

第 60 回 九州大学病院特定認定再生医療等委員会 議事概要

日時：令和元年 8 月 23 日（金） 16：00～18：15

場所：九州大学病院 ウェストウィング棟 6 階 講義会議室 613

出席者：谷委員長、樗木副委員長、福應委員、大脇委員、吉田委員

笠井委員、安部委員、小島委員、河原委員、江口委員、岡見委員

【審議議案】

申請区分：変更

課題：「重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植の有効性に関する検討 第Ⅱ相臨床試験」②

再生医療等区分：第三種

【審査結果】

申請区分：定期報告・変更

審査の結果、継続審査とする。

以下のとおり、対応を求める。

- ・ 投与量、投与開始時期について、ある程度の選定基準を、文章化すること。
（詳細、2～3 ページ）
- ・ 検査スケジュール等を、わかり易く改定すること。（詳細、7～8 ページ）
- ・ 連絡窓口を、倫理審査係（内線：5082）の電話番号で統一すること。（詳細、8 ページ）
- ・ CD34 は、国際標準法に従って測定すること。（詳細、8 ページ）
- ・ 「CP-1」と限定した記載をすること。（詳細、8～9、13 ページ）
- ・ 実施計画書 P.49 16.7.利益相反、
「研究代表医師 赤司浩一を名宛人として、（中略）奨学寄附金を受けている。」
説明文書 P.22 15.利益相反（P.23 上から 11 行目）、
「研究代表医師 赤司浩一を名宛人として、奨学寄附金（2018 年度：300 万円）を提供して
いますが（以下略）」と追記すること（詳細、議事 12 ページ）
- ・ 説明文書の①P.25、と②P.23 の、「20.臨床試験を担当する医師および健康被害が発生した

場合の連絡先について」の相談窓口の連絡先を統一すること。(詳細、議事 12 ページ)

・説明文書の①P.25、と②P.23 の、「20.臨床試験を担当する医師および健康被害が発生した場合の連絡先について」の相談窓口の時間の記載を統一すること。(詳細、議事 12 ページ)

・「同意書」 P.26 の上から 2 行目の「私は『難治性全身性』ではなく、『重症全身性』に修正すること。(詳細、議事 12 ページ)

・「同意書」の「患者さん」と「患者様」をどちらかに揃えること。
(詳細、議事 13 ページ)

・スクリーニングについての記載を、統一すること。(詳細、13~14 ページ)

※資料に基づいて、説明が行われた。

【投与について】

委員：

体重 Kg 当たりの細胞投与数などで規定するのではない場合、どのような方法で 1 人の患者さんに投与していく予定でしょうか。

特に多施設化研究を実施する場合には、投与基準を明確にしておかないと、副作用や効果に関する評価を、どのような基準で行うかが問題となりますので、何らかの形で数値化できないでしょうか。

説明者：

現在は、輸血部と血液腫瘍内科の主治医が相談して投与量、投与開始時期を決めています。その際に、間質性肺炎があるかどうかを考えたいので投与を行っていますので、具体的に基準を設けない方が良いのではないかと考えます。

委員：

間質性肺炎の活動性がある方は、G-CSF で悪化するからということでしょうか。

説明者：

実際に症例もございます。

その場合は、投与日数を減らすなどの工夫をしております。

委員：

その場合も、評価・判定基準を、明確に文章化をお願い致します。

例えば、間質性肺炎がCT上診断できる場合には、どのくらいの量に減量するか
の基準を予め決めておいていただいた方が、各施設間で均一の投与や対応がなせると
思います。

是非、ご検討下さい。

説明者：

はい、分りました。

【『造血細胞移植学会ガイドライン』に従ってアフエレーシスを行うことについて】

委員：

以前は、何に従っていたのでしょうか。

説明者：

以前は当院の、輸血部だったのですが、以前の条件だったのと、ある程度の変更が必要
になりましたので、こちらに変更しております。

委員：

以前の輸血部プロトコールは「造血細胞移植学会ガイドライン」と比較して内容は異な
っていましたでしょうか。

説明者：

大きくは変わってはおりません。

末梢の静脈からほとんどルートが確保できないという現状がございまして、実際、中心静
脈にバスキャスを入れる必要がありますので、そこら辺は、変更しているところです。

委員：

ガイドラインは中心静脈で書かれていますか、それとも外頸静脈で書かれていますか。

説明者：

ガイドライン上は、そういった記載はありません。

委員：

今回「造血細胞移植学会ガイドライン」に変更したことにより、採血のルートについての問題はありますか。

説明者：

そこについては問題ありません。

委員：

分かりました。

【スクリーニング検査を-14~-1を-56~-1日に変更することについて】

委員：

56日というのは2カ月前ですが、患者さんの全身状態が変わり、基準を満たさなくなる可能性がでてくるかもしれません。

説明者：

8週以内であれば問題ないと考えております。

委員：

具体的には、何を56日前にやられるのでしょうか。

説明者：

CT検査等があるのですが、入院して14日間で行うのは難しいというのも多くありまして、変更しました。

実施計画書 P,61 にスケジュールがあります。

悪性腫瘍の患者さんに関しましては、対象としておりませんので、悪性腫瘍の検査を紹介元の病院でやったものをやり直したりします。

委員長：

実施計画書 P,61 にスケジュールを見ますと、-56 から-1 に実施というのはスクリーニン

グであって、移植前治療の開始前の検査ではないと理解してもよろしいでしょうか。

説明者：

これは、スクリーニングです。

委員：

スクリーニングのときに行って、移植前治療の開始前にやらなくなる項目については、合併症、感染症の有無・血液型検査・血液凝固検査・各種ウイルス検査、抗体を含めての検査・妊娠検査・腹部エコー検査・腹部CT検査の項目が-14までにやらなければならない検査だったのですが、-56にやっておけばいいということで進めていこうということでもよろしいでしょうか。

この中で、患者さんのデータが変化しそうなものは、例えば血液凝固検査ですが、8週間前に良くて4週間前、2週間前に悪くなっている可能性もあると思われませんが、それについては大丈夫でしょうか。

説明者：

入院時に必ず測定をしておりますので、実質的には大丈夫です。

委員：

入院時にルーチンに実施する検査については、計画書にはチェックを付けないのですか。

説明者：

検査としてはやりません。

委員：

検査はやられていませんが、実質上はアフエレーシス実施時にやるから、いいだろうということですね。

委員：

これは、施設が増える場合は入れておいた方がいいですか。

例えば、大学であれば、入院したらルーチンでチェックを行うと思うのですが、ここにチェ

ックが無ければしないという施設もあってもいいのではないかと思います。

委員：

担当医の常識が異なると、別施設においては常識になるかどうかの問題があるので、そこは多施設用に統一した内容としてご検討頂いたほうが良いと思います。

委員：

スクリーニングを-1日にすることは現実的にあるのですか？

説明者：

基本的に登録前に終了しております。

委員：

登録はいつぐらいですか？

説明者：

登録は1日前ですが、実質そこまでぎりぎりにはしていません。そこまでを、猶予期間にしております。

委員：

スケジュールで見ると、スクリーニングと移植治療前の検査が兼ねるようになるのも可ということでしょうか。

説明者：

スクリーニングは、動員の前に行います。また、移植前は、動員とアフエレーシス等があるため、かなり時間が空いた形になります。

前のスケジュールだと、少し期間が短かったので、今回、検査等のことも考慮した上で期間を延ばして頂きました。

委員：

そうすると、スクリーニングを-56から-14にするとどうなるのでしょうか？

説明者：

-14でも検査は可能ですが、そこの期限を、-14から-1にしてはいけないとする理由は前のプロトコールでも変更後でもないので・・・。

委員：

-1にした場合は、検査によっては移植前治療開始前とダブりますよね。

説明者：

動員の-1ですかね、移植前の-1ではなくて。

委員：

同意はいつになるのですか？

説明者：

同意説明書 P10.11、に記載させて頂いております。

図2と図3は続いています。

委員：

こちらでいうスクリーニングというのは？

説明者：

スクリーニングは、同意を取得して入院になるのですが、入院してからの検査になります。

委員：

図2の入院の赤印の所から登録前検査のところになるのでしょうか。

説明者：

はい

委員：

そうすると、-56というのは、同意取得の前ですか？

説明者：

同意取得からです。

入院が2.3週間ですが、外来で行う検査も含めて動員から同意取得までの56日間の間に

終わればいいです。

委員：

計画書と説明文との間に齟齬が生じないように、特に検査スケジュール等に関しては、わかり易く記載をお願い致します。

例えば、同意説明書 P.10、11 のどこが-56 なのかなど、計画書内容とあわせて頂くようお願いいたします。

【利益相反マネジメント委員会について】

委員：

連絡窓口を、倫理審査係（内線：5082）の電話番号で統一してください。

説明者：

分かりました。

【特定細胞加工物標準書の品質管理について】

各施設でアフェレーシスを実施するという事なのですが、その後の、各施設の処理、凍結保存もされるのでしょうか。

また、無菌試験やマイコプラズマなども各施設で行うのでしょうか。

説明者：

その予定です。

委員：

CD34 の測定のところですが、これも各施設ということですが、フローサイトメトリーに結構なばらつきがありまして、CD34 に関しても、多施設で外部精度管理をすると、ばらつきがでます。1 施設でやると、標準法でなくてもばらつきは出ないのですが、複数の施設でやると、ここをきちんとしておかないと細胞数が測れているかどうか曖昧になってしまいます。

特定細胞加工物標準書 P.97、「下記試験検査方法は、フローサイトメトリーのマニュアル（CD34 陽性細胞測定マニュアル等）、九州大学病院細菌検査室の手順書」を参照とあるのですが、ここは、多施設になりますと手順書が変わってくると思いますし、使われている抗体も変わってくると思います。できれば、CD34 は国際標準法がありますので、それに従って測定を行っていく旨条件を付けて頂くとありがたいです。

また、CD34 陽性細胞を凍結保存する際に、特定細胞加工物概要書 P.11(オ)保管条件について、採取した CD34 陽性細胞は、凍害保護液（CP-1 など）とありますが、CP-1 については実際に造血幹細胞の凍結保存で多くの施設でよく使われているものではあるのですが、CP-1 そのものは、研究用試薬であり、医薬品でもなければ、臨床グレードのものでもないです。

ただし、これ以外に使えるものがないのと経験的に CP-1 であれば、安全で大きな問題が出ていないというのは、経験としてあります。しかし、ここで「など」とつけてしまうと、これ以外のものも使われてくる可能性も出てくるかもしれませんので、ここは CP-1 と限定してもらえないでしょうか。

説明者：

実施計画書 P.37、では、CP-1 についての背景を書かせて頂いているのですが、こちらでは CP-1 と限定させていただいておりますが、こちらの記入にはなどをつけていましたので修正します。

委員：

よろしく申し上げます。

委員：

繰り返しになり恐縮ですが、先ほどの「造血細胞移植学会ガイドライン」が施行されたのが 2012 年の 5 月で、本プロトコールは 2016 年に最終承認されています。その時に、ガイドラインに沿っていなかった特別な理由があったのではないかと思いましたので、先ほどの質問をさせて頂きました。

つまり、2016 年の申請時にはガイドラインには沿わず、今回からガイドラインに沿うように変更するというのはなぜなのでしょう。

説明者：

ガイドラインを使わなかったというより、具体的な記載をしたかったということで、流量等の記載をしたのですが、実際はこの末梢から脱血できる症例がなく、中心静脈から行っておりますので流量などがどうしても変わってきます。そのため、記載自体が現実的ではないということや、多施設化ということもあり、ガイドラインに沿った形で、変更しております。

以前の分も、ガイドラインに準じてはいるのですが、末梢の条件でありまして・・・。

委員：

中心静脈採血もガイドラインの中に入っているということですね。

ただ、流量というのは、ガイドラインに規定されていないということですかね。

委員：

流量について一応の記載はありますが、規定としてはないようです。

説明者：

現在行なっている症例で、流量などの細かい記載からだとして逸脱してしまう症例があることをモニターの方から指摘されております。それならば、厳しく書いてあるプロトコールよりもそもそも許容されているガイドラインに戻す必要があると判断しまして、今回ガイドラインにしました。

委員：

ガイドラインで示されている流量は？

委員：

「処理血液量は 150～250 mL/kg あるいは循環血液量の 2～3 倍が一般的で、血流速度 50～80 mL/分で体外循環を行うと、アフエレーシスの所要時間は 4 時間前後である」という記載があるのみです。

委員：

詳細にご説明をいただき有難うございました。

説明者：

それが規定だと、モニターでは捉えられてしまい、ここでも通常や可能であるようなことが理想的であり、と書かれているのですが、プロトコールで書かれているのは、基本的にそれでやるべきだろうと指摘がありました。

これは、目安だったのですが、ガイドラインに準じるという記載のほうがより一般的になると思いました。

委員：

もし流量がガイドラインにそぐわなかった場合は、モニター上はどうなるのですか？

説明者：

ガイドラインは、どのくらいの流量か限定はしていません。

このプロトコールも元々そうではあったのですが、そこをプロトコールで規定ではないかという話になったので、変更しました。

委員：

こちらのガイドラインだと、どの程度になるのですか？

委員：

アフエレーシスの上限は 300ml/kg との規定がありますが、流量については規定がなく、「血流速度 50～80 mL/分で体外循環を行うと、アフエレーシスの所要時間は 4 時間前後である」との記載のみです。流量の制限はなさそうです。

委員：

今後、この点は問題とはなりませんか。

説明者：

G-CSF と同じで、よりプロトコールの方が限定しすぎていた、通常のガイドラインの範囲内でやればよかったものを、細かく文書化し、厳しくしすぎて、いざやってみると合致しない患者さんがいたところもあったので、通常の許容されている G-CSF やガイドラインに書き換えたという背景になります。

委員：

他施設がやられる場合は、本計画書に従ってやるということになりますよね。
先ほどの点と同様にきっちりと実施できるのかということになります。

説明者：

プロトコール治療にはなりますが、評価するのは被見物移植でありエンドキサンとの投与なので、アフエレーシスや前治療は、通常の治療の範囲でやれるところなので、今回は保険診療の範囲でやっていこうと思います。

委員：

具体的にどこの施設を選ぶ可能性がありますか。

説明者：

北海道大学、久留米大学、香川大学が候補に挙がっております。

委員：

いずれも、移植施設として、これまでしっかりやられているので現実的には問題ないでしょうね。

委員：

末梢血の凍結保存の部分もかなり経験が必要なところもありますので、できれば、各施設でその手順は統一して頂きたいので、よろしくお願いします。

委員：

同意文に関してはいかがでしょうか。

【利益相反について】

(委員より利益相反管理基準及び利益相反管理計画の様式の見方について確認が行われた。)

委員：

利益相反についてですが、シクロホスファミドを販売する塩野義製薬から赤司先生に 300 万円提供されております。

委員：

当該の箇所については寄付金の意味が不明瞭となる為、説明を追記した方が良いように思います。

実施計画書 P.49 16.7.利益相反、の箇所については、

「研究代表医師 赤司浩一を名宛人として、(中略)奨学寄附金を受けている。」

同じように説明文書 P.22 15.利益相反 (P.23 上から 11 行目)、の箇所についても、

「研究代表医師 赤司浩一を名宛人として、奨学寄附金 (2018 年度 : 300 万円) を提供していますが (以下略)」

と修正頂いた方が良いと思います。

【患者同意説明文書について】

委員：

1. 説明文書の①P.25、と②P.23 の、「20.臨床試験を担当する医師および健康被害が発生した場合の連絡先について」の相談窓口の連絡先を統一して頂きたい。

2. 説明文書の①P.25、と②P.23 の、「20.臨床試験を担当する医師および健康被害が発生した場合の連絡先について」の相談窓口の時間が異なっておりますので統一して頂きたい。

3. P.26 の「同意書」の上から 2 行目の「私は『難治性全身性』ではなく『重症全身性』に変更して頂きたい。

4. 同意書の「患者さん」と「患者様」をどちらかに揃えて頂きたい

【同意書について】

委員：

代諾者というのは、未成年者が何歳までになりますか。

説明者：

16~19 になります。

もうすぐ、成人の定義も変わってきますので、その時に、また変更致します。

委員：

19 までだったら、本人のサインは必要ですか？

説明者：

必要です。インフォームドアセントという形で、文章を読める方には、サインしてもらいます。

委員：

それ未満の人は、代諾者だけでいいということですね。

説明者：

そうですね。わかる方には説明しますが、代諾者に同意の上、説明をしないということになります。

ただ、今回のプロトコールは 16 歳以上ですので、基本的にこの同意書で賄えます。

委員：

分かりました。

説明者、退席。

委員：

実施計画書 P.27、スクリーニング（末梢血幹細胞動員前入院時）検査と登録前検査とい
うのと単純にスクリーニングと記載している部分などがあり、スケジュールの箇所にはス
クリーニングのみ書かれており、同意書の中には、登録前検査と記載されており、統一して
頂いた方が良いと思います。

委員：

凍害保護液の件で、CP-1 と記載があったのですが、先ほどの説明の中では CP-1 で限定されているとおっしゃっていたのですが、実施計画書 P.21、(3) 凍結保存の箇所も (CP-1 など) と記載されていますので、限定して頂きたい。

委員：

以上で、よろしいでしょうか。
本申請は、継続審議といたします。

【審議議案】

申請区分：定期報告・変更

課題：「重症虚血肢患者に対する体外増幅自己赤芽球移植による血管新生治療」④

再生医療等区分：第二種

【審査結果】

申請区分：定期報告・変更

審査の結果、継続審査とする。

以下のとおり、対応を求める。

- ・実施計画書 P.6、「骨髄液採取量は追加分とあわせて 100ml まで採取することもある。」を科学的表現に変えること。例えば、「単核球数で～個まで採取する」などに修正すること。もし、個数を随時計測して細胞採取数を決める場合にはその旨計画書に記載すること。
(詳細、議事 2 ページ)
- ・上記の変更を踏まえて、細胞の採取について、実施計画書 P.6、「0.4 治療計画 ①骨髄細胞の採取」に記載する。
(詳細、議事 2 ページ)
- ・実施計画書 P.37、採取細胞数が規定以下の場合には中止する旨を実施計画書内に明記すること。
(詳細、議事 2 ページ)
- ・上記の内容に関して、実施計画書、患者同意説明書内に適切に反映をして、両者間に齟齬が無いようにすること。
(詳細、議事 3 ページ)

- ・ **患者同意説明書 P.7**、「7.他の治療法について」の内容を現在の治療法や新規承認薬を踏まえて、アップデートすること。
(詳細、議事 3 ページ)
- ・ **実施計画書 P.15**、「1.8.対象に対する標準治療」の内容を現在の治療法や新規承認薬を踏まえて、アップデートすること。
(詳細、議事 3 ページ)
- ・ **患者同意説明書 P.3**、「どのようなことをおこなうか」の「血流の悪い方の足に 0.5mL ずつ約 100 カ所に筋肉内注射することで細胞を移植します。」を「0.5~1.0mL」と記載すること。
(詳細、議事 3 ページ)

※資料に基づいて、説明が行われた。

委員：

以下のとおり、意見を示し、対応を求めるため、指摘事項とすることとした。

(意見 1) 「骨髄液採取量は追加分とあわせて 100ml まで採取することもある。」を科学的表現に変える。

例えば「単核球数で～個まで採取する」などに修正。

もし個数を随時計測して細胞採取数を決める場合にはその旨計画書に記載。

(実施計画書 P.6 参照)

⇒ 採取した骨髄総細胞数が 9.6×10^7 以下であれば同日に追加採取を行い、骨髄液採取量は追加分とあわせて 100ml まで採取することもある。という部分が科学的ではない。 9.6×10^7 を目指して採取するので、採取量はわからない。

つまり、100ml まで採っても 9.6×10^7 にならない可能性もある。

迅速に、血球数を測れるのであればやるべきだし、むしろそうしなければ、採りすぎになることもあるので、個数できちんと採取量を規定し、追記して頂きたい。

(意見 2) (1) の変更事項について計画書内に「細胞の採取」の項目を設け、適切に明記する。(実施計画書 P.6 参照)

⇒ 必要に応じてですが、細胞の採取について明確にして頂きたい。

(意見 3) 採取細胞数が規定以下の場合には中止する旨を計画書に記載する。

(実施計画書 P.37 参照)

⇒「3.骨髄採取における疼痛など患者の申し出による治療同意の撤回があった場合。」と採取した細胞数が足りない場合というのを別事項として、記載して頂きたい。やめてくれと言わなくても、採取できないということもありえるので、そうした場合、中止になると思われる。

(意見4) 上記の内容に関しては計画書、説明書内に適切に反映をして両者間に齟齬の無いようにする。

⇒ 上記の内容を、患者さんにも伝えなければならないので、同意説明書にも記入をお願いしたい。

(意見5) 患者同意説明書 P.7 「7.他の治療法について」

⇒ 新たな治療法として「HGF 遺伝子治療法製品」が本年3月に承認されているようであるため、計画書 1.4、1.8 ならびに説明書7の内容をアップデートして頂きたい。また、計画書中の研究の背景の箇所に、「既存の治療について」や「なぜ、こういった治療をしなければならないのか」について記載頂きたい。

委員：

実施計画書 P.15 「1.8.対象に対する標準治療」にも、一般的な治療と今回の研究に関する対応について触れられている。ここもアップデートが必要と思われる。

委員：

実施計画書 P.7 「③細胞培養移植」では、約100カ所(0.5~1.0mL/一カ所)と記載されている。一方で、患者同意説明書 P.3 「どのようなことをおこなうか」では、「血流の悪い方の足に0.5mL ずつ約100カ所に筋肉内注射することで細胞を移植します。」と記載されているため、同様に患者同意説明書の方も「0.5~1.0mL」と書き換えて頂きたい。

委員：

以上で、よろしいでしょうか。

結果は、継続審議といたします。