

## 第 29 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 29 回 九州トリニティ特定認定再生医療等委員会	日時	2020 年 11 月 19 日 18 時 00 分～18 時 30 分	
場所	Web 開催			
出席者	<b>出席委員（審議者）</b> ：米満委員、長井委員、松田委員、原田委員、田中委員、鶴田委員、中崎委員、伊藤委員（順不同） <b>欠席委員</b> ：辻谷委員、下川委員、金指委員、中村（亮）委員、小宮委員、高野委員 <b>利害関係にあるため審議権が無い委員</b> ：梁委員、崔委員 <b>申請者（説明者）</b> ：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） <b>事務局</b> ：木村、前川	議事録作成	作成日	2020 年 11 月 29 日
			作成者	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	<b>【再生医療等提供計画書】</b> （審議受付日 2020 年 11 月 5 日） ・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（継続議案） 九州トリ特定認定 201119-001			
委員会の成立	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（本審議は、当該再生医療等提供計画において製造委託を行っている施設が米国で実施している治験の安全性に関する報告であるため、技術専門員（評価書）は必要ないと判断した）。			
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	<b>【説明】</b> 第 1 回及び第 2 回の委員会において審議を行った「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」において、製造委託施設が同様の再生医療等を米国で治験として実施しているとの報告を受け、開示できる範囲において安全性のデータを適宜、委員会に報告することを意見し、了承するに至った。 このたび治験が終了し、総括報告書を米国 Food and Drug Administration(FDA)へ提出したとの報告を受けたことから、その安全性について報告を求め、特に重篤な有害事象について、当該再生医療等との因果関係等について議論を行った。		
		<b>【検討事項】</b> ① 当該治験は、アルツハイマー病の患者 21 名（対象		

第 29 回 九州トリニティ特定認定再生医療等委員会 議事録

		<p>群 10 名、投薬群 11 名) に対し、総投与回数 10 回 / 人を基準として実施された (3 名の脱落者は総投与回数 6 から 8 回)。</p> <p>② 投薬群での因果関係を認めない報告として、有害事象 (AE) は 10 件、重篤な有害事象 (SAE) は 2 件であった。因果関係の有無については、治験実施機関の責任者 (PI) が判断しており、因果関係を認めないと判断された詳細資料は提出されていないため、製造委託施設ある程度の状況は把握しているものの、詳細な臨床的情報は不明である。</p> <p>③ 投薬群での因果関係を否定できないとされた AE の報告は 2 件、SAE の報告は 1 件であり、同一の患者に認められていた。</p> <p>④ 当該患者の経過として、7 回目の投与翌日に投与部位の腫脹を認め、担当医師により蜂窩織炎と診断され、抗生物質の投与を行われた。その後、改善を認めず、投与 9 日後に救急搬送され、深部静脈血栓症 (Deep vein thrombosis) 及びそれに続発した肺塞栓症 (Saddle pulmonary embolus) と診断された。入院加療により症状の改善を認め、投与 14 日後に退院され、現在は完治している (本研究対象からは除外となった)。</p> <p>⑤ 本事象で認めた SAE が、患者側要因に起因するものなのか、投与された細胞に起因するものなのか判断すべきと考えるが、まず投与された細胞の品質 (出荷基準: 無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ否定試験等) は満たしていたのか。</p> <p>⑥ 本事象を受け、保管サンプルを用いて、改めて事後の品質確認は行っているのか。</p> <p>⑦ GMP の概念では、AE 及び SAE を認めた際の因果</p>	<p>⑤ 投与された細胞について、出荷基準は満たしていたと報告を受けている。</p> <p>⑥ 治験プロトコルにおいて、品質の再試験について規定していないとのことで、実施していないと報告を受けている。</p>
--	--	--	--

		<p>関係の確認のため、残余サンプルは保管することが通例であると考え。このたびの報告において、当初 PI は感染症を疑っており、投与した細胞の影響（微生物の存在）の可能性を考慮しなかったことに違和感を覚える。</p> <p>⑧ 感染性心内膜炎などの心臓弁異常に伴う SAE の可能性については、救急搬送先にて心エコー等で異常は確認されておらず、可能性は低いと考える。</p> <p>⑨ 当該患者は、治験前より高脂血症の加療も受けており、基礎疾患が有害事象発生に影響を与えた可能性は否定できない。また、表在静脈経由の細胞投与（穿刺）に伴い、深部に静脈血栓症を合併することは通常考えにくい。</p> <p>⑩ 推測するしか無いが、可能性としては投与部位の感染性血栓による炎症が深部静脈まで波及し血栓を形成した後、それが塞栓として肺動脈で塞栓症を発症した可能性がある。また投与部位静脈の無菌性血栓が発生し、血栓性静脈炎に至った結果、それが深部静脈へ波及し血栓を形成した後、同様に肺動脈への塞栓に至った可能性もある。いずれにせよポイントは投与部位の腫張の原因が、感染性であったか否かであるが、少なくとも提示されている資料からは判断は難しい。</p>	
		<p><b>【委員会の意見として/審議結論】</b></p> <p>申請機関の製造委託施設において実施されている、米国での治験実施に伴う安全性データの報告を受け、因果関係を否定できない SAE 1 件を中心に検討を行った（細胞の品質によるものか、投与部位からの感染等によるものかの判別等）。</p> <p>1)細胞の品質によるものかについて 出荷時の基準は満たしているが、事象発生後、保管用サンプルを用いた再試験は行っていないとの報告を受け、最終的に因果関係を判別することは困難であるとの結論に至った。</p> <p>2)投与部位からの感染によるものかについて（患者側に起因するもの） 深部静脈血栓症を認めているが、投与（穿刺）に伴い同症を合併する可能性は低いと考えられる。心エコー所見も正常であり、恐らく何らかの原因により発生した深部静脈</p>	

## 第 29 回 九州トリニティ特定認定再生医療等委員会 議事録

		<p>血栓症により肺塞栓症を認めたものと考え、判別は困難であるとの結論に至った。</p> <p>以上より、実施された治験は忍容性があったと考えるが、1例において深部静脈血栓症及びそれに続発した肺塞栓症を認めた。提出された資料より、細胞の品質もしくは患者側に起因するかについて検討を行ったが、細胞の品質の再試験は実施していないとの報告もあり、判別はしきれないとの結論に至った。</p> <p>一方で、今回の米国治験における有害事象データを以て当該再生医療等において何らかの意見を述べるものではないが、脂肪由来間葉系幹細胞の投与に伴う有害事象として、血栓塞栓症はまれではあるものの散発的に認められていることから、引き続き慎重に提供を行うと共に、丁寧にデータ集積を行うことを求めるとの結論について、委員長より委員へ問いかけがあり、委員より異議は無かった。</p>
その他	①	① 次回の開催日については、事務局より連絡する。

## 第 29 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。

2020年11月30日

九州トリニティ特定認定再生医療等委員会

委員長

栗原 友和 