

## 第 21 回 九州トリニティ特定認定再生医療等委員会 議事録

会議名	第 21 回 九州トリニティ特定認定再生医療等委員会	日時	2019 年 11 月 27 日 18 時 30 分～20 時 30 分	
場所	エイムアテイン貸会議室：博多区博多駅前 1-11-27 峰ビル			
出席者	<p>出席委員（審議者）：米満委員、長井委員、松田委員、中村（亮）委員、小宮委員、田中委員、原田委員、鶴田委員、中崎委員、伊藤委員、高野委員（順不同）</p> <p>欠席委員：辻谷委員、下川委員、金指委員</p> <p>利害関係にあるため審議権が無い委員：梁委員、崔委員</p> <p>Ad hoc 委員（技術専門員）：野田医師（地方独立行政法人 福岡市病院機構 福岡市民病院 救急科科長）</p> <p>申請者：医療法人 禮聖会 トリニティクリニック福岡 院長 梁 昌熙（実施責任者）</p> <p>オブザーバー（技術照会のため）：株式会社 JASC 申様 他 1 名</p> <p>事務局：木村、前川</p>	議 事 録 作 成	作成日	2019 年 11 月 29 日
			作成者	事務局 前川
医療機関	医療法人 禮聖会 トリニティクリニック福岡			
受付番号	<p>【疾病等報告書】（審議受付日 2019 年 11 月 14 日）</p> <p>・自家脂肪由来間葉系幹細胞を用いたアルツハイマー病の治療（PB7180002）：九州トリ特定認定 191115-001（継続審査）</p>			
委員会の成立	<p>男性・女性の委員の出席を確認すると共に、過半数の委員が出席していることを確認した。また、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、細胞培養加工に関する識見を有する者、法律に関する専門家、生命倫理に関する識見を有する者、一般の立場の者がそれぞれ出席していることを確認した。さらに、申請機関及び製造機関等との利害関係を有しない委員の出席を確認し、委員会が成立することを確認した。</p> <p>当該再生医療等の疾病等報告において、疾病報告の内容等より、救急専門医である野田医師を ad hoc 委員（技術専門員）に任命した。</p>			
No.	議題	説明・質問・討議事項		応答（結果）
1	自家脂肪由来間葉系幹細胞を用いたアルツハイマー病の治療	<p><b>【説明】</b></p> <p>第 1 回及び第 2 回の委員会において、再生医療等を提供することについて差支えないと判断した「自家脂肪由来間葉系幹細胞を用いたアルツハイマー病の治療」について、疾病等報告を受けたため、緊急開催（詳細は、第 20 回議事録参照）を行い、安全性が確認されるまで、トリニティクリニック福岡において提供されている脂肪幹細胞を用いた再生医療等の提供全てを一時中断するよう意見した。</p> <p>また、緊急開催後、議論をより詳細に行うため、追加の資料等の提出を依頼した（詳細は、当委員会より貴院へ通知した内容に関する追加依頼について参</p>		

		<p>照)。</p> <p>本会では、追加依頼の回答等の説明を求めると共に、因果関係等について検討を行った。</p> <p><b>【検討事項】</b></p> <p>① 搬送先医療機関(梁山釜山大学病院:韓国 梁山市)において、感染性腸炎による敗血症との死亡診断であるが、その根拠はなにか。</p> <p>② 腸閉塞様の所見であるが、特に麻痺性イレウスの所見は無かったか?もしあれば年齢から上腸間膜閉塞症なども考慮しなければならないが、他の可能性は確認されていなかったか。大動脈動脈硬化巣からのアテローム塞栓の可能性は否定出来るのか?血栓傾向は如何か?</p>	<p>① <b>【敗血症の原因菌について】</b> 血液培養は陰性であり、尿培養では3種以上確認されたが、一部コンタミネーションを認めため、同定は困難であった(発見時、おむつに排便された状態で発見されたため、処理時に混入した可能性が高い)。 <b>【敗血症の診断根拠について】</b> qSOFA (quick Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment) 基準において、意識レベルの低下、収縮期血圧 100mmHg 以下、呼吸数 22 回/分 以上であったため、敗血症ショックの可能性が高いと判断した。 <b>【感染性腸炎について】</b> 腹部 CT 検査において、大腸壁肥厚および拡張を認めたこと、またプロカルシトニン値が 43.81ng/mL (正常値 0.064ng/mL 以下)であったため、原因菌は同定されていないが、臨床症状等より、感染性腸炎による敗血症との診断に至った。</p> <p>② 麻痺性イレウスの存在については、担当医の指摘が無いために不明である。上腸間膜動脈を含む血栓塞栓症の可能性については、D-dimer が高値を認めたために否定は出来ないが、</p>
--	--	--	--

第 21 回 九州トリニティ特定認定再生医療等委員会 議事録

		<p>③ 搬送先医療機関からの「診療証明書（所見書）」には、「多発系統萎縮（MSA）」と「パーキンソン病（MSA-P）」と記載されており、当該再生医療等の対象であるアルツハイマー病の記載を認めないが、アルツハイマー病と診断した根拠はなにか。</p>	<p>CT 検査において肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症を含め、血栓塞栓症は指摘されていなかった。軽度の大動脈アテローム性動脈硬化および冠動脈狭窄は確認されているが、アテローム塞栓の原因となりそうな高度病変は特に指摘されていない。</p> <p>また、ショック状態における心原性ショックの可能性については、搬入時 Tnl8.25pg/mL（正常値 0 から 19.8pg/mL）であったため、心電図検査を行ったところ洞調律、ST 上昇を認めていなかった。その後、Tnl 346.89pg/mL へ上昇したため、再度、心電図検査を行ったところ、たこつぼ型心筋症に似た所見を認め、これらはショック症状に起因する可能性が高いと考えたようだ。なお、冠動脈疾患を鑑別するための造影検査については、家族の延命治療を希望されなかったため、実施していない。</p> <p>③ 患者様は記憶力低下と行動障害を伴っており、協力機関であるベテスダ病院（韓国 ソウル市）において、認知機能検査を行い、アルツハイマー症状であると診断した。なおご指摘の多発系統萎縮に伴う認知障害については、可能性は否定出来ないものの頻度がかなり低く、アルツハイマー病の合併と判断することが妥当と考えた。</p>
--	--	--	---

第 21 回 九州トリニティ特定認定再生医療等委員会 議事録

	<p>④ 患者様は、初診時から嚥下困難（口腔機能低下症）を認め、また前立腺肥大（閉尿）により皮膚膀胱瘻を造設していることより、感染症リスクが高いと判断するが、当該再生医療等を提供するにあたり、安全面について、どのように考えたのか。</p> <p>⑤ 投与した細胞による影響について、医師としてどのように考えているか。具体的に述べると、可能性として、（１）投与された細胞そのものが感染していた可能性、（２）患者さんに発生した敗血症に対し、投与した脂肪由来間葉性幹細胞による免疫抑制作用が、敗血症を促進する方向へ悪影響を及ぼした可能性について、見解を述べて頂きたい。</p>	<p>④ 登録基準を全て満たしていること（その他、特段の異常は認めない）、脂肪採取のための皮膚切開部は臍の直下であるため、皮膚膀胱瘻のカテーテル穿刺部への影響は殆ど無いと判断した。</p> <p>ただストーマは感染源となり得る可能性はあることから、今後はストーマの患者様は除外基準とするように変更する。</p> <p>⑤ 患者様は、今回に至るまでに 17 回の投与を受けており、特に有害事象は発生していない。18 回目の投与後、2 日後に搬送され、投与 4 日後に亡くなっている。</p> <p>（１）これまでと同様、脂肪採取から幹細胞製造、出荷等において、無菌検査を含む不適合は認めていない。従って、投与された細胞に菌が存在していたとする可能性は低いと判断している。また、抗生剤投与と血液培養検体採取の時間は不明だが、幹細胞投与から 4 日間が経過した時点で血液培養検査が陰性であったことから、少なくとも投与された細胞に大量の細菌が混入していた可能性は高くないのでは、と考えている。</p> <p>（２）可能性は否定出来ない。しかし救急外来受診時に、血液検査で細菌感染を示唆する高度の好中球増多を認めており、少なくとも急性期反応につい</p>
--	---	--

第 21 回 九州トリニティ特定認定再生医療等委員会 議事録

		<p>⑥ 幹細胞の投与に伴い、免疫抑制を認める報告があり、患者様は 18 回も投与を受けている（プロトコール治療では、1 クール 10 回が標準）が、その影響はどのように考えているのか。</p> <p>⑦ 製造委託施設では、過去にこのような事案は発生しているのか。</p> <p>⑧ 品質試験は、製造施設自身で実施されているため、第三者機関の評価が必要ではないか。</p>	<p>ては、目立った免疫抑制の状態では無いのではないかと考えている。</p> <p>⑥ 先に述べたごとく、脂肪由来肝細胞には免疫抑制作用があるため、理論的に考えると繰り返し投与により、感染が増悪する（増悪した）可能性は完全に否定できない。ただ臨床的には免疫不全を示唆する所見は無く、搬送時の血液検査のデータでは好中球系が増加していることから、急性感染症に対する免疫反応が見られていると考えられる。従って、投与した細胞に起因し、感染症が助長された可能性は低いと考えている。</p> <p>⑦ 同様の事案は無い。 昨年、無菌試験で陽性を認め、出荷できなかった事案が 1 例発生したが、検出菌の同定や作業確認等により、試験担当者による持ち込みの可能性が高いと判断し、改めて手洗い等の教育および指導を行っている。</p> <p>⑧ 現在、当該患者様の保管されていた細胞を用いて、迅速法にて第三者機関へ無菌試験を依頼している。 更に、第三者機関へ自施設で行っている品質試験について、バリデーションを行うよう、準備を進めている。</p>
--	--	--	--

【重要な審議として】

今般の救急治療を担当した医療機関からの詳細な報告と資料提供により、死因は敗血症およびそれに附随した各主要臓器における多臓器不全が合併したものであると考えられ、その原因として感染性大腸炎（腸管浮腫と口側拡張を伴う）ではないか、とする救急治療担当医の見解は妥当であろうと考えた。

今般の疾病等報告を受け、当委員会が特に重視した観点は、「(1) 提供された再生医療等の品質が原因か／再生医療等の生物学的な性質が病状の進行に悪影響を及ぼした可能性はあるか、あるいは(2) 当該患者の個別の病状に依るものか」であった。

以下、当委員会の見解を述べる。

(1) においては、出荷時点において細胞の品質試験は出荷基準に適合していたこと、細胞製造および品質試験に用いる機器、試験法等についても、定期的にバリデーションを行っている（機器は第三者、試験は自施設）ことより、投与された細胞そのものに一定レベル以上の細菌が混入していた可能性は高く無いと考える。しかしながら、バリデーションの感度等についての妥当性が客観的に保証されている訳では無いため、第三者機関での無菌試験の結果をもって再度当委員会を開催し、最終判断を行うこととした。なおそれに加え、今後6ヶ月以内をメドに、第三者機関において同患者サンプルを日本薬局方に準じて無菌試験試験（直接法あるいはメンブランフィルター法）を実施することで、自施設無菌試験における感度に問題が無いかを検証することとするが、これは当該再生医療等の提供の是非を判断する根拠として取り扱わず、製造施設における品質管理（特に無菌試験）の適正化を目的とする位置付けとした。

一方、脂肪由来間葉系幹細胞が元来有する免疫抑制効果のため、繰り返しの投与を受けたこの患者さんが免疫抑制状態となり、それが敗血症の病勢に悪影響を与えた可能性については否定出来ない。ただし、この患者さんの臨床経過・データを見る限りにおいて、免疫不全状態にあるという積極的な所見は無く、脂肪由来間葉系幹細胞の繰り返し投与による病勢悪化の可能性は、否定し得ないものの高く無い、と判断した。

(2) においては、敗血症の原因菌が同定できない状況ではあるが、臨床症状や検査データより、救急治療開始時には感染性腸炎によるショック状態と考えても矛盾は無く、その後急性呼吸不全や急性腎不全を含む多臓器不全へ進行した救急担当医の判断は妥当であると考えられた。

以上から当該疾病等報告については、現時点における当委員会の見解は明確にせず、次回開催（2019年12月上旬予定）まで判断を保留することとした。

一方で、今回の重大事態の発生後における医療機関ならびにその関連機関、受託製造機関の対応については、患者さんの当該疾病等の発生に係わる診療情報の収集に想定以上の

第 21 回 九州トリニティ特定認定再生医療等委員会 議事録

		<p>時間を要し（※注）、当委員会の迅速な判断等に影響を与えた。その結果、当該再生医療のみならず他院で実施されている当該再生医療等を用いた臨床研究、当該医療機関において提供するその他の再生医療等を含めて全ての一時中断を余儀なくされたことは誠に遺憾であった。</p> <p>従って当委員会は、当該医療機関における再生医療等の今後の提供を継続するためには、関係する医療機関相互の情報交換と意思疎通、緊急時の対応ならびにそれに関連する患者情報提供の定型化（標準業務手順、フロー図、緊急時の個人情報提供に係わる事前のインフォームドコンセントを含む）など、実施体制の更なる強化が必須と考えた。このことは、特に当該再生医療が韓国からの患者を対象とすることが多いことから、日本国内で完結する再生医療等の提供と比較して、格別に配慮すべきと考えた。</p> <p>（※注）韓国では、個人情報保護の観点より、診療情報の提供（開示）には患者本人若しくは家族の同意書が無ければならないとのこと。そのため、葬儀期間中（平均 3 から 5 日程度）は連絡が取れず、同意書の取得、診療情報の収集等に多くの時間を要した。</p> <p>従って、当委員会の一致した見解として、以下の点について今後の対応を求めた。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 再生医療等の提供について同意を取得する際、当該再生医療に留まらず、併存疾患診療および緊急時に対応する各々の医療機関・主治医へ、トリニティクリニック福岡および当委員会が適宜診療情報の提供（開示）を求めることに患者本人ならびにその家族から事前に同意を得るよう、別途、同意書を作成し取得すること。</li> <li>2) 韓国等、提供医療機関と居住地に距離がある患者さんに対するフォロー体制を見直し、緊急事態発生時の対応について、各種対応マニュアル（標準業務手順、必須提出資料のリストアップ、フロー図）を作成し、少なくとも年 1 回の教育訓練を実施すること。</li> <li>3) 対象が高齢者であることより、免疫機能の検査等より詳細な病状を把握できるよう再生医療等提供計画書を改定し、しかるべき検査（経過観察）項目を追加すること。</li> </ol> <p>なお、前述した第三者機関での無菌試験の結果、委員会が求めた内容への対応状況が適切に行われていることを確認できるまでは、提供されている脂肪幹細胞を用いた再生医療等の提供の中断を継続することとする。</p> <p><b>【審議】</b></p> <p>疾病等報告に対し、各種関連法、通知、指針等に鑑み、因果関係や安全性等の確認を行う必要がある。</p> <p><b>【判定】 継続審議</b></p> <p>継続審議案件として、【重要な審議として】において指摘した事項について速やかに対応し、次回の委員会時に報告すること。</p>
その他	①	次回、2019 年 12 月 15 日の委員会において審議を行う。

第21回 九州トリニティ特定認定再生医療等委員会 議事録

以上の審議の過程及び結果を明確にするため、本議事録を作成し、委員長が記名押印する。

2019年12月3日

九州トリニティ特定認定再生医療等委員会

委員長

米田 友和 