

第 32 回 ヒト幹細胞臨床研究審査委員会議事要旨

日 時：平成 24 年 11 月 14 日（水）15:30～17:15

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、仲野副委員長、金田委員、吉峰委員、高橋委員、早川委員、
小室委員、松山委員、大野委員、掛江委員、後藤委員、名井委員

審議に先立ち、今回から委員会へ参加いただく事となった松山委員より挨拶があった。

議 題：

（審議事項）

1. 第 31 回ヒト幹細胞臨床研究審査委員会 & 緊急開催会議議事要旨確認 （資料 1）
澤委員長より、委員に対して説明が行われ、修正なく承認された。

2. 「表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究」の実施計画書等変更
申請について審議（資料 2）
遺伝子治療学：玉井医師より資料に沿って以下のとおり説明があった。

今回は、コールドラン結果を踏まえたプロトコル改訂の申請である。

先天性表皮水疱症は、皮膚基底膜が弱く、障害に渡って重症熱傷に相当する重篤な疾患である。表皮水疱症に対しては、他家骨髄移植によって治療しうることが報告されている。しかし、骨髄移植は 2 割の患児が移植の副作用で亡くなる。また、他家の骨髄間葉系細胞移植によっても治療しうることも示されている。しかし、HLA マッチングの必要性や生着機序についての詳細な知見はない。本研究は、それらの点を明らかにしつつ、近親者ドナーからの骨髄間葉系幹細胞の移植の安全性を検討する研究である。

これまでに、4 回のコールドランの結果、現行のプロトコルよりも継代回数を減らして同じ数の細胞数を得ることができた。また PBS 洗浄による細胞傷害、および規格検査中の結果待ち時間により細胞傷害が起こりうる可能性を減らす方がより安全性が高いと考えられた。これに伴い、今回プロトコル変更を申請した。

事前意見 1

伝染性海綿状脳症及びその疑いのある者→あえて CJD と記載した理由を教えてください
⇒H22.1.27 健発 0127 第 2 号における臓器移植による CJD の伝達警告に従った。

事前意見 2

フラスコを 1 つだけ取り出して規格検査をするとのこと。ヒト幹細胞指針では認められませんが、薬事に展開する際には出荷判定検査にはなるか微妙です。安定性試験は実施されていないのでしょうか。

⇒同一 lot を複数のフラスコに分けているので、そのうちの 1 フラスコの検査を行うので、一部を持って他のフラスコの規格を代表出来ると考えている。

事前意見 3

2ml 注射筒から 1ml 注射筒に変更されています。注射針の G 数が大きくなっている場合、viability は OK でしょうか。

⇒針のゲージ数は変更しないので、細胞への生存性は変わらないと考えている。

事前意見 4

「CO2 インキュベータ内で 5~10 分間加温」とあります。5 分で剥離を確認して不十分と判断した場合は 10 分に延長するということと理解します。判断基準はどうなっていますか。

⇒5 分の時点で、細胞が単一細胞として剥離しているかを基準としてを確認し、十分な単一化が出来ていなければ 10 分まで加温する。

・細胞数 10^7 個以上というのは治療には充分であるか？また 10^7 個に満たないようなことが想定されないか？

→コールドランでは、より多くの細胞が回収できており、万一不足する場合も、さらに 2 回の継代まで許容するプロトコルであるので、細胞数が足りないことは殆ど無い。また、実際に使用するのは 10 箇所注射で 5×10^6 程度であるので、設定としても問題はないと考えている。

・分担者に、退職者が入っている。検討して、合わせて改定するように。

退出後の議論：

・P9 5.1

デザインは安全性と有効性を見ているので、「主に安全性評価の」とする方がよい。

・p25 15.3

最後の 1 文。有意水準を定めるということは探索的研究ではなくなるので、この 1 文は削除された方がよい。

以上のコメントに対応することとした上で承認となった。

3. 「小児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」の新規申請について審議（資料 3）

心臓血管外科：平先生から資料にそって下記の通り説明があった。

これまで成人に対する心筋シート移植の臨床研究を行ってきた。今回は小児への適応拡大を目的とした研究である。

小児の場合、心不全が進行した場合の治療である、人工心臓、心移植は成人よりも遅れている。心移植ドナーは不足しており、また体格の小さい患者に適合した小児補助人工心臓はない。移植までの待機期間を安全に過ごし、補助人工心臓をできる限り回避する治療が望まれている。

こういった背景を元に、小児重症心筋症に対しての筋芽細胞シート移植の安全性を評価することを目的とし、臨床研究を計画した。副次評価項目は、左室機能の変化、QOL。対象は 0~18 歳の重症心筋症患者。

成人とのプロトコルの相違は

- ・ 生検は必須としない。(リスクのため)
- ・ 腓腹筋から筋採取
- ・ 安全性を考慮し2段階登録
- ・ 10例終了後に効果安全評価委員会で継続の可否を評価など

質疑応答

- ・ 生検困難ということだが、生検なしで診断は担保されるのか。
→臨床的にも、生検をせずに診断し治療を行なっている。移植登録にも必ずしも必要はない。超音波所見等を総合すれば病態にみあう正しい診断は可能である。
- ・ 研究の観点から、効果を評価するための根拠の一つとして組織診断はあったほうが良いのではないか？
→心移植や、補助人工心臓導入などの際、組織採取の可能な場合には採取を行うことを盛り込む。
- ・ 二次登録までに適格基準に沿った評価を行い「注意を払う」というのは具体的にどういうことか
→これまで、成人対象での二次登録の規準は、筋芽細胞シートがうまく作成できたかという事であった。しかし、成人対象の研究で、一次登録後シート作成期間に心不全が増悪し、シート移植そのもののリスクが高くなる可能性もあることがわかった。小児心筋症は、もともと進行が早いものが多いので、成人よりもそのような可能性は上がる。成人では、その様な症例は医師の判断でシート移植を回避していたが、小児ではプロトコルで規定することとした。つまり二次登録前に再評価を行い、心不全の進行によりシート移植の危険が上がった場合には、心移植や補助人工心臓導入などの治療選択肢を正しく考慮できるような手順とした
- ・ 同意書（研究参加時）
「名前」、と書いてある部分は「本人署名」とし、代諾者署名年月日欄の下に「15歳未満の場合は代諾者のみ」と記す方が良い。
- ・ 実施計画書の概要、および p5 4.1.1 5)
「患者の代諾者、患者（16歳以上の場合）の文書による・・・」
という記載の「、」が「and」なのか「or」なのかが分かりにくい。
→『患者の代諾者および患者の（15歳未満の場合は代諾者のみ）文書による・・・』
の記載が良い。
- ・ 実施計画書 p25 16.7 には「バイタルサイン」とあるが、p13 9.1 には入っていない。9.1 と 16.7 の項目を対応させるべきなので検討して下さい。
- ・ 実施計画書 p23, 24 16.1
関数 $A(p)$ 式が重要であると思われるが、定義があいまいで式が分かりにくい。
 α 、 β の定義も分かりにくい。統計家の方なら計算すれば分かるのかもしれないが、一度検討して下さい。
- ・ 腓腹筋から筋組織を採取することで予測される有害事象を挙げておくべき。

- ・ 16～18 歳はアセントをつかうのか？
→大人と同じ説明文書を使う。アセントは適宜補助として用いる。
- ・ そうであれば、実施計画書 p7 5.1 に 16 歳～18 歳は同意説明文書を用いて説明する旨を書くべき。また、「臨床研究に参加される患者さんご家族へ」をもうすこしわかりやすくしたほうがよい。16～18 歳の方が読まれることを考慮して再検討して下さい。
- ・ 研究参加される場合にも、渡航を含めた心移植の可能性につき、十分な情報提供がなされるものと考えてよいのか？
→その通りです。

関係者退出の上での審議

特に問題なく、質疑応答で指摘された事項について修正の上承認となった。
なお説明文書については、全面的に再検討をして下さい。例えば小児科の医師とよく相談し、十分に理解できる書き方であるかななどを良く検討すること。

(報告事項)

1. 「関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法」の迅速審査（実施計画書等変更申請・研究責任者変更申請）についての結果報告（資料 4）
未来医療センターより、資料にそって報告された。
説明文書 p11 10.
「を承諾」→「に同意」
に修正しておくように。
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（16 例目・17 例目）」の重篤な有害事象についての追跡報告（資料 5）
未来医療センターより、資料にそって報告された。
3. 「重症心筋症に対する骨格筋筋芽細胞シート移植による治療法の開発（高度医療申請）」の修正報告（資料 6）
未来医療センターより、資料にそって報告された。

(その他)

1. 臨床研究進捗状況について（資料 7）
未来医療センターより資料に沿って説明がなされた。
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 24 年 12 月 5 日（水）15:30～（予定）