

第9回名古屋大学特定認定再生医療等委員会議事概要

日時：平成29年10月5日（木） 15:30～16:45
場所：中央診療棟7階 特別会議室
出席者：長谷川好規委員長，後藤副委員長，山田清文，岡島徹也，清井仁，新城恵子，水野誠司，加藤栄史，河内尚明，田代俊孝，松井茂之，中川三千代，花井美紀
欠席者：恵美宣彦，森際康友
オブザーバ：飯島特任准教授，小笠原特任助教
陪席者：（事務）石原係長，森川係員，山瀬係員，関戸係員

議 題

1. 再生医療等提供計画（受付番号17-1）の審議について

研究課題名：「顔面，体幹，四肢の軟部組織小欠損に対する自己脂肪由来幹細胞付加脂肪移植を用いた再生治療の開発」

再生医療等提供計画受領日「平成29年9月22日」

※ 議事に先立ち，委員長から，特定認定再生医療等委員会に関する規程第8条第1項第1号から第5号の要件を満たしている旨発言があった。

申請者である高成講師より資料1に基づき再生医療提供計画について説明があった。これらについて以下の通り質疑応答があった。

- 自己脂肪由来幹細胞の数は 1×10^6 個以上でよいか。 10^7 ， 10^8 と増えていくことはないか？
- 10^6 個以上あればよい。脂肪由来幹細胞を得るための脂肪の量が250g～300gぐらいであるため，そのあたりで収まることが多いと考えている。
- 本課題は第3種試験であるが，腹部の皮下脂肪をとって，顔の皮下脂肪に入れるということで相同利用ということか。
- そうである。他の臓器に行くという目的ではない。
- 同じ機能を満たしているので相同利用でよい。
- 脂肪細胞からADRCsを分離するための試薬（セレース）の最終的な細胞治療製剤への混入はないか？また，試薬（セレース）の人体に対する影響はあるか？
- セレースについては，機械を扱う会社から安全性情報を取寄せて確認している。臨床研究計画書の3.9.2「特定細胞加工物の加工に用いる機器等の安全性」において記載があり，安全性が確認されている。
- 移植したADRCsは患者体内で幹細胞として生存するのか。また，がん化の可能性はどうか。腹圧性尿失禁に対する治療における先行研究からの安全性情報等はあるか？
- 腹圧性尿失禁に対するADRCを用いた治療はすでに臨床試験20例（男性16例，女性4例）が終了しており，現在多施設共同医師主導治験が行われている。平成29年9月現在，33例に対して施行されており，どちらの試験でもADRCの腫瘍化による有害事象は発生していない。「国内外の実施状況を記載した書類5」の欄外に記載させていただいている。

- 施設管理者が形成外科教授亀井譲先生になっているが、細胞培養加工施設が手術室であることから、施設管理者は病院長ではないか。
- 管理者を病院長にさせていただいた。
- 投与された細胞のロットごとの記録はどのようになっているか。自家であっても、組織採取のディスポのロット番号、分離に使用したディスポのロット番号などを細胞加工物ごとに記録、保存する必要があると考える。
- 投与された細胞は一部保存され、品質管理検査を行う。その際、匿名化情報とし、使用したディスポーザブル器機のロット番号とともに管理する。
- 特定細胞加工物標準書の審査者の氏名、日付、承認者の氏名、日付の記載及び衛生管理基準書、製造管理基準書、品質管理基準書の作成者の氏名、承認者の氏名等の記載が必要ではないか。
- 確認し、出来次第氏名・日付を記載する。
- 主要評価項目において、本来第1層試験であるため、いつまでの期間の有害事象（関連あるものの副作用）を見るとというのが一般的だと思われるが、いかがか。
- 予想されない有害事象も含め、もう少し記載を加えさせていただく。
- 脂肪組織から幹細胞を取って混ぜている。脂肪だけでなくある程度幹が必要ということでのよいのか？
- 脂肪だけとって移植するというのは吸収が多く、また、幹細胞を入れることは脂肪の生着を良くするということがメリットである。脂肪移植だけでは限界がある。
- 「特定細胞加工物概要書」3/9ページの「用法容量の検討の経緯」において、線維化等の観察がマウスの実験であるが、ADRCs濃度の上限は決めなくて良いか。入れる範囲によって、輸注する細胞数、乳房と顔面では20~200と幅の広いボリュームになるので、そうなった時に同じ細胞数でよいのか、そのあたりの見解をお聞きしたい。
- 投与の細胞量は200以下であった場合は、処理して得られた細胞を全て使用するわけではない。100であれば100相当の細胞を使用する。患者によってばらつきはないと考えている。その部分の文言を修正させていただく。
- 主要評価項目の評価スケジュールでは、5年後まで評価するとなっている。そうすると5年間経過した終わった時点でない有害事象を評価できないということになってしまう。何日目の時点での有害事象と定義するか、中間評価をどこかでできるようにしておかないと5年間評価できるポイントがないのでは。
- そのとおりであり、ある程度の期間を区切ったほうがよい。
- 修正させていただく。
- 5年間の設定根拠はあるのか。
- 先行研究を参考に、有害事象も起こっていないので、そのように設定した。
- フェーズ1の研究なので速やかに終えて、次の研究に移っていく必要がある。患者の立場から考えると、研究期間をあまり長く取ってしまうと研究終了に時間がかかり、患者さんに還元してしまうのが遅れてしまうということである。先行研究があればもう少し短くすることも検討して良いのではないか。
- 検討させていただく。
- 説明書3)「臨床研究に参加していただく対象疾患について」で、「再発・転移がなく、術後1年以上続く同部位の軟部組織小欠損を有する方。」とあるが、何年か経って突然再発が見つかる方も多い。この研究に着手してから、対象者に再発・転

移が見つかった場合、その研究はどのようなになるのか。

- 難しい問題であるが、リスクについては1つ1つ検討する必要がある。直接的なリスクとしては、幹細胞を移植してがんに対するサポートをしてしまわないかということが問題になってくる。具体的に設定するのが難しいところではある。
- 再発・転移が認められた時点において、当該研究を中止するのか、ケースバイケースで考えるのかどちらか。
- 治療を優先する必要があるが、数年立っての再発は評価の段階なので、治療に差しさわりのない程度で協力いただくか、患者との話し合いで対応ということになる。
- 説明書「6) 実施方法」において、「特殊なチューブを付けた注射器で脂肪組織を約300~500g吸引します。」とあり、臨床研究計画書「2.5原料の採取の方法」では、「採取する皮下脂肪組織は細胞処理用として250~300ml、その同量の皮下脂肪組織を移植用として採取する。」とあるので、500~600mlである。整合させた方がよいのではないか。
- 600ml とる患者はいないため、計画書を修正させていただく。
- 治療中の方は除外項目記載がないので、はっきりさせた方がよいのでは。
- 治療計画している方は、除外項目に入れさせていただく。
- 共同研究者に乳腺・内分泌外科の研究者が入っていないがよいのか。
- 検討させていただく。
- 安全性が確認できればフェーズ2に進んでいくと思うが、その場合のエンドポイントは何になるのか。生着率なのか。
- 生着率を判断することは難しい。入れたボリュームに対して、どれ程残るかがエンドポイントになるかと思う。今回、副次評価項目で評価していく。
- 副次評価項目に記載のある3番がそれにあたるのか。
- そうである。治療部位の皮下脂肪の体積を定量評価する。
- 従来同じ指標で評価された報告があるのか。今回の試験結果と同じ基準で比較対象となるものがあれば一番良い。今回は幹細胞を加えてよくしようという事なのでそれを客観的に評価する過去のデータがあって今回新たにデータが取れるということになるほうがよい。
- 過去45%~50%を切る一般的な生着率として報告されているものはある。それに対してどれくらいかと。
- そうなると生着率になる。副次評価項目に入れたほうが良い。
- 生着率と体積評価が同等である。生着率としたほうが良いか。
- 過去と同じ評価方法でできる指標があるのかということを知りたかった。
- 客観的であればこちらのほうが良いかもしれない。何%以上か決めて、次の試験を目指したときに、フェーズ1でデータが取れると良い。
- 予定症例10例となっており、フェーズ1で安全性だけを調べるのであれば良いが、今回の範囲が体幹、四肢と広いため、有効性を考えたときにはっきりしたものが出ないのではないか。また、安全性を考えたとき、移植部位に対してそれぞれの特徴があるので、10例が適当なのか。
- 次に繋がる指標を探す10例では難しい気がする。
- 第1相は安全性の評価、第2相は臨床的に達成しうるレベルにいくかということ判断して行っていければと。
- これらのことをしっかり計画しておけば、2相を組むときに症例数の設定等が楽

になるので、これらの意見を念頭において研究を進めていただければよいと思う。

審議の結果、以下の点を修正・検討して継続審議することとなった。

- 主要評価項目において、血液の項目を多く挙げるのではなく、いつまでの期間の有害事象（関連あるものの副作用）を見るというのが一般的だと思われる。何日目など期限をきって評価し、手術に伴う痛み以外のは含めないようにする。
- 主要評価項目のスケジュールにおいて、5年後まで評価するとなっているが、5年間有害事象を終わった時点でないと評価できないということになってしまうので何日目など期限をきって評価する。
- 先行研究があれば、研究期間を短くすることについて検討する。
- 効果・安全性評価委員に研究者である山本先生が入っているので、変更する（外部委員が望ましい）
- 特定細胞加工物標準書の審査者の氏名、日付、承認者の氏名、日付の記載及び衛生管理基準書、製造管理基準書、品質管理基準書の作成者の氏名、承認者の氏名を記載する。
- 輸注する細胞数、乳房と顔面では20～200と幅の広いボリュームになるので、そうなった時に同じ細胞数でよいのか、上限の記載を検討する。
- 説明書「6）実施方法」及び臨床研究計画書「2.5原料の採取の方法」にある、採取する皮下脂肪組織の量を整合させる。
- 治療計画している患者を除外項目に入れる。
- 共同研究者に乳腺・内分泌外科の研究者を入れることを検討する。
- 副次評価項目に過去と同じ評価方法でできる指標を記載する。

2. 再生医療等提供計画（受付番号15-3）事項変更届の審議について

研究課題名：「骨髄由来間葉系細胞と多血小板血漿を用いた顎骨欠損に対する骨再生医療」

再生医療等提供機関名称「名古屋大学医学部附属病院」

再生医療等提供計画事項変更受領日「平成29年9月4日」

技術専門委員：三島委員(整形外科)

- ※ 議事に先立ち、委員長から、特定認定再生医療等委員会に関する規程第8条第1項第1号から第5号の要件を満たしている旨発言があった。

申請者である土屋助教より資料2に基づき計画変更にかかる説明があった。これについて、特段意見はなかった。

審議の結果、今回の事項変更届において「適切である」旨の意見がだされた。

3. 再生医療等提供状況定期報告書（計画番号 PA8160004）の審議について

研究課題名：「間葉系間質細胞の骨髄内輸注を併用する臍帯血移植」

再生医療等提供機関名称「名古屋大学医学部附属病院」

再生医療等提供状況定期報告書提出日「平成29年9月11日」

技術専門委員：長谷川委員長

- ※ 議事に先立ち、委員長から、特定認定再生医療等委員会に関する規程第8条第1項

第1号から第5号の要件を満たしている旨発言があった。

申請者である清井委員から資料3に基づき説明があった。これらについて以下の通り質疑応答があった。

- 予定された症例数に対して、実施率は何%か。
- 予定登録症例数5例（登録期間3年）のうち、2017年2月に試験を開始し、2017年9月までに3例（60%）に本再生医療を実施している。
- 1例は評価がまだ早いということか。
- そういうことである。生着はしている。

（清井委員退出）

審議の結果、適切であるとの意見が出された。

報 告

1. 再生医療等提供計画の中止について

「同種造血幹細胞移植後の抗ウイルス剤抵抗性サイトメガロウイルス(CMV)感染に対する第三者由来抗原特異的細胞傷害性T細胞療法」（受付番号15-4）清井 仁（血液内科/教授）

清井委員から報告があった。

次回の予定について

長谷川委員長から、今回は日程調整のうえ開催する予定である旨発言があった。

以上