

## 第 20 回ヒト幹細胞臨床研究審査委員会議事要旨

日時：平成 23 年 4 月 6 日（水）15：30～17：40

場所：未来医療センター視聴覚セミナー室（外来中診棟 4 階）

出席者：澤委員長、大野委員、掛江委員、金田委員、後藤委員、小室委員、朝野委員、永井委員、中岡委員、西田委員、早川委員、名井委員、山本委員、吉峰委員、森委員

議題：

- ① 審議に先立って前回委員会で修正の指摘を受けた「審査委員会の外部からの傍聴依頼への対応についての覚書」の修正報告が梅垣医師よりなされた。

（コメント）

- ✓ 傍聴を許可する場合、公開を前提にすることが多いが、明確にしておく必要があるとの指摘があった。
- ✓ 原則、非公開の会議であり、特別な教育目的な場合等に関し傍聴を認めるという説明を強調しておく必要がある。（『閉鎖型の会議』という表現を非公開の会議に修正する）
- ✓ 同じように非公開型である厚労省のヒト幹審査委員会の文言に合わせておく。
- ✓ ⑥の 2 行目「内容の説明、質疑応答については傍聴できるが、その後の～」へ修正するよう指摘された。
- ✓ 本委員会は非公開であり傍聴者は筆記も許されていない。
- ✓ 申請に関する SOP の作成が必要である【申し込み期限（プログラムを知る、利益相反の書類提出）研究申請者に事前の許可が必要等々】。
- ✓ また、傍聴者に関する経歴などの書類については、持ち帰り厳禁であることを明記しておく必要がある。
- ✓ 研究者及び病院長、委員長が許可したという署名を頂いておくことが重要である。

修正の上承認となった。

- ② 国立循環器病研究センター・看護部/臨床試験部より本日の傍聴者について説明があり、必要書類の確認の上、傍聴が許可された。

1. 第 19 回ヒト幹細胞臨床研究審査委員会議事要旨について確認され、異議なく承認された。

2. 「関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復」の新規申請について申請者より説明があった。

（コメント）

（プロトコルや試験実施体制に関して）

- 「多施設共同であるなら、プロトコール中に各施設を並列で並べる必要があると思われる。研究体制に関する記述について、研究施設・細胞調製施設などと固有名詞にせずに、全施設に計画書が対応できるような記載方法も検討すること。（→9 頁の概要の中の最後に研究組織に関する記載があるが、すべての施設が並列で取り扱われるように明確にする必要がある）
- 多施設研究の申請の場合、他の施設との足並みを揃えて総括責任者の機関が代表で申請する方法もとれるが追加申請を行っていくケースも多いようであり、問題はない。
- 未成年者を対象としている点について、将来の癌化などの問題からリスクが高いといところから未成年を除外しているケースを散見するが、本研究では既に過去の研究で安全性が分かっているところがある為に、問題はないと思われる。
- 試験実施が可能であると判断した根拠や選択基準の設定根拠に関する記載について、年齢設定に関する記載の追加すること。なるべく早い時期、低年齢から開始したいところであるが、本人の意思決定が可能と思われる年齢と骨成長の問題から 16 歳以上を選んでいくということが実際であれば、明記すべき。
- 上限の 70 歳は、やや高齢な印象もあるが、妥当であると考ええる。
- 有害事象について考えられるものをすべて記載しておく必要がある。（腫瘍形成などの稀なものも含めて）完全な **First in Man** の研究であれば、発生した有害事象すべてを記載するというような表現で構わないかもしれないが、本研究の場合は、方法として **First in Man** であろうが、類似の方法で既にある程度の経験があると思われ、起こりうるものを列挙しておく必要がある。
- 手術方法が全く違うが、使用する細胞の性質や投与数も既存の方法と同じであり、本試験では安全性についての検討をするよりは有効性を主要評価とすべきではないかとの意見がある。安全性をいうなら、少なくとも前項の有害事象のところを十分に検討すべきである。
- 予想される有害事象に腫瘍化が記載されているが、腫瘍化はまず起こらないのであれば、あえて強調するようなことはしない方がよい。実際に腫瘍化があるのであれば、観察期間も延長しなければならない。
- 重大な有害事象という表現は不適切で（倫理指針のところに明記されているが、本来重篤や重症とすべきであり）、単に「有害事象」として良いのではないか。
- **Phase I** の研究としては安全性を見る試験としては、（6 症例×5 施設）30 例というのは症例数が多いのではないかと思う。全体として 5 症例や 10 症例で安全性を評価して、次の段階へ早い段階で進む方が効率良い申請者は、先進医療・高度医療への申請も視野に入れているところと、細胞数を低・高で振ることもあり、30 症例としているとの説明であった。
- 各施設において、低用量・高用量を振るのは本試験に関しては多すぎる。また、低・高用量を比較したいのであれば、両用量間の差が少なすぎることとランダム化などの

検討が必要である。

- 大きな変更が必要になってしまいが、用量を1種類にするということも検討すべき。
- Dose レスポンスがあるかどうか不明であり、高用量であれば癒着が起こる可能性もあり、必ずよく効くということでも無いと思われる。
- 本術式は既存とは方法が違う。直接培養細胞を患部に固定する方法と今回のように関節内に注入する方法では、後者が瀰漫性に投与されることになり、Dose を振りたいとの申請者の意向であるが、今のプロトコールでは低・高の2群間を比較することは困難であると思われ、最初の5例はすべて低用量で実施し、それ以降はランダム化を検討。ただし、完全な盲検は困難。
- 患者さんの説明文には細胞数について低用量と高用量の違いの記載があるが、それに関する説明（効き目の違いなど）が必要である。

（細胞調製など製造方法に関して）

- 既に承認されている大阪大学未来医療センターの細胞調製に関するSOPを利用して細胞調製を行う、既存のデータマネジメントに関するSOPを使用してデータマネージを行うなどとしてはいかがか。その場合は、添付資料のようになどとする方法もある。
- 輸送に関して、輸送することによって、細胞の質（バイアビリティなど）の変化がないかどうかを試験しておきデータを提示しておく必要がある。バリデーション試験を輸送前後で実施して評価しておく。
- 輸送は公共交通機関を利用するとあるが、専用の搬送業者を入れる方が良い。搬送中の事故や保険の問題もあり業者を勧める。
- 輸送方法は問わないが、細胞を運ぶ際の環境設定（容器や輸送時間・温度など）を決めておく必要がある。
- 出荷の手順、受け入れ側の手順などの設定はあるようであるが、実際のバリデーションとしてしっかりしておく必要がある。
- 輸送に関しては、今回の場合は近隣施設なので問題ないであろうが、あくまで多施設研究では輸送のところが非常に重要であることを認識して頂きたい。

（同意取得について）

- 同意取得について、原則として16歳、20歳未満の患者からの同意取得とあるが、原則としてではなくて必須である。修正を要する。
- 被験者が未成年の場合の手続きについていきなり、親権者（代諾者）の署名が必要ですというところから始まるのでは無くて、法廷代理人と本人の間で十分相談して決めて頂いて、その上で参加される際には、親権者の署名捺印とご本人の署名捺印の両方が必要であると記載することが望ましい。
- Intention-To-Treatについて：105頁の撤回書のチェックボックス2番にチェックすると参加したこと自体が無くなってしまい、解析計画と矛盾してしまう可能性がある為、再検討をお願いしたい。表現がややこしいと思われ、矛盾の無いように検討をお願い

したい。

(審議結果)

- ✓ まず、審査会で指摘された細かい指摘事項は修正を検討されたい。
- ✓ Phase I-II とすべきか、用量を振って実施するのかが、問題である。
- ✓ 過去にかなりの症例数を検討されていて、Phase I-II で良いと思われる。
- ✓ 高用量・低用量にするにしても 10 倍以上差がないと、施設間差や輸送の有無による差、個体差など他のバラツキ要因の方が大きい可能性がある。
- ✓ 輸送問題があり、厚労省のヒト幹審査において、指摘され足踏みを踏む結果となる可能性がある。
- ✓ 有効性を念頭において、最初 5 例くらいで安全性を見て、次の段階へ進み、単群又はランダム化なしの 2 群（低、高用量）、他の施設は後から追加申請する方針を検討すべき。

プロトコールの再整理をして頂いて継続審議となった。

(報告事項)

1. 「自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織による膝関節軟骨疾患の治療」の修正報告について名井副センター長より報告があった。

特に異議はなく了承された。

2. 「重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発」の修正報告について名井副センター長より報告があった。

特に異議はなく了承された。

(その他)

1. 臨床研究進捗状況について、名井副センター長より報告があった。  
異議なく了承された。
2. 次回ヒト幹細胞臨床研究審査委員会の日程について、澤委員長より平成 23 年 5 月 11 日（水）15：30（予定）からであるとの確認があった。