

## 第 43 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 12 月 4 日（水）15:30～17:00  
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）  
出席予定者：竹原副委員長、吉峰委員、大野委員、山本委員、加藤委員、  
掛江委員、大藺委員、後藤委員、森井委員、朝野委員、青井委員、名井委員  
議 題：

（審議事項）

1. 第 42 回ヒト幹細胞臨床研究審査委員会議事要旨確認（資料 1）  
竹原副委員長より出席委員に説明が行われ、修正無く承認された。  
松山委員の後任の青井貴之先生（神戸大学大学院医学研究 iPS 細胞応用医学分野  
特命教授）から新任挨拶がなされた。
2. 「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」の実施計画書等  
の変更について審議（資料 4）  
申請者より資料に従い説明がなされた。  
（主な内容）自施設から、テルモ社製の筋芽細胞シート作製へ変更する。  
（質疑応答）特になし  
（関係者退出後の審議）  
テルモ社製のシートを使用することに関しては、ヒト幹指針に抵触しない。  
  
異議なく承認された。
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」の経過の公表  
について審議（当日配布資料）  
申請者より資料に従い説明がなされた。  
（主な内容）ヒト幹臨床研究の経過報告がなされた。  
拡張型心筋症、虚血性心筋症に筋芽細胞シートを投与。ICM 症例で左室収縮率は上昇、  
左室収縮期径の縮小など、治療効果を認める傾向あり。DCM 症例では検査上の治療効  
果を認めない症例が多い。ともに不整脈の有害事象は認めず。DCM 患者で 1 名、観察  
期間中に心不全入院加療を要した。入院回避率は 3 年で 80%程度。Seattle Heart  
Failure Model の予測生命予後と比較したが、生存率は良い傾向を認めた。DCM 患者  
で 1 例、2 年半で心不全にて死亡している。  
  
（質疑応答）  
Q. 症例は計 16 例行った？  
ICM8 例、DCM7 例のエントリー。海外からの患者で、震災後に渡航出来なくなりドロ  
ップアウトした症例あり、最終的には ICM8 例、DCM6 例。  
Q. 移植した細胞数と症状改善に相関はあるのか？  
解析は出来てはいない。今後解析していく。

Q. ICM, DCM で効果に差があるのか？

ICM では response する症例が多い印象。DCM は response しない症例が多いが、症状の改善はある。

Q. 症状改善をみるサロゲートマーカーは無いのか？

⇒心不全症状を定量化する新しいマーカー(呼吸パターン等)を加えて行く予定。

Q. 最終的なエンドポイントは？

生命予後の延長が最終エンドポイント。

Q. 新しい臨床試験で ICM に投与するのか？

⇒ICM, DCM と同数に投与する予定。

Q. 経過の公表はどこの学会に出すのか？

⇒American Heart Association に出す予定。併せて論文も投稿予定(Circulation)。総括報告書は提出する予定。

(関係者退出後の審議)

異議なく承認された。

#### 4. 「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の検討」の新規申請について審議(資料5)

申請者より資料に従い説明がなされた。

(主な内容) 前回の審議の指摘事項を受けて内容を変更。

臨床試験の目的として有効性を削除し、安全性の検討のみとした。主要評価項目を有害事象とし、LDL の推移などの副次評価項目で治療効果を確認する。免疫抑制剤投与期間を 16 週と明記、観察期間は 4 週延長。ADMPIC の安全性 data として、小児肝移植例での使用例を記載。

(質疑応答)

Q. 投与細胞数については？

⇒安全性の面から前臨床試験の約半数の  $3 \times 10^8$  個の投与を予定している。

Q. レシピエントの選択基準で、20 歳から 80 歳と定義しているが、小児例は対象としないのか？

⇒今回の臨床研究で有効性の可能性が示せれば、将来的に小児も適応としたい。

今回は成人症例で行う。小児を適応とすれば、説明文書等の変更が必要。

Q. 安全性の統計的シミュレーションにて、安全性の評価として、有害事象の発現割合 0.4 を基準とするのは危険ではないのか？

⇒ 有害事象としては軽微なものも含んでいるので、確立としては高めにとった。

Q. 造腫瘍性の試験はどの程度行えば十分と考えているのか？

⇒造腫瘍性の試験の規格 WT0-TR878 にのっとり行った試験 data がある。

Q. 血縁者からの提供であるが、HLA の解析は行わないのか？

⇒ADMPIC では抗原性が無いこと、骨髄由来幹細胞を使用した他の試験では免疫抑制効果を認め、造腫瘍性を認めなかった結果があり、HLA 検査は不要と考える。

Q. 説明文書：経皮経門脈的にチューブを留置し、ADMPIC を投与するが、合併症として

重篤な出血など記載は要らないのか？肝生検の説明文書等より軽くないのか？

⇒チューブを門脈に1時間留置して点滴で滴下を行う。肝生検と臓器損傷のリスクは変わらないと考える。

委員からのコメント：開腹止血などの処置の可能性等を重篤な合併症の記載をすべき。

Q. 試験物概要書の安全性試験の記載：reviewの文献引用よりも、具体的な安全性を示すdataの記載が必要では？

⇒特許の問題もあり、安全性試験の非公表dataを記載するのは難しい。簡易でも良いので試験の要約が必要。

Q. 試験終了後10年の経過観察と記載あったが基準はあるのか？

⇒造腫瘍性のことも考え10年の経過観察と記載があったが、実際に実施可能のことも考え3年以上の観察とした。

Q. 腫瘍を認めた場合、ADMPCの影響は分かるのか？

第3者からのADMPC投与なので、LDL受容体を調べれば、ADMPC由来かどうか、判別出来る。

委員からのコメント：今回が安全性の解析で対象が4例であれば、最大の解析対象集団（FAS）という表現は不適切。16.3.安全性の解析の評価項目として、「安全性の解析」と記載するのはおかしい。詳細に評価項目を記載すべき。16.4.1.有効性に関する副次評価項目における、「関連性の評価」という表現についても詳細を記載すべき。同意説明文書の「8.この臨床研究に参加することで考えられる効果と危険性・不都合」：拒絶反応の記載をもっと分かり易く記載すべき。実施計画書：9.4.2(3)は不要。

（関係者退出後の審議）

症例は4例で良いのかという点は難しい。4例の統計学的根拠は無く、症例集積性で4例としている。FIHであり、この症例数で有効性のめどをたてたい。

骨髓由来の幹細胞の安全性を根拠として良いのか？ADMPCの安全性は示しているのか？という点に関しては、骨髓由来幹細胞とADMPCとは厳密には違うが、体細胞の中の幹細胞なので、多くの臨床研究はされている。現時点では一般的に造腫瘍性に関してはWTO-TR878に基づいて確認していれば問題無し。過去の臨床研究で使用されたADMPCの結果を根拠としている。

疾患の背景によりシュミレーションの安全性の閾値は変わってくる。有害事象の発現割合の0.4という数は、臨床医が決めるべき。これくらいの記載であれば許容出来るという根拠を示せば良い。

患者説明文書に、手技のリスクに即した、起こりうる重篤な有害事象の記載の追加。ADMPCの造腫瘍性の安全性試験に関して出来る範囲で記載の追加。

継続審議とし、修正の上再審議を行うこととした。

## 5. 「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」の経過の公表について審議(資料2)

申請者より資料に従い説明がなされた。

(主な内容) 手術手技の紹介。有効性に関しては記載無し。

(質疑応答) 特になし

(関係者退出後の審議) 手技についての記載のみの論文。

異議なく承認された。

6. 「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」の実施計画書等の変更について審議(資料3)

申請者より資料に従い説明がなされた。

(主な内容) 人事異動により研究分担者の変更

(質疑応答) 特になし

(関係者退出後の審議) 異議なく承認された。

(その他)

1. 臨床研究進捗状況について

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26年1月8日(水) 15:30～(予定)