

## 第 23 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 7 月 13 日(水)15:30～16:40

場 所：未来医療センター視聴覚セミナー室(外来中診療棟 4 階)

出席者：金田委員(委員長代理)、吉峰委員、吉川委員、大野委員、掛江委員、中岡委員、  
後藤委員、小室委員、高橋委員、永井委員、西田委員、名井委員

議 題：

(審議事項)

### 1. 第 22 回 ヒト幹細胞臨床研究審査委員会議事要旨確認 (資料 1)

委員長より、出席委員に説明が行われた。誤字以外にも専門用語の誤用等が散見されたため、修正の上次回の委員会で再審議することとなった。

### 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継続審議(資料 2)

(申請者による説明)

#### 1. 前回指摘の事項に対する回答。

- ① 試験デザインについて(phase I/II 試験とするかどうか、多施設試験としてのプロトコル再検討、用量設定について)

第 I 相試験と第 II 相試験を連続して実施する、「シームレス phase I/II 試験」として行うこととした。投与用量は、細胞数を 2 群に分けず、「 $1 \times 10^7 \sim 10 \times 10^7$  個」と設定した。

- ② 輸送に関する問題について

製造依頼受付、搬送容器の引き渡し、原材料の搬送・受入、試験物の出荷準備とラベリング、試験物の搬送・受渡それぞれに関する手順書を作成して品質管理を図る。公共機関は用いない。

- ③ 多施設共同研究として、参加施設を全て並列に扱った文書とすべきとの指摘について  
施設名称の記載法など、各文書で共通の物を使えるように変更。ただし、各参加施設の担当者については、患者さんに分かりやすいよう個別の施設に対応したバージョンを使用する。

- ④ 年齢設定について

未成年患者にも実施可能であると判断した理由の説明を改訂した。

- ⑤ 有害事象に関する記載について

細胞治療に関連した有害事象の追記と対処法の記載を詳細に改訂した。

- ⑥ データマネジメント、細胞調整などについて。

あらかじめ未来医療センターにより設定された SOP に従っておこなわれる事が明確になるように改訂した。

- ⑦ 同意取得について

分かりやすいように記載内容を改訂した。

- ⑧ 同意撤回の表現について

前回表現の矛盾が指摘されたが、解析計画の見直しに伴い、変更の必要なしと判断した。

### 2. 統計担当者からの指摘に対する回答(当日配布資料)

- ① デザインについて

シームレス phase I/II の名称については、一般的ではない表現にした理由について資料に沿って説明。phase I の被験者も phase II に盛り込み、全体として被験者を減らしつつ、安全性と有効性をともに示せるデザインとして提示している。

- ② 被験者の割り付けについて

「年齢」以上に強く治療成績に影響しうる項目として「関節軟骨の損傷面積」があげられ

る。これを用いた層別を導入する。統計解析には「片側有意水準5%」の基準を設定したが、基本的に従来の治療への加算効果をみるものであり、片側検定が適切と考える。年齢の層別は、3群に分ける予定であったが、創傷面積も層別するため、再検討する。

③ 「症例登録確認書」「不適格連絡書」の発行について

大学病院医療情報ネットワーク(以下、UMIN)で行う。未来医療センター(以下、MTR)では行わない。

質疑応答

1. シームレス phase I/II の用語について。現行の計画書では2つの試験(phase I 試験と phase II 試験)が入っているように読めてしまう。一般的に、シームレス phase I/II という用語はないので、誤解を招く。単に探索的試験、というような書き方でも良いのではないか。少なくとも学術的に正しく記載されたい。
2. 症例数設定に関して、各群「少なくとも5例」の「少なくとも」は定義があいまいで誤解を招く。不要では無いか。
3. 患者さんは細胞治療希望でくることが多いと思われる。そうすると、対照群に振り分けられた方は同意撤回する可能性が高く、症例数がそろわなくなるリスクが有る。これに対し、例えば経過観察後決まった時期に希望すれば追加治療として細胞治療をおこなう、というプロトコルにするという手もある。
4. 解析除外例を見込んだ症例設定は妥当ではないとしているが、脱落例だけでなく、同意の撤回も見込んで設定すべき。
5. 登録センターは UMIN にまかせるという理解でよいか→(申請者)その通り。MTR では行わない。
6. 計画書、同意書ともに「無作為／ランダム」、「細胞移植群／細胞治療群」など、用語の統一がなされていない。
7. phase I は安全性評価 phase II は有効性評価、ということになるが、それでは途中でエンドポイントが変わっている。一つの研究に2つの主要評価項目があるのは目的が統一されておらず無理が有る。また統計的に問題があるのではないか。全体の主要評価項目を有効性とし、副次評価項目を安全性とする(細胞の安全性は、他の試験で確立されているが、投与方法が新しいので念のために安全性評価を盛り込んでいるため、「安全性」は副次)いわゆる phase I/II 試験とするか、もしくはこの試験を「探索的研究」にするのなら phase を考えたり、ランダム化したりする必要がないのでその方が良い可能性もあり検討すべきである。
8. 統計用語の誤使用(上側信頼区間→信頼限界など)がいくつか見られる。
9. 層別因子(創傷面積、年齢)については再検討を。創傷面積2層、年齢3層では、症例数が少なすぎる。
10. 輸送についての手順書(作成中)は委員会に提出するのか→(申請者)後日委員会に提出します。
11. 未成年者の参加の妥当性について、未成年者を対象とすることが不可欠な理由を書くべきだが、それが抜けている。
12. 代諾者からの同意取得については、「本人と保護者の相談をしっかりとうえで」、保護者は代理で承諾する、ということをしっかり記載すべき。単に保護者が同意すれば良

いという訳ではない。

13. 同意説明文の「6.プロトコル治療の考えられる効果と危険性・不都合」の「考えられる治療効果」において、「細胞移植法の効果が患者さんに認められれば、他の治療法では望めなかった治癒も可能となり、」という説明は、わかりにくいので、どのような効果があって治癒となるのか具体的に記載すべきである。

審議において以下のような問題点が指摘された。まずシームレス phase I/II なる一般に使われていない概念は使用すべきでなく。安全性を統計学的に確認しながら有効性を示したために起きている問題だが、「phase I/II 試験として主要評価項目をどちらかに設定する」、もしくは「通常の探索的試験として症例設定を対象5例／対照5例と設定しておき、そこに達した段階で一旦区切って安全性に問題がなければ継続する」などの方法を検討してはどうか。いずれにせよ試験デザインを見直すべきである。また、文言を訂正すべき箇所が多く見られ、検体搬送に関する手順書作成ができていない、層別の割り付けを再考するべきなどの問題が有り、継続審議となった。

(その他)

1. 臨床研究進捗状況について(資料3)

事務局より資料に基づき報告され、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

平成 23 年 8 月 3 日(水)15:30～より開催予定である旨説明された。