

日時：令和 5 年 2 月 15 日（水）15：00～16：00

出席者：谷委員長、鶴木委員、野波委員、鮎川委員、小島委員、
大脇委員、笠井委員、松田委員、真部委員、中松委員

【審議】申請区分：終了報告

課題：「早期食道癌 ESD 治療後の食道狭窄に対する細胞シート治療の臨床研究」

再生医療等区分：第二種

再生医療提供機関：社会医療法人友愛会 友愛医療センター

研究代表者：社会医療法人友愛会 友愛医療センター 副院長 加藤 功大

【審査結果】

審議の結果、承認とする。

※社会医療法人友愛会 落合氏より、終了報告について説明が行われた。

説明者：

それでは説明させていただきます。まず試験概要の研究目的ですが、早期食道癌に対する ESD 治療後の食道狭窄に対してバルーン拡張を施行した際に発生する裂傷に対して、自己由来の口腔粘膜上皮細胞シートを移植した場合の安全性と食道狭窄予防に対する有効性を検討する試験となっております。1.2 対象患者集団等は資料をご確認下さい。1.3 症例数は 6 人となっております。1.4 治療内容ですが患者本人より口腔粘膜並びに末梢血を採取して、採取した口腔粘膜と末梢血より口腔粘膜上皮細胞シートを作製し、内視鏡を用いてバルーン拡張後の裂傷箇所に移植を行っております。エンドポイントとしまして、主要評価項目が口腔粘膜上皮細胞シートの安全性、副次的評価項目が口腔粘膜上皮細胞シート移植による食道狭窄予防効果としております。

研究実施状況の報告ですが、本研究には 6 名の対象者がエントリーし、全て適格性を満たしていた為、移植する細胞シート作製の為の口腔粘膜採取を実施しました。うち 1 名において細胞シート作製中に規格値以上のエンドトキシンが検出されたため、投与前脱落となってしまいました。安全性解析集団である細胞シート移植例、FAS 及び PPS は n=5 となっております。エンドトキシンは原料由来で有ることが後に判明した為、本試験途中で原料の変更申請を本委員会に申請させていただいた後、厚生局に届出をしております。

安全性対象解析集団の背景情報ですが、対象集団は男性 4 名、女性 1 名の計 5 名になります。年齢は 66.0±14.5 歳で、中央値は 70 歳となっております。組織型に関しましては全て扁平上皮癌となっております。

次に主要評価項目となります。口腔粘膜上皮細胞シートの安全性ですが、全治療例を分母として、急送報告義務のある有害事象「口腔粘膜上皮細胞シート移植に起因されると疑われ

る疾病等の発生」が1つ以上みられた患者を分子とする割合としました。全治療例 n=5 で、口腔粘膜上皮細胞シート移植に起因されると疑われる疾病等の発生は0としております。

有害事象一覧に関しては表2のようになっております。対象集団5例より、計30件の有害事象が報告されました。有害事象名としては、食道狭窄、上気道の炎症、悪心の3事例であり、件数は食道狭窄が28件と全有害事象の93%を占め、その他はそれぞれ1件の報告でした。有害事象の重症度は、Grade2が29件(食道狭窄28件、悪心1件)、Grade1(上気道の炎症)が1件ありました。上気道の炎症に関しては一過性感染と思われるため、標準治療(バルーン拡張)並びに細胞シート移植との因果関係は否定されております。悪心については、長時間の内視鏡処置による鎮静剤や鎮痛剤が影響したと考えられ、細胞シート移植との因果関係は否定、標準治療との因果関係は否定できないとなっております。食道狭窄については、計28件のうち9件は細胞シート移植前の発生であるため、細胞シートとの因果関係は否定されております。最終的に細胞シート移植との因果関係が否定できない有害事象は、登録No.2及び登録No.5の2例で発生した食道狭窄の全19件(全てGrade2)でありました。食道狭窄については、発生する場合は細胞シート移植1週間経過後より発生しておりまして、拡張術により転帰は回復しますが、その後も研究期間終了の6ヶ月後まで、散発的に発生する傾向が見受けられました。

次に副次的評価項目になります。口腔粘膜上皮細胞シート移植による食道狭窄予防効果ですが、全治療例を分母として、口腔粘膜採取後に食道狭窄が1つ以上みられた患者数を分子とする割合としました。食道狭窄の定義は週1回以上の食道狭窄関連症状が認められた場合としております。全治療例 n=5 で、口腔粘膜採取後に食道狭窄が1つ以上みられた患者の数とは2例、狭窄予防効果は60%で、狭窄発生率は40%でした。表4において、全登録例のうち症例No.1及びNo.3、No.6については移植後、食道狭窄は発生していません。No.2及びNo.5については食道狭窄が有りとなっております。表5に関しては前治療及び細胞シート移植の実施状況ということで、登録の前のバルーン拡張数がそれぞれ記載されております。No.1が3回、2が3回、3が18回、5が17回、6が4回となっておりますが、実際には登録後～細胞シート移植前でも食道狭窄が発生しておりますので、これに比べると少し多くなっております。

資料13ページの下から3行目の「対象症例中5例中4例において、ステロイド投与及びステロイド投与があり」と記載がありますが、「対象症例中5例中4例において、ステロイド内服及びステロイド局注があり」に訂正させていただきます。このように2つの狭窄予防効果をして再狭窄の予防が不可能となった症例に関しまして、再狭窄予防があったというデータとなっております。

次にQOLについて説明いたします。QOLは全評価において治療前と比較して治療後のスコアは改善する結果となりました。全般的に移植1日目、1週間後、2週間後においてスコア変動が見受けられましたが、4週目以降はQOLスコアは安定する傾向を示しております。

考察になりますが、本研究で実施したNO.1の症例において、細胞シート移植部位と、細胞シートを移植していない部位との間で、治療経過に明らかな差を経験しました。この症例では食道狭窄に対してバルーン拡張した後に、4時方向に出血を伴う裂傷と、9時方向に浅

い裂傷の 2 箇所が発生しました。9 時方向は狭窄部が狭く、細胞シート移植が困難と判断し、4 時方向の出血を伴う裂傷部にのみ細胞シートを移植しました。移植後の 1 週間後の経過では、細胞シートを移植した出血を伴う深い裂傷は、上皮化が進み平坦に治癒していた一方、移植を行わなかった 9 時方向の浅い裂傷の箇所では、凸凹が残った状態であり、その後 6 ヶ月後においても、移植しなかった 9 時方向の部位はやや凸凹が残っている状態でした。また NO.3 の症例については、移植までの 1 年の間に、18 回ものバルーン拡張を必要とする難治症例でありましたが、その後再拡張を必要とする食道狭窄は発生しませんでした。また、NO.6 の症例においては女性で、狭窄部がかなり狭い症例でありましたが、同じく再拡張を必要とする食道狭窄は発生しませんでした。

これら細胞シート移植による、食道の再狭窄予防を期待できるような 3 症例を経験した一方、症例 NO.2 及び NO.5 の症例においては再狭窄が発生しました。症例 NO.2 においては拡張後も狭窄部が狭く、細胞シートの移植枚数が少なかったことが再狭窄の要因の一つと推測しております。症例 NO.5 では最終観察時において再拡張の必要がなかったため、多少では有りますが細胞シート移植による効果があったとも考えられます。いずれにせよ、症例数が少ないことから次相試験による更なる検討が必要と考えております。

今後の展望となりますが、主要評価項目である口腔粘膜上皮細胞シートの安全性においては、細胞シート移植に起因されると疑われる疾病等の発生は見受けられませんでした。先行試験や他の類似試験の結果からも狭窄部に対する細胞シートの安全性は担保できたと考えております。また、副次的評価項目である口腔粘膜上皮細胞シート移植による食道狭窄予防効果は 60%という結果となりました。早期食道癌 ESD 治療後に発生する食道狭窄は難治症例に至ることが多く、再狭窄予防効果 60%という結果は非常に良好であり、次相試験を計画する価値があると考えております。そのため、医師主導治験の実施を立案し、令和 5 年度の AMED 研究事業の一つに応募申請を行っているところです。

以上となります。よろしくお願い致します。

谷委員長：

ありがとうございました。それでは討議に入ります。細胞シート作製中に規格値以上のエンドトキシンが検出されたとのことでしたが、原因についてもう一度ご説明をお願い致します。

説明者：

原料の一つにコレラトキシンを使用しており、あるメーカーのものを使ったのですが品質が一定しませんでした。またロット数も結構あり、ばらつきも多かったため仕様がしっかりしている違うメーカーのものに変えて試験を継続しました。

谷委員長：

コレラトキシンの中にエンドトキシンが入っていたということでしょうか。

説明者：

はい。

谷委員長：

メーカーを変えた後も同じエンドトキシンを使っておられますが、問題はなかったということでしょうか。

説明者：

はい。

谷委員長：

今後フェーズ 2 に進まれると思うのですが、かなり症例数が増えてくると思われます。同じロットの確保は可能なのでしょうか。また、同じロットのものを使用されるのでしょうか。

説明者：

変更した後のメーカーについては、メーカーにおいて品質仕様の担保がとれているので問題ないと考えております。また、違うロットを用います。

谷委員長：

狭窄予防効果が 60%と非常に素晴らしい結果であると思いますが、一般的にシートを貼る箇所についてデブリードメントは行われているのでしょうか。それともそのまま貼るのでしょうか。

説明者：

そのまま貼ります。バルーン拡張した際にできた裂傷箇所には出血がある場合は、洗い流したのち、出血が止まったのを見計らって貼っております。

谷委員長：

デブリードメント等の処置の有無によって、修復しやすくなるといった差は無いのでしょうか。

説明者：

はい、ございません。

谷委員長：

ありがとうございます。委員の方でご質問等ございましたらよろしくお願ひ致します。

野波委員

主要評価項目に関しては特に問題ないように思いますが、副次評価項目について 3 つ質問をさせていただきます。

1 点目は表 5 の移植枚数について、5/8 枚といった表記をされておりますが、この 2 つの数値が何を示しているのか教えて下さい。

2 点目に QOL のグラフ(図 3)についてですが、P 値などを計算されるとよりよいのかなと思います。また次相の n が増えたところで計算してみられたらどうかと思います。

3 点目は症例 5 についてですが、確かに移植後に拡張を要しておりますが、最終的な 24 週後では狭窄がない状態で、かつその前 12 週間空いて狭窄がないということで過去 17 回拡張する難治症例ということを見ると、ある意味、症例 5 についても効いているとも解釈できるように思います。より有効性を示したいのであれば、評価時点もしくは拡張時点で、一定の有効期間を認めたということでも有効である、というような評価をすることも可能だと思います。

説明者：

1 つ目の質問について移植枚数が 5/8 といった表記についてですが、円形の細胞シートをそのまま貼ることができない小さな裂傷に対して、切り分けて貼り付けるという方法をとっていたため、8 分の 5 枚といった表記になっております。

野波委員：

分かりました。それで 8 分の 11 といった表記もあるわけですね。

説明者：

2 番目の QOL に関しましては仰る通りにできればよかったですのですが、最初の相ということで、狭窄してないけれども自覚症状の狭窄があったのではないかということを確認するためにこの QOL を入れたという意図があります。4 週~18 週でもし動いてたらそれが狭窄になってないか確認する意味も含めてこのような検討をさせていただきました。

3 点目ですが、ご指摘の通り狭窄前の拡張 17 回という難治症例にここまで効くと思ってなかったもので、そのような見方はしていませんでした。

最近の論文では、食道狭窄で 5 回以上拡張術を施行した症例において、次に拡張術を必要とする確率が急に高くなるといったデータも出ておりましたので、今回我々が行った症例 3 や症例 5 はかなりの難治性であったのであろうと予想されます。よってもう少し別の評価ができればもう少しいい印象として伝わるのかなと思っています。

野波委員：

5 回以上で再発する確率が高くなるということであれば、例えば 4 ヶ月ほど CR が続いて、かつその際移植後に再拡張が 4 回までであれば、効いたとするといった基準もできるのではと思います。

鶴木委員：

5 症例中 No.5 はある程度効果があり、No.2 だけが効果がなかったことになると思います
が、この症例について効果がなかった要因等は考察されておられますでしょうか。

説明者：

表 5 をご覧ください。移植した枚数が一番少ない症例 No.2 については 8 分の 4 枚(2 分の
1 枚)ということで、細胞シートの移植枚数が十分でなかったことが原因の 1 つと考えてお
ります。拡張をもう少し行い、細胞シート貼るスペースが確保できたらもう少しうまくいっ
たかと思われます。同じように No.6 も同じ 4 分の 2 枚(2 分の 1 枚)なので、貼った枚数と
しては一緒なのですが、No.6 は裂傷全てをこの 4 分の 2 枚で覆うことができたので、効果
があったのではないかと推測をしております。

鶴木委員：

そうしますと被覆率のような情報も入れてまとめられると次回に繋がるかもしれないと
思いました。素晴らしい結果だと思います。

大脇委員：

丸々 1 枚ではなく分割して移植したということですが、全て生着し続けたのか、それとも
一部剥がれてしまったのか確認はできたのでしょうか。

説明者：

残念ながら確認はできておりません。以前東京女子医科大学が行った臨床研究において、
シートを貼ったのち 3~4 分ほど経過すれば生着し、その後水で流しても剥がれなかったと
する報告がありました。それを参考にシートを貼っておりましたが、途中でシートが流れて
しまったというような印象は受けておりません。最後にシートがしっかり生着しているこ
とを確認するところまでは難しかったです。

共同研究機関である長崎大学の研究では、より広範囲の ESD 治療を行った後、シートが
何日間生着していたのかを追ったデータというものがありますが、そのデータでは 5 日か
ら 1 週間までは確認できたけれども、その後は判別がつかないという結果になっておりま
す。我々もそれを参考にしていますが、今回の場合は食道というかなり細いものなので、そ
こまでの考察は正直難しかったかと考えております。

大脇委員：

細胞シートがある程度大きければ剥がれたかどうか分かり、面積が大きい分だけ剥がれ
る確率も下がるのかと思いました。また、小さいと逆に観察しづらかったり、本来きちんと
生着していれば難渋した症例においてももしかしたら改善が見込めたのかなと思いつつ
質問させていただきました。

谷委員長：

シートを貼った後の食事についてはどのようにされていたのでしょうか。細胞シートを張った状態で、そのまま口から食事を取っていただいたのでしょうか。

説明者：

食事は翌日の朝より口から食事を取っていただきました。

谷委員長：

食事によって問題は特に生じないものでしょうか。

説明者：

長崎大学や東京女子医科大学の報告によりますと特に影響はありませんでした。術後入院を3日程していただいて結果を追っていますが、その入院期間中に食事が原因で何か患者さんの調子や状態が悪くなったというようなことは全くありませんでした。

谷委員長：

落合先生ありがとうございました。

(説明者退席)

谷委員長：

只今の議論に加えてコメント等ございましたらお願い致します。

真鍋委員：

すごく勉強になりました。薬を投薬する治験を行っているのですが、薬の量というものを今回の被覆率という風に置き換えますと、鶴木先生が指摘されたようなデータがあった方が良さだろうと思いました。

谷委員長：

それでは終了報告に関してはご承認いただけますでしょうか。

委員全員：(承認)

谷委員長：

ありがとうございます。それでは承認とさせていただきます。本日はお忙しいところ大変ありがとうございました。引き続きご指導よろしく申し上げます。