

安全未来特定認定再生医療等委員会

議事録要旨

第 241 回 12 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 井上 陽

安全未来特定認定再生医療等委員会議事録要旨

第 241 回 第 12 部

2024 年 6 月 19 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「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）後の対応への審議について

第1 審議対象及び審議出席者

1 日時場所

日 時：2024 年 6 月 18 日（火曜日）第 12 部 19：00～19：35

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】

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

玉井 里枝

陪席者：（事務局）坂口 雄治、白井 由美子

3 技術専門員 辻 晋作 先生

アヴェニューセルクリニック 再生医療統括医師

4 配付資料

資料受領日時 2024年6月14日

(本審査資料)

- ・試験結果資料（ロート製薬株式会社より）
- ・「DMSOの医薬品および溶媒としての使用について」（角田委員長より）
- ・4月23日（第236回）審議の議事録

(事前配布資料)

- ・試験結果資料（ロート製薬株式会社より）
- ・「DMSOの医薬品および溶媒としての使用について」（角田委員長より）
- ・4月23日（第236回）審議の議事録

(会議資料)

- ・試験結果資料（ロート製薬株式会社より）
- ・「DMSOの医薬品および溶媒としての使用について」（角田委員長より）
- ・4月23日（第236回）審議の議事録

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	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	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	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 俵積田 ゆかり	女 女	無 無	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				
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

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

角田

みなさまにはロート製薬株式会社からの試験結果資料、DMSO の医薬品としての使用資料、前回 4 月 23 日に審議した際の議事録をお配りしています。まず、最初にロート製薬からいただいた最終報告書について簡単にご報告ください

玉井

ルネスクリニック様、弊社が取り引きのあるクリニック A、クリニック B の 3 施設の投与手順をヒアリングし、それをまとめたものが最初の表です。

・投与細胞数

3 施設共すべて同じで上限は 2 億個です。

・細胞採取方法

シリンジのサイズは少し違います。細胞採取をする際にシリンジ内にあらかじめ輸液を入れているか入っていないかというところで、ルネスクリニックは輸液充填なし、クリニック A、クリニック B は入れているという違いがあります。輸液に関してはすべてラクテック注 250mL を使っています。点滴についても同じものを使っています。

・ルートの確保方法

ルネスクリニックとクリニック A は細胞投与するバッグと同一のものを、クリニック B は別バッグで行っています。

・細胞を輸液バッグに入れた際の輸液残量

ルネスクリニックは 150~200mL、クリニック A は 200mL、クリニック B は 220mL でした。250mL から減っている分に関しては、フラッシュ用の液剤を事前に採取しているとか細胞採取用の液剤を事前に採取しているということで、減っています。

・バッグへの細胞の添加方法

ルネスクリニック、クリニック A は、ルートを確保した点滴中に下から細胞懸濁液を入れ、その後に揉んで混和。クリニック B は、点滴前のバッグに添加後、転倒混和。

・投与時間

ルネスクリニックとクリニック A は 40 分、クリニック B は 90 分。

・フラッシュの方法

いずれの施設も同じ。

ヒアリング結果を受けまして、実験条件に即したもので、DMSO 濃度や総細胞濃度の測定を行いました。

輸液量は、ルネスクリニックは 150mL、クリニック A は 200mL、クリニック B は 220mL に細胞を懸濁し、検討を行いました。10 分ごとに輸液を採取して、DMSO 濃度と参考値として総細胞濃度を測定しました。

その結果、DMSO 濃度は、0 から 10 分までは、細胞懸濁方法による差が認められました。10 分以降の DMSO 濃度は一定している結果でした。輸液より回

取された DMSO 濃度は、ルネスクリニックが最も高値を示し、次いでクリニック A、さらにクリニック B の順で少ない値となっています。

各施設で細胞を混和する際の輸液量に差があり、DMSO 濃度は混和する際の輸液量と相関する結果でした。ルネスクリニックでは、細胞混和時の輸液量が 150mL となる場合があることから、今回は 150mL で試験を実施したところ、他の施設よりも DMSO 濃度が高い結果となりました。また、本試験に際し各施設に投与方法についてヒアリングしましたが、クリニック A においては経験上高リスクの患者には、リスクを考慮した投与方法を選択しているとのことでした。クリニック B では、輸液量が他施設と比較し多いことに加え、点滴投与時間も 90 分と、長い時間をかけて投与がなされているということでした。既に報告済みですがクリニック A、クリニック B では閃輝暗点のような事象を発症した患者は認められてません。

以上の結果より、投与方法の違いによっては、閃輝暗点のような事象が生じる可能性があるという結果でした

辻 表の見方を教えてほしいのですが、40 分なんですけど、0 から 10 分の間に出たものをまとめて検査したということですか

玉井 はい、そうです

辻 なぜ 50 分まであるんですか

玉井 最初に投与の入る先まで液を満たして、それが全量出るのに 50 分かかったということですか

辻 40 分で投与する再現実験なんですよ

玉井 はい

辻 40 分と 90 分の再現実験をさせていただいていると思うんですけど、全部 50 分と 100 分でやっているという感じですか

玉井 弊社でやったものですので、ドクターのようによく調整ができませんでした

辻 少し長くなってしまったということですか

玉井 はい、そうです

角田 クリニック A で、“リスクを考慮した投与方法を選択している”とありますが、具体的にどういうことをやっていますか

玉井 患者の疾患として、既往歴や今もっている疾患に合わせて、投与量を減らすということをされています

角田 リスクを考慮して、投与量を減らしているんですか

玉井 細胞数を減らしています

辻 もともとの懸濁は、どういう形態ですか。クリニックに届くものは、一つの凍結バイアルに 2×10^8 入っているものが 1 つですか

玉井 5×10^7 入っているものが 4 つです

辻 それぞれに対して DMSO がいくつ入っていますか

玉井 10%になりますので、250 μ です

内田 250 μ g というのは、250 μ g/mL ですか

玉井 2.5mL の細胞懸濁液が入っていて、その 10%が DMSO です

内田 濃度がmg/mL となっていて、40 分だったり 50 分だったりですが、濃度ではなく、トータルのボリュームとして体に入った量はどのくらいになりますか

玉井 1mL です

内田 DMSO の加工物の全体量としてはどのくらいですか

玉井 DMSO 量で 1 mL になります

内田 化合物なので、mL ではなく mg ですか

玉井 1.1g になります

内田 1.1g が 40 分だったり 90 分だったりで、体内に入るといことですね

井上 ルネスクリニックの濃度が高いということがわかりましたが、ロート製薬さんから見て、この濃度は許容範囲内ですか。そもそも想定されている範囲内だったのでしょうか。ロートさんの方では、使用方法として想定した範囲を超えてしまっていることになっているのでしょうか

伊藤 薬機法下での既承認の濃度の範囲内ではあると思います

内田 既承認と今おっしゃったんですけど、既承認の DMSO を血管内に入れるということの承認はありますか

伊藤 再生医療等製品として承認されているという意味です

井上 一般的に既承認のものに比べて、濃度は超えているものではないということ、これまでの既承認のものと比較して安全性を考えていたとは思いますが、実際に疾病報告が 3 件出てしまっているという状況を見ると、ロート製薬さんとしては、今後どの程度の濃度であれば、安全だと考えますか。今までどおり既承認のものに比べれば低いから、安全で特に問題はないとお考えですか

西巻 治験中でやられている濃度は、1 億個を 60 分で投与しているという実績があり、クリニック B 相当が範囲内になってきます

井上 クリニック B を想定されていて、ルネスクリニックは想定の範囲を超えているという形で理解されているということですね

西巻 何億個投与する、どのくらいのスピードでやるという投与方法については、そこまでロート側では完璧に把握していません

角田 それはあると思います。クリニック B の投与方法が適切と言えるのかもしれませんが

井上 再生医療は、もともとクリニック側が責任をもって、すべてコントロールしてやっていく、実際の実施責任者であり、責任をもって実施されるというのはもちろんそうなんですけども、みなさんが細胞に詳しいわけではないですし、DMSO が入っていないようなものであれば、ルネスクリニックさんの手技で全然問題がなかったかもしれないということまで考えると、ロートさんは、

DMSO だけでなく、投与方法も含めて気をつけるよう注意喚起してください

西巻 井上 それは既に文章で喚起をさせていただいております

文章は前回拝見しましたが、今回の最終実験結果をいただいておりますので、投与方法まで気をつけていただきたいというような形で、再度注意喚起していただきたいと思います

西巻 井上 かしこまりました

そうしないと、クリニック側では、再生医療以外の手技では特に問題はない手技だったとしても、再生医療においては「DMSO が入っているものプラス投与方法」という二つの条件が重なった時に疾病が起こるのであれば、それは注意喚起をしていただきたいと思います。ルネスクリニックばかり責めるわけにはいかないのではないかと思います

辻 血中に流れていく DMSO の濃度はそんなに高くありませんよね。テムセルやステミラックと比しても半分くらいだと思うんですけど、テムセルやステミラックはアルブミンとか血清が入っているじゃないですか。それが関係しているかわからないんですけど、DMSO の問題もあるのかもしれないけど他にもいろいろなものが入っているのと関係ある可能性ってありますか。血中に流れてしまったらわかりませんが、ステミラックって半分くらい血清だと思うんですよ。これは、血清は入っていませんよね

西巻 辻 他社のものなので、私たちはそのところの知見は持ち合わせていません

先ほど再生医療等製品であるとおっしゃいましたが、DMSO だけ入っているものが血中に入れるもので存在するのでしょうか。資料だと 2 時間とか 6 時間と書いてありますが、それだけだと相当長くしなければいけないのかとなんとなく思っています。単純に DMSO だけ入って行って、他のものが入っていないものを DMSO 以外にも入っていくものと同じスピードで落としていいのか、そうだとすると同じようにゆっくりして速くしていくべきなのかというところがわかりません

角田 結論はなかなか難しいと思いますが、細胞が入っているということを考えると、平野先生のところのように速く落とすというのは結構危険だと思います。局所注射ならいいのですが、静脈注射で投与する場合、疾病の可能性はあると思います。有害事象が起きていないクリニック B のように 2 時間かけて落とすということがいちばん安全なところだと思います。DMSO を使う場合には、打つ前に混和する、時間は 2 時間かけるという方法が必要なのかなと思います。今回ロートさんが調べてサイエンティフィックなものが出たということはいいいと思います。

ルネスクリニックには反映させていただいて、計画書の変更と DMSO を使うので注意しますという注意喚起とやり方の変更をしていただくのがみんな納得する方法なのではないかと思います。単に DMSO だけではないと思いますし、投

与方法をそのように変更してもらった方がいいと思います。

一概に DMSO を使ってはすべてだめという考えは危険かなという気がします。というのは、PMDA から承認をいただいている免疫の薬を副作用がたくさん出て臨床試験で止めたという経緯があって、それですごく困ったということがありました。たしかに肺炎という副作用が多いということはありませんでしたが、止めなければいけないほどのものなのかということ、独り歩きしないように慎重に判断しなければいけないと思います。

ただ、疾病が起きていることは起きているので、そこは適正使用との兼ね合わせということがあるのかなと、それは今回のレポートできれいに出してくれたような気がします。安全に行うためにはそういうリスクがあるということは患者さんには承知いただく、けれども、適正使用することで、それは、回避できるかもしれないということで、やっている最中に入れるのではなくて、打つ前に混和して十分薄めて時間をかけて点滴投与するのがいいと思います

内田

使っているのが最初はみんな 250mL なのに、ルネスクリニックの場合、150～200 とずいぶん減っているのは、他のところで取り過ぎているんだろうなと思います。ボリュームが少なければ濃くなってしまおうし、実際に濃いし、時間も短いので、十分薄い量だとは言いつつも、いちばん濃い DMSO が流れているのだと思います。1.1 g が入っているということなので、細い血管のところに入ったならインパクトが大きいです。

油に溶けるものを水に溶けるようにする代物ですし、DMSO 自体が細胞は膜が油でできていますので、DMSO の科学的なキャラクターを考えると、油でできている細胞膜にとっては、凝固を起こすかもしれない、何を起こすかわからないリスクがあります。薄いとは言いつつ、毛細血管にいく濃度としては十分何かやらかす濃度かもしれないので、できるだけ薄くして長くじっくりというのがいちばん安全な方法だと思います。均一によく揉むと一時的に濃いのがいくこともないですし、できる限り薄くして均一のものを長い時間をかけて投与するという手順書のようなものを準備しておく、それぞれのクリニックでやり方が違うということはないのかなと思います。そこはロートさんの方から安全な投与方法を施設側に伝えるようにしてもらいたいのかなと思います

西巻

各クリニック様と相談しながら十分な混和、量も含めて働きかけようとは考えています

平野

DMSO の濃度については、検査結果から理解しました。角田先生が言われたように、細胞が入っているものなので、できるだけゆっくりということですが DMSO が入っていない細胞を投与する場合、我々は経験値から 40 分という設定をして、1 時間くらいかけることもあります、それが適正なのか、他施設ではどれくらいかけて行っているのか知りたいところです

角田

ルネスクリニックは今後どのような変更審査を出されますか

平野 これに関しては、前回指摘があつてから液量を減らさずルートを別にとって、250mLに細胞を溶解して、時間もかけるように変更しています。ただ、今聞いたように2時間かけるのが適正なのか1時間ではだめなのか、DMSOや入れる細胞の濃度にもよると思うので、そこが2時間かけるとなると患者さんの負担が大きくなりますが、時間をかけることは必要だと思います

角田 先生のところは、先に混和していなかったんですね。先にルートをとって落としながら入れているので、150mLで入れているということもあったんですね。それは止めていただいて、クリニックBのように、先に混和して長く時間をかけて投与するように投与方法を変更するという届けを出したいということではいかがでしょうか

DMSOは、何か悪さをしているだろうというのがありますが、今回調べていただいたところ、DMSOだけかというところも違うようだということがわかりました。実際、DMSOは医薬品として流通していた経緯もありますし、膀胱炎の時も打ち込むぐらいです。DMSOはPMDAや薬機法でも使つてはいけないというものではないと、そうすると投与方法が関係しているということを見つけてきてもらった。適正な投与方法をすることによって安全性も担保できるのではないかとということを変更申請の中に盛り込んでいただき、使う場合にはこういうことが望まれるということデータを含めて独自の推奨投与量あるいは委員会の中で議論した推奨投与量をロートさんから出していただければいいと思います

井上 委員会としては、疾病報告に対しては、これまで安全な投与方法とは認めがたいと思われるので、変更審査にかけてくださいというお答えにさせていただきたいと思います。第1回目の変更審査は、同意文書だけでしたので、現在保留にしています。併せて投与方法の変更を明記して出していただきたいと思います。その変更審査が下りましたら、治療を続けていただいて結構です

平野 時間については、2時間ぐらいでしっかり時間をかけてということで提出させていただきます

角田 委員の総意として、ルネスクリニックさんには変更申請を出して、同意文書を我々ももんでということでもよろしいでしょうか

井上 はい、疾病報告に対しては、今までの投与方法を改め、変更審査をしてくださいという意見でいいと思います。

西巻 弊社の方は、その結果を受けまして、各施設に注意喚起を積極的に行っていきたいと思います

第4 委員会の結論

委員会としては、ルネスクリニックの疾病報告に対して、投与方法の変更とDMSOのリスクについて「説明文書」に記載するという変更審査の申請を要請するものとする。

また、ロート製薬株式会社に対しては、製品を提供しているすべての施設にDMSOのリスク及び投与方法についての注意喚起を行うことを要請するものとする。

以上