

第15回特定認定再生医療等委員会

「水疱性角膜症に対する培養角膜内皮細胞移植に関する臨床試験」の審査概要

※■■■の箇所は、研究対象者の人権保護、あるいは研究者の希望による研究の独創性、知的財産権保護または競争上の地位保全を目的として非公開とする情報(該当なし)

開催日時 令和1年8月8日(木) 午前10時30分～午前12時26分

開催場所 第3会議室(基礎医学学舎3階)

審査事項: 「水疱性角膜症に対する培養角膜内皮細胞移植に関する臨床試験」定期報告

出席委員	委員	構成要件該当性	性別	利害関係
	松田委員長	2号(再生医療等)	男	あり
	黒田副委員長	3号(臨床医)	男	あり
	伊東委員	1号(分子生物学等)	女	あり
	青井委員	2号(再生医療等)	男	なし
	平野委員	3号(臨床医)	男	あり
	岡崎委員	4号(細胞培養加工)	男	なし
	重村委員	5号(法律)	男	なし
	田中委員	7号(生物統計)	女	なし
	山口委員	8号(一般の者)	女	なし
	坂井委員	8号(一般の者)	女	なし

(出席委員数/全委員数: 10/20名)

欠席委員 矢部委員、古江委員、吉村委員、金子委員、鍋島委員、瀬戸山委員、高嶋委員、吉井委員、長谷川委員、濱崎委員

計画提出機関 京都府立医科大学附属病院

計画受取日 令和元年5月29日

審議事項(審議結果を含む議論の概要)

今井講師が定期報告を行った後、質疑応答を実施。その後、再生医療の提供に当たって留意すべき事項又は改善すべき事項の有無について審議した。

再生医療名称: 水疱性角膜症に対する培養角膜内皮細胞移植に関する臨床試験  
 実施責任者: 木下茂教授  
 説明者: 萩屋道雄准教授(感覚器未来医療学)、今井浩二郎講師(医療フロンティア展開学)

◆定期報告の概要

- ・期間中の登録はなし。平成29年3月登録4例、平成30年4月登録3例の経過報告

◆主な質疑応答

- ・どこかベースキャンプになるロットと考えられる注入物が想定されるという事があると思うが、今回の症例はそれが1つか。  
→今回それぞれ1ロットずつ
- ・元のベースキャンプは1つで、それを起こして培養してという事で最後の調整が3つになったのか。→移植日によって別ロットです
- ・今回24週の評価で主要評価項目は確認されているか。→主要評価項目について移植後24週で内皮細胞密度が500個以上。クリアしている。
- ・症例35の角膜厚がまだ目標に達していないがこれは今後よくなるのか。→はい。角膜の透明性は十分アップしている。
- ・症例35の方はこの評価で言うと◎ではなくて○。この方は治療としてあまり

議事

	<p>良い結果ではなかったという事になるのか。ご本人の視力以外の自覚症状等についてはどうなのか。どのように考察されているか。評価項目が適切かどうかという議論になると思うが。→患者は満足している。今のエンドポイントで評価すると評価しきれない部分があることがわかってきた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・症例36、37は眼圧上昇ありと書かれているが、これについては何か有害事象としての取り扱い、もしくは今回の経過の中での評価はどうなっているか。→現在は点眼加療で経過を見ている状況。今後眼圧上昇が保存的な加療で治まらない場合は緑内障手術等行われる可能性はある。そういったときに疾病等報告をあげるかどうかは、またご相談したい。</li> <li>・症例34の患者さんは移植前が592Umです。すでにこの時点で薄いという判断だとすれば他に何か対象になる基準を満たしているか。→元々630であったが白内障の手術後ステロイドを強めに入れているので1時的に592になっている。</li> <li>・症例番号32～38までの定期報告をしていただいたが長期の経過観察が必要だ。これまでにされた症例のその後の経過も報告ください。→来年の定期で報告します。</li> <li>・委員会としてはとりあえずすべて報告して因果関係がないという根拠を報告する。</li> </ul>
	<p>→申請者から提出された定期申告について、「適切に実施されており、問題ない。」との意見を述べた。</p>

水疱性角膜症に対する培養角膜内皮細胞移植に関する臨床試験 変更申請

1) 報告内容

報告の概要：(報告者：感覚器未来医療学 萩屋道雄准教授、医療フロンティア展開学 今井浩二郎講師)

◇研究の経緯 変更 6 回、軽微な変更 2 回

◇変更点：研究分担者の所属の変更と研究者の追加

細胞加工の工程に関し MAPkinase 阻害剤を入れて培養していたがなしでも培養可能。TrypLE の希釈倍率の変更。細胞懸濁液を試験材料として用いると記載していた部分の記載整備。試験委託先の変更。品質規格の見直し。試験期間の延長。

青井委員	質問が 3 点あります。まず、MAP Kinase 阻害剤なしでもいけるという根拠とその妥当性についてご説明いただきたい。規格設定のところではサイトカインの方は、規格がより厳格にされたということですが FACS の方は 100%が 99%と現状に合わせてと説明がありました 100%ではクリアできないけれども 99%でクリアできたゾーンが今までどれくらい試験製造であったのか、そのゾーンに入ったもので安全性等に関してデータはどのくらいお持ちなのか。三つ目の質問は、投与量について細胞数を上げることは問題ないと思いますが実際の投与ボリュームが懸濁液の濃度を上げるのではなくてボリュームを 1.5 倍に上げるとすると、増量分は眼科的観点からどのくらいの危険や痛み、負荷が増えるのか。
今井先生	質問 1 と 2 については細胞製造責任者の萩屋から説明をさせていただきます。先に 3 番目の質問についてお答えいたします。調整の際は 450 $\mu$ ml と記載しておりますけれども、注射器に吸うのが 450 $\mu$ ml で投与は今までとおおり 300 $\mu$ ml で変わりません。プロトコル等でも実際の注入については 300 $\mu$ ml で記載しております。
青井委員	分かりました。
萩屋先生	一つ目の SB2 についての検討を実施した結果をご報告させていただきます。SB203580 を我々は SB2 と言っておりますが今まで EGF を 0.5 ng、SB2 の濃度を 10 $\mu$ M で培養していました、従来法はだいたい 3 回継代をしていますが、従来法ではこれでスタートして最後のパッセージだけ EGF を 0 にして SB2 はそのまま 10 $\mu$ M で変わらず、播種細胞密度を 800 としております。今検討している新法では初めから両方とも 0、そして最後の播種密度を 400 と減らしました。播種密度は従来法では 800 以下にするとかなり形の悪い細胞が出てきましたのでこれ以上下げられなかったのですが、この培養方法によって播種密度を下げる事が出来て生産性

	<p>が上がります。これが、CT19 というロットを使いパッセージ 3 で 5 週間たった細胞です。従来法では EGF マイナス、SB2 があり、新法では EGF は同じように無く、SB2 も抜いて細胞の形態を比べてみました。上が従来法で下は新法です。非常に密できれいな細胞ができるようになってきて、細胞形態が明らかに違うことが分かります。3 ロットを使いましてそれぞれ従来法と新法でパッセージ毎の細胞の形態を見ますと、生存率はどちらもかわらず 90%前後、細胞形態については良い場合は二重丸、臨床に耐えられる程度のきれいな細胞は一重丸としていますが、このように細胞形態は新法の方がよいことがわかります。サイトカイン C の産生ですが、これも規格値をほぼクリアしている。それから FACS の値では 90%以上ということで非常に安定している。これは細胞の機能に非常に密接に関係したサイトカインです。そして一番劇的なのは総細胞数です。検討のためにふたつにスプリットして一方を従来法で、もう一方を新法でやっています。このように播種密度を 400 でやっていることもありますが 6 倍くらいの収率が得られ、また形態は大きな問題はない、むしろよい。規格値もクリアしているということでこの新法がよいと考えております。</p>
青井委員	<p>ベターだということですね。今ご説明いただいた中でサイトカインはファンクションと関わっているのではということをお示しいただいた。サイトカインの規格を設定した妥当性の説明として、それが機能に関わっているというのは最初の承認の時点で、既にお示しいただいていたと解釈してよろしいでしょうか。</p>
萩屋先生	<p>はい。当時の情報や基礎研究をもとに検討し、少しずつこちらが良いのでは、としぼってはいますけれども。</p>
青井委員	<p>形態はクリアですが、例えばバリア機能も大事な機能ですが ZO-1 のタイトジャンクションの染色等も行っていच्छゃると。</p>
萩屋先生	<p>もちろんです。</p>
青井委員	<p>それも問題ないと。</p>
萩屋先生	<p>はい。</p>
青井委員	<p>そこのロジックを規格という範囲、文脈の中でベターであることをお示しいただくことと、少し戻ることになりますが、その規格設定というのはバイオロジクのように、そのものではないんだけど、指標となりうると科学的に考えられると、そこをつなぐ説明が加わると妥当だという判断になるかと思えます。</p>
今井先生	<p>ご質問いただいていた品質規格について、FACS のところの修正の意図ですが元々 100%とか 0%とかを設定は、それぐらい一定ですよという意味あいであったのですが、現実的に枠で囲ってマーキングしていくと 100%</p>

	とか 0%は現実的ではないと分かってきて現実的な数値として 100%を 99%と記載を修正させていただきました。
青井委員	それは 100%にならなかった、0%にならなかった例があるということですか。
今井先生	具体的に 100%はなかなかないです。
萩屋先生	全くないということではないです。
青井委員	作ろうと思えば作れると。良く分かりました。そうであって、今までは 99%以上であって、ご経験・症例でなにも起こっていないということとくっつけてそういう状況だという理解でよろしいでしょうか。
今井先生	はい。ご質問に対する回答は以上です。
岡崎委員	エンドトキシンの値ですが、2EU に変えられたんですけどもこれは何か意図がありますか。これはアロドナーですか。
萩屋先生	そうです。
岡崎委員	その辺のバックグラウンド含めて？
萩屋先生	そうですね。これは規格値というのは、ふつうは静脈注射だと体重に対してどれくらいまで許容される計算値があるが、眼に対してとなると当てはまらないので、今までの数値やあるいはファルコで出てきている数値と一時期両方平行していたことがあって国際的な EU ユニットを使って表せる数値にした。
岡崎委員	以前のデータで？だいたいその辺りだと思いますが、
萩屋先生	0.5 EU ぐらいですね。
岡崎委員	この値は、これ以下だということで低ければいいんですが、これくらいの値になることも症例としては許容範囲であるということですね。安全性を考慮した上で設定されていると。
萩屋先生	はい、そうです。
伊東委員	くり返しになるかもしれませんが、培地に新しいコンドロイチン硫酸等を加えられた時の培養の状態、安全性はすでにご確認されているのでしょうか。
萩屋先生	これは新たに加えたのではなくて記載していなかったのが今回追記いたしました。
伊東委員	わかりました。それともう一点、ウイルス検査のことですが今まで細胞の懸濁液が使われたのが培養上清に変更ということですが、感染細胞が少ない場合あるいは培養細胞が少ない場合でも培養上清で十分なのかどうか、安全性について教えて下さい。
萩屋先生	これは治験との絡みで、PMDA の相談の際に上清でよいだろうという話がありましたので、上清で測定することになりました。

伊東委員	それは科学的に安全だと先生も考えておられるということですか。
萩屋先生	はい、そうです。
青井委員	これらのウイルスは角膜のこの細胞に感染した場合増殖するのですか。増えるなら少しでもいたら検出されるので良いのですが。
今井先生	これらのウイルスが角膜内で増えるかどうか分かりませんが、基本的にこのヘルペス属のウイルスと Parvo については目で感染が確認されているウイルスたちですので、そういったところで検討はしているところですけども、具体的に移植片というか角膜内皮で増殖するかについては分かりません。申し訳ありません。

## 2) 審議

青井委員	いくつかの疑問は今の質疑応答でクリアになったと思います。議論し口頭で妥当だとみなされたんですが、極めて重要なデータが今日初めて出てきたんですが、それはよいのでしょうか。
井上先生	細胞調整についての評価書は青井先生に書いていただきたいのですがよろしいでしょうか。
青井委員	はい、もちろんです。先方の提出物の中には今日初めて出てきたことがあり、この場で確認されたロジックについては追加で提出していただくことはないですか？
井上先生	追加を求めてもよいです。
青井委員	求めてもよいし、求めなくてもよい。
井上先生	青井先生が評価書を書く上で求めて頂いてもよいです。
委員長	求めなくてもよいということではよろしいですか。
青井委員	はい。

青井委員退室 (1 : 34 : 59)

松田委員長 吉村委員の評価書を読み上げ

平野委員退室 (1 : 35 : 37)

委員長	評価書を踏まえて、議論いただきたいですがいかがでしょうか。対象疾患が様々であることは説明された事と合致します。延長することによって様々な水疱性角膜症の知見が得られると、吉村先生もそれをポジティブに
-----	--

	取られていると解釈しております。
重村委員	先程の説明で何となく了解していますが、変更申請の時に（資料の）11頁の特に2と3は変更理由を文章で書いていただくのがよろしいのではないかと思います。
委員長	これについては追加でお願いするということによろしいでしょうか。他にはいかがですか。では、この変更申請については「適」ということによろしいでしょうか。
異議なし	
委員長	では、全員一致で「適」といたします。

## バージャー病に対する自家骨髄単核球細胞を用いた下肢血管再生治療 経過措置

### 1) 報告内容

報告の概要：(報告者：循環器内科学 特別研究補助員 湯川有人)

◇研究の経緯 2016年9月5日に審査を行い12月28日に厚労省に受理。軽微な変更2回、変更4回 4月の省令改正に適合するように計画を修正

◇審議のポイント：モニタリング手順書と説明同意文書の整備。付帯資料38ページ再生医療提供計画基準チェックリストをもとに審議。

◇本研究は先進医療に該当しているためデータの品質方針はレベルA、また未承認または適応外医療品を用いた試験に該当。モニタリング手法として 1.中央モニタリング 2.サイトモニタリングの両方が必要。

◇参加施設より名古屋大学医学部付属病院削除、横浜市立大学大学院研究科は横浜市立大学附属病院と統合のため変更。

◇利益相反関係追記

委員長	モニタリング手順書を作成し、責任者を決められたということですね。
湯川さん	はい、そうです。
委員長	井上先生の説明にあったポイントはすべて満たしているということですね。
井上先生	そうですね。モニタリング手順書と説明同意文書、利益相反管理については本学の利益相反委員会でも確認しておりますし、各大学からも利益相反なしと報告されています。チェックリスト上のポイントは修正されていますが、理に適っているかというところを審議いただければと思います。
山口委員	インデックス4共同研究者の変更について、通常は異動や役職の変更が多いと思いますが、今回名古屋大学がすべて削除となっているのは、この研究からは降りられたという解釈でよろしいでしょうか。
湯川さん	はい、おっしゃる通りです。この研究は現時点で12例登録が進んでおりまして10例が本学、1例が横浜市立大学、1例が広島大学。名古屋大学からの登録はなく、かつ先進医療等の手続きが進んでいない状況で、今回の経過措置は時間的な制限があるため研究者間で話合った結果、削除となりました。

湯川さん 退室

### 2) 審議

浅井先生の評価書読み上げ



山口委員	浅井委員が指摘されている名古屋大学の件ですが、私も同じ点について懸念し先程質問をさせていただきましたが、名古屋大学で症例登録はないということで懸念は払しょくできたと思います。
伊東委員	この研究は2017年10月1日から登録が開始されて現時点で12例ということですが、2022年までに保険収載を目指すような症例の集積ができるのか不安なところがあると思います。
委員長	後ほど、説明者にもう一度入っていただきましょうか。
井上先生	みなさんのご懸念の25例登録できるのかというところですが、難点がありまして再生医療法だけではなく先進医療制度との兼ね合いがあります。先進医療制度に則ると病院に技術のある医師がいなくてはならないのですが、名古屋大学や信州大学は試験に参加しているが症例数が足りなくて追加ができませんでした。今は横浜市立大学と広島大学が追加されたので登録のスピードは上がると思います。バージャー病はマイナーな疾患ではないですし、各エリアから症例は上ってくるようになると思います。
委員長	今のお答えでよろしいでしょうか。
伊東委員	はい。
委員長	他の委員の方々はどうでしょうか。私は「適」でよいと考えます。
副委員長	私も「適」と考えます。

異議なし

委員長	では、全員一致で「適」といたします。本日の議題はすべて終了いたしました。
-----	--------------------------------------