

第 40 回 ヒト幹細胞臨床研究審査委員会議事要旨

日 時：平成 25 年 9 月 11 日（水）15:30～16:45

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、竹原副委員長、西田委員、吉峰委員、仲野委員、早川委員、
大野委員、山本委員、大藺委員、掛江委員、後藤委員、森委員、森井委員、
井上委員、名井委員

議 題：

（審議事項）

1. 第 39 回ヒト幹細胞臨床研究審査委員会議事要旨確認 （資料 1）

澤委員長より出席委員に対して説明が行われ、修正無く承認された。

高橋委員の退任に伴い、後任として保健学科の井上智子先生が就任。井上委員より挨拶があった。

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）

申請者より資料に従い説明がなされた。

（主な内容）目標症例数 6 例に対し、約 2 年で 2 例の登録状況のため、臨床研究登録期間を 2 年から 3 年に、1 年間の延長の可否を審議。

（質疑応答）

Q. 現在 2 年で 2 例の登録数だが、残り 4 例登録まで 1 年の延長で大丈夫か。

⇒臨床研究開始後 1 年半までがプロトコルの改定等に費やされた。半年で 2 例登録が進み、順調に症例を重ねている。月 1 例のペースでも登録可能なので、1 年延長で全 6 例の登録は問題ない。

（関係者退出後の審議）

異議なく承認となった。

3. 「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(19 例目)」の重篤な有害事象について審議（資料 3）

申請者より資料に従い説明がなされた。

（主な内容）臨床研究の 18 例目、筋芽細胞シート移植後 6 ヶ月の経過観察入院で無症状の非持続性心室性頻拍 (NSVT) を認めた。安全性の観点から循環器内科にて ICD 植込みを行い退院となった。重症の拡張型心筋症であり、原疾患の自然増悪で起こりうること、動物実験でも術後遠隔期での不整脈合併症を認めていないこと、海外での注射針による筋芽細胞注入の臨床研究においても術後早期の不整脈は認めたものの、遠隔期において不整脈の合併症を認めていないことから、筋芽細胞シート移植による直接の影響の可能性は低いと判断している。

（質疑応答）

Q: 臨床研究の観察期間中の不整脈を認めた症例は初めてか。

⇒初めてであり、原疾患での NSVT は十分あり得る。遠隔期に発症しているため、因

果関係は完全には否定出来ないが、原疾患の増悪と考えられる。

Q: 動物実験では、移植後 6 ヶ月では筋芽細胞は残っていないのか？またシート移植の影響は無いと言えるのか？

⇒テルモ社での GLP 基準の安全性試験にて、移植後 6 ヶ月で移植後の筋芽細胞は残っておらず、致死性の不整脈は観察されていない。

Q: 短期間の観察では心室性頻脈は起こるのか。

⇒海外での注射器注入の臨床研究では 4/10 例に、術後 1 ヶ月で VT を認め ICD を植込んだ。注射針で注入した場合には筋芽細胞が島状に移植され、そこを起源に不整脈が起こると言われている。シート移植はメカニズムが違い、筋芽細胞が心筋内に直接到達しないため、電気的効果を及ぼし難いと考えられる。半年後には筋芽細胞は残っておらず、それまでのサイトカイン放出によりシートの効果があると考えているおり、遠隔期の不整脈の原因とは考え難い。

コメント：比較試験ではないので正確な検討は難しいが、原疾患の増悪の頻度などを蓄積していった、トレンドなど data を集めて解析を行う必要はある。有害事象をなんでも原疾患の増悪とは見なさずに、第 3 者の目を通して、注意深くイベントを蓄積していく必要あり。公平性のある手続きと、集積と解析が重要であるとする。

Q: 重度の心不全患者さんではどの頻度で不整脈が起こるのか？

⇒EF20%台の DCM 患者では、6~8 割で ICD の植込みを行っている。アメリカでは EF35% 未満で ICD の植込みを行っている。MAGIC trial では予防的に ICD を植込んだ上で臨床研究を開始している。

(関係者退出後の審議)

異議なく承認となった。

4. 「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)」

の厚生労働省による審査に伴う変更内容について審議 (資料 4)

申請者より資料に従い説明がなされた。

(主な内容)

当院ヒト幹委員会にて承認後、厚労省のヒト幹委員会の審議を経て、プロトコルをシングルアームからダブルアームに変更したため報告。

疾患の性質上無作為化は難しく、シングルアームでの有効性評価を企画していた。厚労省のヒト幹委員会にて、有効性評価であればコントロール群をおくよう指示があり、スタディーデザインをダブルアームの前向き試験とした。対照群は筋芽細胞移植群と 1 対 1 でマッチングする、最大限の内科的治療が行われている患者とした。マッチングの項目は LVEF, LVDD/Ds, PH, NYHA, 年齢, β ブロッカー, ACEI, ARB, 利尿剤, CRTD。

症例登録を WEB base で行うことを、紙ベースの登録に変更。

追加：先行するヒト幹細胞臨床研究、治験では今までシングルアームで行っており、それぞれ厚生労働省, PMDA で承認されていた。今回厚労省のヒト幹細胞委員会でダブルアームでないと承認出来ないという指示がでたため、可能な範囲でプロトコルを変更した。

(質疑応答)

Q. 観察期間の 6 ヶ月間にコントロール群の患者の治療はどうするのか。

⇒ カテコラミン投与など含む最大限の内科的治療。

Q. 対照患者へのインセンティブはあるのか。

⇒今のところ考えていないが、検査の費用は研究費で持つ予定。

被験者保護の意味からも、コントロール群にも利益が出る様な形で行うべきと考える。

Q. 通常診療にどれほど検査が追加されているのか？

⇒6 ヶ月の CT 検査や 6 分間歩行など。

Q. ランダム化出来ない場合、最近の data base から対照群を入れるデザインもあり、ヒストリカルコントロールにした方が良いのでは？

⇒ヒストリカルコントロールで OK というのが PMDA の意見だが、ヒト幹委員会の指示通りダブルアームで行う。

Q. コントロール群が半年後に治療群に移ることは出来ないのか。

⇒提案はしたが、ヒト幹委員会で却下された。

Q. 治療を待っている患者はどれくらいいるのか。

⇒比較的緊急度のある患者は 5 名程度。

(関係者退出後の審議)

現実的に患者さんが待っているということを考慮。対照群の科学性に疑問が残るが、対照群の決定時(すなわちシート移植の同意取得時)に、バイアスが入らないように注意する。対照群へのインセンティブ等、被験者に対する配慮はするべき。

異議なく承認となった。

(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(実施計画書等の変更)についての結果報告(資料 5)
事務局より資料に従い説明がなされた。

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(大阪市大-阪大版)」の迅速審査(実施計画書等の変更)についての結果報告(資料 6)
事務局より資料に従い説明がなされた。

3. 「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(兵庫医大-阪大版)」の迅速審査(実施計画書等の変更)についての結果報告(資料 7)
事務局より資料に従い説明がなされた。

(その他)

1. 臨床研究進捗状況について(当日配布資料)
未来医療センターより、資料に基づき報告がなされた。

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 25 年 10 月 2 日(水) 15:30~(予定)