

第 42 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 11 月 6 日（水）16:35～18:00

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：澤委員長、西田委員、大野委員、山本委員、掛江委員、加藤委員、後藤委員、森委員、森井委員、朝野委員、名井委員、富山委員

議 題：

（審議事項）

1. 第 41 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。

2. 「重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法の安全性と有効性の検討」の新規申請について審議（資料 2）

申請者（循環器内科：小関先生）より資料に従い説明がなされた。

（主な内容）重症家族性高コレステロール血症患者（FH）を対象とし、同種脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）を経皮経肝的に門脈内に投与し、血清 LDL コレステロール値が下がるかどうかを検討する。将来的に LDL アフェレーシスの中止、回数減少効果を期待する。デザインは単群、非対照、ランダム化無し、盲検化なしで、単回投与後 16 週まで観察。FH は肝臓内 LDL 受容体の変異が原因だが、脳死・生体肝移植は進まず、遺伝子治療も進展しておらず、治療が困難な疾患。動物実験で WHHL ウサギにヒト ASMPC を投与し、血清総コレステロール値が低下。腫瘍形成など合併症を認めず。手技的には脳死脾臓移植に準じ、一定の安全性は確保されている。MSC による免疫抑制効果も期待できる。肝臓移植に比べ低侵襲。

（質疑応答）

Q. ヘテロのドナーは対象になるか？

⇒ヘテロドナーは対象としない。LDL コレステロール値でヘテロ型を除外可能。原因は LDL 受容体の欠損だけでは無いので、遺伝子型で対象を選定することは難しい。

Q. 同種凍結 ADMPC を使用出来ないか？

⇒将来的には bank 化された凍結 ADMPC を使用する可能性があるが、初めてヒトに投与することもあり、出来るだけいい状態の細胞を用いたい。動物実験では凍結された ADMPC 投与の有効性も出ている。

Q. 採取した細胞の質を均一に担保するために、特性試験を行わなくても良いのか？

⇒表面マーカーで識別し、ソートせずに細胞を集める技術で特許を取っている。

Q. 幹細胞を直接患者に投与するので、非臨床での造腫瘍性の検証は必要ではないか？

⇒非臨床でウサギにヒト ADMPC 細胞を投与し、22 週まで観察しているが、細胞効果が維持されており、異種移植でも生着していた。腫瘍形成は認めなかった。

Q. 細胞移植後のタクロリムスを終了できるのか？研究期間終了後のタクロリムスの治療費はどうするのか？

⇒前臨床試験では、免疫抑制剤をかけていれば、LDL 低下効果は保たれる。幹細胞自身の免疫抑制効果はあるが、免疫抑制剤を中止するほどの効果は見込めない。今回は安全性試験であり、タクロリムスは観察期間が終了したら中止し、その後の LDL 抑制効果の推移も見

て行く。

コメント：免疫抑制剤投与のリスクと経済負担の説明が必要。またタクロリムスの投与を中止するのであれば中止基準を明記するべき。

Q. 脂肪幹細胞が肝細胞に変化しているか、根拠はあるのか。

⇒前臨床試験では、サイトカイン、アルブミンの産生などで確認している。

Q. 同種移植の脾臓移植では免疫抑制剤は3剤投与でようやく維持できているが、タクロリムス1剤だけで免疫抑制効果は適切と言えるのか？

⇒間葉系幹細胞の性質も有しており、免疫抑制効果もあるため、生着しやすいと考えられる。投与してみないと分からない面もあり、臨床試験を行いながら適正な免疫抑制剤の投与方法を探っていく。

Q. ヒトに投与後、ADMPCの生着、分化の程度を観察する項目はあるのか？

⇒生着、分化の程度はヒトでは調べようがなく、LDLの値で治療効果を見るしかない。

非臨床では、生着率は不明だが、生着したCD90陽性細胞の80%がヒトアルブミンを産生していた。

Q. ADMPCを肝細胞に分化させたあとの投与をしてはどうか？

⇒前臨床で生着率が悪くなり、塞栓などのリスクがある。未分化細胞であれば、血管内投与で生着するが、肝細胞への程度分化するかどうかは分からない。

Q. 投与する細胞数が $1.6 \times 10^5 \sim 1.6 \times 10^8/\text{kg}$ と100倍の投与幅があるが、ADMPCの投与量の根拠は？

⇒前臨床と同じ量の細胞数の設定ではシャーレ800枚分となり現実的ではない。安全性を担保しつつ、少ない投与量で効果を見るべきと考えている。

過去のADMPCの経門脈投与dataは無いが、 1×10^8 個を1/w x 4回を静脈投与して2年間問題無いというdataもある。

委員からのコメント：

- ・First in humanで行う臨床試験の場合、統計的にシミュレーションをするべき。
- ・説明文書：有害事象として、拒絶、アナフィラキシー反応等の記載。
- ・脂肪幹細胞と骨髄幹細胞は別と考え、以前に行われたADMPCの全身投与のdata(小児遺伝性疾患のフォスファターゼ欠損症)を確認し、安全性に関する記載をするべき。(概要書に記載済み)
- ・前臨床試験では異種移植であり、拒絶反応の有無のしっかりとした検討が必要。
- ・LDLの値が低下していれば治療の有効性は言えると考え、肝細胞への分化など推測の域を出ないメカニズムについては記載を抑える。

(関係者退出後の審議)

- ・難治性疾患FHの患者にADMPCを投与するFIHの探索的臨床試験であり、ADMPCの生着、分化に関してはブラックボックスである。内容を詰め込みすぎている印象があり、徹底的に安全性の検証に内容をしぼって行うべき。
- ・安全性は長期的に10年の追跡が必要。
- ・前臨床で行ったADMPC投与の造腫瘍性の試験の結果を記載する。
- ・治療効果を見ながら、細胞投与量、免疫抑制剤、生着、分化の程度などの問題を今後検討していくべき。

保留。

内容を整理してもらい、再審議。

(報告事項)

1. ヒト幹細胞臨床研究審査委員会・未来医療臨床研究審査評価委員会の委員交代について
事務局より資料に従い説明がなされた。
松山 6 号委員の退任に伴い、後任として神戸大学の青井貴之教授が推薦された。
2. ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の改訂に伴う様式変更について
ヒト幹指針の改訂に伴い、臨床研究の年次報告書の様式 5 に有害事象記載欄を追加。
3. 臨床研究進捗状況について
事務局より資料に従い説明がなされた。
4. 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 12 月 4 日（水）15:30～（予定）