、疾病報告を受けてそれを基に審査をした結果、同意文書についてももう少しわかりやすくするという指示をしたため、それを受けての変更審査になっています。

そして、この変更審査までの間にあらたに疾病報告が2件追加されました。

よって、今回一件目の変更審査と新しく二件の疾病報告という形になっております。

初回の疾病報告の段階では、原因の断定をしませんでした。というのは、患者さんの特異体質なのか、ルネスクリニックの手技によるものなのか、ロート製薬の細胞加工物に問題があるのか、そこの特定が非常に難しいため、それならすべてについて可能性があるとして、最善を尽くしましょうという話をさせていただきました。

そのうえで、ロート製薬にCPCとして、いろいろなところに製品を卸しているでしょうから、同様な症例を集めてくださいということをお願いしていました。しかし、今回、別の患者さん2名の疾病報告という形になりますと、患者さんの特異体質とは考えづらいということになります。

そうすると、ルネスクリニックの方で何か間違ったところがあったか、ロート製薬の方で何かあったのかということになります。

厚生局の方からは、ロート製薬に対して、ロットの問題を調査するよう要請がありました。委員会としましても、先々週、先週、今日と合わせて3回開催し、この議題についてすべての委員に携わっていただいて結論を出そうと思いましたが、慎重に進めてきました。

お配りしている資料の中で、色付きのものはロート製薬から提出していただきました、ロットの管理ということになります。こちらを拝見しますと、ロートセルフファクトリーであったり、インターステム社であったりで製造施設がばらけているものですから、ロットの問題ではなさそうだとすることを先々週、先週で結論付けていたところでもあります。

また、3月付けのロート製薬株式会社名義でDMSOの注意喚起文が提出されていますが、これを作成はされていたんですけども、まだお配りにはなっておられなかったというのが先週お聞きしたことです。以上がここまでの経緯です。

特に、厚生局の方からは、患者さんの症例から見て、眼科と脳神経外科の専門医を入れて審議をするようにという指示がありまして、先々週が高橋先生、先週が今井先生にご出席をいただいて、審議をいたしました。今日は、お二人ともそろっておられます。

先週、辻先生の方からルネスクリニックにフィルターのことについてご質問をいただいて、そのご回答をまだいただいていませんので、そちらのご報告からお願いします。事務局の方で資料を収集していただいていたか

事務局 平野先生からも使っていらっしゃるフィルターを教えていただいて、ロート製薬の丹羽さんからも実際に提供計画に書かれているフィルターについてご説明いただきました。それを委員の先生方にご説明しました

井上 辻先生、そのフィルターであれば、特に問題はないと考えていいですか
辻 いただいた資料には $0.2\mu\text{m}$ と書いてありましたが、 $0.2\mu\text{m}$ ではないですね。 0.2mm ではありませんか

藤村 $0.2\mu\text{m}$ と言ったら、変形するレベルだと思います

辻 間葉系幹細胞の大きさは、 $15\mu\text{m}$ とか $10\mu\text{m}$ とかで、最終加工物のセルストレーナーは、40 とかで通すんだと思うんですよ。点滴を通す時は $200\mu\text{m}$ にしているわけじゃないですか。それで、まずいいのかということなんです。これがいいのか悪いのかわからないんですけど、こういうことがあった場合に細胞塊が流れたかどうかは別として、 $200\mu\text{m}$ のままでいいのか、 $0.2\mu\text{m}$ でないのは確かで、品番も調べてあるので、 $200\mu\text{m}$ でこのままでいいのかということと、メッシュを使っているという提供計画と違うことは確認したのですが、そこもつぶしていくべきなのかという議論は必要なのかなと思います

井上 提供計画どおりのものを使っているのか、また、提供計画どおりのものを使っていたとして疾病報告と何らかの因果関係があるかというのは、ロートさんの見解はいかがでしょうか

丹羽 私のメールの μm が間違っていました。確認させていただいてよろしいでしょうか

高尾 テルフージョンもお使いいただいていて、先生のご指摘のとおりだと思います。それが適切かどうかという判断はロート側でどうしているのかということでしょうか

井上 はい、そうです

辻 いろんな医療施設があつて、 $200\mu\text{m}$ の輸液セットを使っているところもあれば、もっと細かい血球除去フィルターを使っているところもあります。一般的に細胞の合格基準よりも緩いものを体の直前で使う、たぶん、合格基準と同じものが世の中に存在しているのに、それよりも緩いものを使う理由、もちろんコストとかあるんだろうと思いますが、どうなのかなというところは一つあります

高尾 今回の細胞加工事業とは別の弊社の行っている治験という形においては、輸血セットを使うことを推奨させていただいています。現状を見ますと、そのフィルターでも問題はないとは思っていますが、N数がどれだけかという話になると、全症例で安全性を確認できているかと言われますと、現状の症例ではそのフィルターで問題はなさそうだという見解はもっていますが、100%間違いがないかという問いに対しては、お答えしようがないと思っています

辻 その細胞種は脂肪由来の間葉系幹細胞ですか

高尾 ロート製薬が主導でスポンサーでやっている治験の場合はそうなります

高橋 施設から出てくるデータから見ると、原因物質が何かしらあって、それで閃輝暗点のような症状が出たと考えたと考えると、それから、DMSOが閃輝暗点を起こすということを考えると、それが濃度の問題とかいろいろと難しいところがありますが、絶対とは言えませんが原因ではないかと考えることができます

井上 どのような対策をとるべきでしょうか

高橋 ほとんどがそのまま治ってしまうものなので、全員が回復して今のところ結果的にいいんですけども、個人差が相当あって全員に症状が出ているわけではないということを考えると、何らかの原因物質らしいと考えられるものを除いていった方がいいんじゃないか、あるいは希釈した方がいいと思います。ただ、技術的な面ではなかなか難しいとは思いますが

藤村 投与の際にどれくらいの希釈をされていますか

丹羽 DMSOに関しましては、最終的には体内に入る量としては、0.5mLから1mLです

辻 1バイアルにつきですか

丹羽 違います。1バイアルでいきますと、0.25mLで、1バイアルにつき 5000×10^7 個です。1億個入れる場合は、0.5mL、2億個入れる場合は1mLとなります

西巻 それを何ミリの輸液バッグに入れるんですか

平野 250ccです

伊藤 最終的には0.4%ぐらいのDMSOの濃度になると思います

藤村 だいぶ薄いように思います

高橋 濃度的には薄いので、全員には起こらないのだと思います

藤村 投与手技として、辻先生が質問されていたと思うんですが、最初に打ち込んで点滴をした状態で投与しますか

平野 最初に注射器で血管確保して、逆流確認して、それから輸血セットをつないだらクテックを落として、落とした状態で細胞を溶解して全部回収して、ラクテックの中に入れるという手技でやっています

藤村 その時は、混ぜる時は、滴下を止めていますか

平野 点滴ですか。直前に滴下をしているか、血管が詰まらない程度にやって、細胞を入れてから一定の速度にするようにしています。ある程度は細胞を溶かして

血管確保してから点滴が入るまで、細胞が溶解するのにだいたい2分です。吸うのに1分ぐらいなので、5分は滴下しているので、250のうち少し減少しています。200までにはなっていないと思います

藤村 僕が気になっているのは、落とすままに細胞を下から入れていますよね。そしたら、落とす所の出口と注射器の先が比較的近い所にあるんじゃないかなと思って、そしたら比較的濃い濃度が体内に入ってしまうのではないかということです

平野 入れる時は、点滴は止めて、入れてから開放して、その後調節をしています
藤村 それなら大丈夫ですね

平野 いちおう止めた状態で、点滴バッグも攪拌した状態で、それを確認してから、調節して入れるようにしています

辻 薬剤にしても何にしても、普通点滴バッグにきちっと作って、そこから血管確保して入れると思いますが、なぜそんなやり方をするのでしょうか。緊急時には点注で入れることはありますし、追加で入れる時はありますが、今、先生がおっしゃったみたいにルート確保して、とりあえず水流しておいて、さらに点注して、攪拌して落とすって、あんまり僕の経験ではありませんが、なぜ、そんなやり方をするのですか

平野 特に理由はありませんが、従来そういうやり方でやってきました

辻 ルートをとるのは看護師ですか

平野 はい、看護師です

辻 前回、他の施設について調べるようお願いしましたが、どうでしたか

西巻 この1週間で調べました。提供した施設は9施設で、そのうち7施設がIVで入れています。3施設は局所投与でやっています

辻 IVというのは、ドリップインジェクションですか

西巻 静注で、点滴で入れています。この間の3月付けの文書を4月付けにして、この文書を持って、視力、頭痛、閃輝暗点がないかをヒアリングベースでおうかがいしたところ、ありませんでした。閃輝暗点というよりは1例目の症例クラスがあるんだったら、たぶん出てきたと思うんですけど、そこはなかったと推測しています。2、3例目のような比較的軽い頭痛や水の波紋があったような症状は、以前の委員会の際にもお話があったように、注意喚起して、積極的に取りにいかないと、後からでは出てこなかったと推測しています。すべての施設に聞いたわけではありませんが、点滴で投与している7施設についてはヒアリングを行いました

辻 こだわっていて申し訳ないんですが、点注にして混ぜるのは、先生方ですか

平野 はい、そうです。細胞を溶解して、吸い取って、入れて少し攪拌した状態にします

辻 それを確認するのは先生ですか

平野 はい、そうです

藤村 ラクテックのロットは確認しましたか

平野 ラクテックのロットまでは確認していません

辻 以前も疾病のご経験があるとおっしゃっていましたよね

平野 以前勤務していたサンフィールドクリニックでは、閃輝暗点というよりは頭痛でしたが、向こうのクリニックに在籍中に何例か報告しています

今井 7施設の点滴での治療総数は何例ぐらいになりますか

西巻 ごめんなさい。間違えました。先ほどの発言を訂正させてください。7施設がIVで入れていて、ヒアリングが終わった所が5施設です。

今井 症例数は何例ぐらいになりますか

西巻 2022年からの2年間で450例ぐらいです

今井 450例では何も起きていないということですよ

西巻 1例目のようなものは、たぶんヒアリングができたと思います

今井 ルネスさんの平野先生は、かなり患者さんの話をよく聞いている感じがあります。もしかしたら、あったのかもしれないし、漏れているのかもしれないですけど、ただ、閃輝暗点と一言で言いますが、生理的な物質でなったならしょうがないのですが、インターベンションというか介入していますよね。治療介入して起きてきたことは、一時的なものとはいかないと思うんですよ。そこを明らかにするには、ロートさんとしては、ちゃんと聞き取りして、450例の投与ではなかったということを書いていただいて、ルネスさんの投与方法や濃度で検証するといいかもしれません。ルネスさんで特異的に起きている現象であれば、製品として成立します。この間、決めつけてしまったんですが、たぶん物質としてDMSOは間違いないと思うんですけど、許容範囲であれば、450例で1例もなかったら、ルネスさんに特異的に起きている現象と考えた方がいいと思います。何mLなのか溶媒は何なのかということを知りたいんですけど、私は1mLは大きいなと思っていて、DMSOが0.5~1mLというのは点滴250mLの中に入るとすると、相当な濃度になっているんじゃないかと思っています。バイオアクティブというか相当な劇物ですよ。そこをもう少し区別すると、もしかしたら、ちゃんとコンビンシングなりプライができると思います。

西巻 450例の中には、ルネスクリニックさんも結構入っていますので、450例の中で3例出ています

今井 それを場合分けしているというのは、どちらにとっても悪い話ではないかなと思います。今までの手法で溶いたものをpHなり何なり検証してもらいたいと思います。脳血管の攣縮って、結構センシティブなのです。プロトンでコントロールされているので、酸に対しては影響が大きくて、アルカリに対しては閉じるんです。酸が入ると開くようなレギュレーションなのです。有害事象のない施設の手技などを聞いていますか

西巻 | そこまで全部完全に聞いてはいません
今井 | それは、プロトコールを調べればわかりますよね
丹羽 | 提供計画を見ればわかりますし、溶かしてから点滴バッグに入れるところで、
注意深く行われていることがコメントを見ればわかります。
今井 | ロートさんの製品の pH はいくつですか
高尾 | 私どもが購入しているゼノアック社のもので、そこは調べればすぐわかるとは思いますが、今はわかりません
今井 | 単純に 450 倍にしても、たかだか 10^2 くらいですよ。さらに血液の pH もあります。ただ、今回は pH の問題ではないと思います。もしかしたら、解決策があり
そうな気がします
西巻 | 施設数が先ほどの数なので、もっと詳細に調査していけばわかるような気はします
今井 | 注意喚起的な文章もできていることですし、もっと詳細に聞き取り調査をして
いけば解決策があるような気がします
西巻 | 弊社の点滴投与の施設数は 7 ですが、ほぼルネスクリニック様ともう 1 施設様
で約 80% を占めます。コロナ下だったということもあって、2 施設に絞られています
今井 | ルネスさんは、450 のうちの何例ですか
平野 | 最初からこの前の報告までで 128 例です
今井 | ということは他の施設は 300 例くらいですから、それを比較したら何か言える
のではないのでしょうか。
伊藤 | pH は 7 ~ 9 です
今井 | pH ではなく、DMSO の影響が大きいかもしれません。溶いている量が意外に少
ない感じがします。辻先生のところはどれくらいですか
辻 | 500 に 1×10^8 くらいです。250 に 2×10^8 なので、4 分の 1 になります
辻 | 何分くらいで落とされていますか
平野 | 40 分くらいです
伊藤 | 再生医療で承認されているものだと、40mL に溶かすというのもありまして、そ
こで安全性がある程度担保されているということはあると思います。そのあたりも参
考にしながら設計しています
今井 | それも DMSO ですか
伊藤 | テムセルで、DMSO が入ってはいます
今井 | テムセルの DMSO は薄く作っていますよね
伊藤 | テムセルの DMSO は、弊社より濃いです
今井 | めちゃめちゃ高い薬ですよ
西巻 | そうです
伊藤 | 5 % くらいになります

辻	テムセルは、そもそも注射をする時の患者さんの状況がかなり重篤で、死ぬか生きるかのタイミングだと思うので、患者さんもわからないと思います。
伊藤	患者背景がだいぶ違いますね
藤村	DMSO のモバイルは、どのくらいですか。ロート製薬さんで細胞を提供する際に、点滴を入れる量は各施設で違いますか
高尾	基本的にはどの施設も 250mL のバッグを使っています。一方、投与量は出荷によって多少変わってくるというところもあります。DMSO の濃度は、細胞投与量に比例するものになりますので、一概には言えないと思いますが、ルネス様がいちばん濃いケースだと思います。2 億個以上投与する施設はありませんので、マックスの濃度だと推定はしています。
辻	再度確認ですが、懸濁した時にドライシッパーの温度はちゃんと確認していますか
平野	はい、確認して、出してすぐに溶解しています
辻	溶解された状態ではないということですね
藤村	投与されている先生は、だれですか
平野	私と本藤と登録している医師 2 名です
西巻	前回ダブルスタンダードという話がありましたが、局所の場合は、DMSO が医薬品での投与前例がなかったので、希釈しているということです。弊社の場合は、局所で打つ場合はウォッシュアウトし、点滴で入れる場合は、前例があったので、そのまま入れるというスタンスです
今井	局所の話はややこしくなってしまうので、置いておいていいと思います
高尾	DMSO の経口投与の場合、2970 mg/kg/日ということなので、ものすごい量を飲まないと思う簡単には出ないという感じになっています

これら具体的な質疑の後、合議を行い、井上委員から施設側に以下の説明があった。

今回で結論を出そうと思っていたが、続けて審査をさせていただきたい点が出てきたので、それを伝えたい。

まず、先週から今週にかけてロート製薬の方で調査をしていただき、かなりの件数を調べていただいた中で、現時点ではルネスクリニックでしか疾病報告が出ていないことから、DMSO とルネスクリニックでの手技の両方に原因の可能性があると考えている。そこで、手技の見直しもしていただきたいと思っている。

今回、変更審査で同意文書の改定だけ出していただいたが、これは保留とし、同意文書だけではなく、手技についても改定していただきたい可能性がある。

濃度が濃くなっているのではないかと指摘もあったので、ロート製薬には他のクリニックではどうなのかということについて引き続き調査いただきたい。また、ロート製薬の細胞加工物を使う際に、ルネスクリニックの手技に従った場合に濃くなっているのかどうかの検証も一緒に行っていただきたい。それで、濃くなる可能性があるならば、薄くなるような手技への変更審査を出していただきたい。

これに対する質疑応答は以下のとおりである。

- | | |
|----|---|
| 高尾 | 濃い、薄いというのは、先ほど先生がおっしゃったように、落ちる位置の近くにあるから、濃い濃度の DMSO がくるということではないでしょうか |
| 藤村 | DMSO の細胞の濃度ということです |
| 辻 | 今回の合議の内容は、細胞数がロートさんが出している中では 2 億個と多めである、かつ、点滴をさした状態がラクテックがフルではない状態に入れている、かつ、点注をしているということで、点滴内に濃度の差があり得るので、濃いものが急に入るのが抑えられれば、もしかしたら、これが抑えられるのかもしれないということで、濃淡の差をつけなくて、かつ、濃いものが入らないように、例えば輸液の量や速度を調整するというのも含めて、対応をしていくのがいちばん発見的なのではないかと考えた次第です |
| 高尾 | 弊社の方で、点滴セットの組み立て方や細胞加工物を体内に入れるところで、針のところから出てくるものを調べることは可能だと思います。そうしたサイエンティフィックなデータでよろしいでしょうか |
| 西巻 | 他家の治験用の細胞がありますので、そういうので調べることはできないことはありません |
| 高尾 | 治験時にはそういうことをやっており、先生の手技をおうかがいしてそのとおりを実験して再現してみる、針の先から DMSO なのか細胞なのかという成分がどれくらいで落ちてきているのかを調べることは可能だと思います |
| 井上 | ロートさんの方で調べていただけるなら、大変助かります。 |
| 高尾 | なるべく人に影響がない部分で投与の状況と体に入っていくサイエンティフィックなデータを取れると思います。ルネス様に点滴セットの作り方をきちんとおうかがいして、弊社で再現してみるという形をとらせていただければいいのかなと思います |
| 井上 | はい、それで結構です |
| 今井 | コントロールとして、ルネスさんでない施設の手技と比較してもらえば、説得力のあるデータになって、いろいろと質問をしてくださる方への答えになると思います。 |

2 委員会の判定

上記記載のとおり、委員からの指摘について施設は検討のうえ、再度資料を提出し、継続審査を受けることとする。

以上