

第 8 回医療法人財団康生会武田病院特定認定再生医療等委員会

議事録

出席 下記出席者一覧にて	会議議事録№
	委員会名：第 8 回医療法人財団康生会武田病院 特定認定再生医療等委員会 (医療法人財団康生会武田病院より申請)
	開催日時：2019 年 10 月 27 日(日) 10:00～11:30
	審議時間：議題 2 10:00～10:40 議題 1 10:00～11:30
	会 場：武田病院 外来棟 3 階 会議室
	資 料：下記にて
○ 申請医療機関 京都市下京区塩小路通西洞院東入東塩小路町 841 番地の 5 医療法人財団康生会武田病院 管理者 院長 武田 純	
○ 議 題 (審査件名)	
1.再生医療症例報告について	
【計画番号 PB5160010】	
再生医療等の名称 ヒト自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた臨床研究(慢性閉塞性肺疾患(COPD))	
研究期間 2016 年 7 月 1 日～2020 年 3 月 31 日	
【計画番号 PB5160011】	
再生医療等の名称 ヒト自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた臨床研究(筋萎縮性側索硬化症(ALS))	
研究期間 2016 年 7 月 1 日～2020 年 3 月 31 日	
2. 臨床研究提供計画・実施計画書の変更について	
【計画番号 PB5160010】	
再生医療等の名称 ヒト自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた臨床研究(慢性閉塞性肺疾患 COPD))	
【計画番号 PB5160011】	
再生医療等の名称 ヒト自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた臨床研究(筋萎縮性側索硬化症(ALS))	
「変更理由」	
再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則改正に伴う変更 (平成 30 年 11 月 30 日公布、平成 31 年 4 月 1 日施行)	
目 的： 定期開催	
【審議結果】	
議題 1.再生医療症例報告について	
【計画番号 PB5160010】	
再生医療等の名称 ヒト自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた臨床研究(慢性閉塞性肺疾患(COPD))	
判定 1.再生医療等に係る疾病等の発生状況及びその後の経過について	
疾病等の発生なし。	
2.再生医療等の安全性の評価について	
特に問題なし。但し、被験者 No. 5 の方は 2 回目の投与から右手の痺れ・筋力低下があり、	

神経内科を受診されているが、臨床研究との因果関係はないものと判定。

3.再生医療等の科学的妥当性の評価について

6例中4例の自覚症状の改善を見た。

4.利益相反管理の状況について

特に問題なし。

承認（委員10名中10名が承認）

【計画番号 PB5160011】

再生医療等の名称 ヒト自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた臨床研究(筋萎縮性側索硬化症(ALS))

判定 1.再生医療等に係る疾病等の発生状況及びその後の経過について

疾病等の発生なし。

2.再生医療等の安全性の評価について

特に問題なし。

3.再生医療等の科学的妥当性の評価について

6例中3例の症状の改善を見た。

4.利益相反管理の状況について

特に問題なし。

承認（委員10名中10名が承認）

議題2 再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則改正に伴う臨床研究提供計画・実施計画書の変更について

【計画番号 PB5160010】

再生医療等の名称 ヒト自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた臨床研究(慢性閉塞性肺疾患 COPD))

判定 承認（委員10名中10名が承認）

【計画番号 PB5160011】

再生医療等の名称 ヒト自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた臨床研究(筋萎縮性側索硬化症(ALS))

判定 承認（委員10名中10名が承認）

■議長選任

委員長の山岸先生が本研究担当医であるため、議長を矢部委員が行い、山岸先生は判定には参加されないこととした。

【審議経過】

■委員会成立要件の確認（成立を確認した）

1. 次に掲げる者がそれぞれ1名以上

(イ) 再生医療について十分な科学的知見及び医療上の見識を有する者 井上委員

(ロ) 細胞培養加工に関する見識を有する者 小堀委員

(ハ) 医学又は医療分野に関する専門家又は人権の尊重に関して理解のある法律に関する専門家又は生命倫理に関する見識を有する者 安井委員

(ニ) 一般の立場の者 小川委員、杉若委員、白倉委員

2. 5名以上の委員の出席 出席委員10人/12人中。

但し、山岸委員は本研究担当のため、審議資格を有する委員は10人

3. 男女両性の委員がそれぞれ2名以上 男性7人 女性3人
4. 審査等業務の対象となる再生医療等提供計画を提供した医療機関(当該医療機関と密接な関係を有するものを含む。)と利害関係を有しない委員が過半数含まれていること。 計1人/10人
5. 認定委員会設置者と利害関係を有しない委員が2名以上含まれていること。 計1人/10人

■審査資料の受理日

2019年10月19日

■審議

議題 1.再生医療症例報告について

【計画番号 PB5160010】

再生医療等の名称 ヒト自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた臨床研究
(慢性閉塞性肺疾患(COPD))

報告 再生医療症例報告書にて(本研究担当医 山岸先生より)

(再生医療症例報告書 36 ページ本研究担当医再生医療結果報告にて)

COPD6例(全例男性)に対してADSC投与後にCAT(本人の自覚症状による評価を呼吸器内科医が評価するもので数値が低い程良い)の評価で判定すると、4例67%(4/6)に自覚症状の改善を見た。安全性の評価に関しては全例に問題はなかった。

症例1は、経過中に肺炎を併発して入院する事態があったが、退院後のCATは、22→11に低下し、改善がみられ、有効と判断した。

症例3(80歳)は12年前にCOPDと診断され、4年前より在宅酸素療法を行っていたが、ADSC3回目投与後のCATは投与前31に対して22に低下(改善)し、連続歩行も投与前100mに対して400m位に伸び、投与1年後には在宅酸素が不要となった。有効と判断する。

症例4(85歳)では、ADSC2回投与後から、歩行時・睡眠時共に呼吸苦が楽になったとのこと、CATは22→11と改善をみて、有効と判断した。

症例5(82歳)：ADSC2回投与後にCAT12→9と改善をみたが、3回目投与後3ヶ月で、CAT26と悪化した。原因は、2回目投与頃から右手のしびれ・筋力低下・5分位の歩行で息切れするなど全身の別疾患(の疑い)で京都府立医科大学神経内科受診中で、有効性は不詳で判定不能とする。

症例6(58歳)：肺機能(1秒量・1秒率)の改善があり、有効と判断した。

結論として、6例中4例(67%)の症状の改善を認めた。

科学的妥当性の評価については、文献的に種々の成長因子 Growth Factors を産生する事が報告されており、肺の間質細胞の修復の科学的妥当性があると考えられる。

報告 再生医療等提供状況報告書にて(実施責任者 武田院長より)

この臨床研究には以下の通り、いくつかの限界があることを示す。

1.ダブルブラインドになっていないこと。

2.本研究の参加者の数が少ないということ。

これらを踏まえて効果判定については、慎重に行なった。

自覚症状に関するCAT質問表はある程度客観性を交えたもので6例中4例は改善したとは思いますが、改善の根拠となる肺機能の検査、器質的な病変の検査画像からは影響がなかったということより、真の有効性に関するところははっきりわからない。検出感度以下の微小改善があるのかもしれないが、このスタディの限界であるので、そこのところは言及できない。

再生医療等にかかる疾病等の発生状況及びその後の経過については、疾病等の発生なし、と記載しているが、症例No.5の方は経過中に神経内科にかかっている。ADSC治療の機序から考えて本研究とは関係ない症候と思われるが、別研究であるALS治療における新知見のような未知の機序の可能性もあると思う。委員会で審議していただいて、何がしかの可能性を含めて結論すべきと思ひ、ご指示を頂きたい。安全性においては、少なくともこの研究期間においては担保されたものと思う。

総じて、科学的妥当性ということについては、自覚所見の改善が見られた所見があるが、他覚的な検査所見に関しては大きな明らかな影響はなかった。また、統計解析についても、6例と少数なので出来ていない。利益相反管理の状況については、特に問題はなかった。

【計画番号 PB5160011】

再生医療等の名称 ヒト自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた臨床研究
(筋萎縮性側索硬化症(ALS))

報告 再生医療症例報告書にて(本研究担当医 山岸先生より)

(再生医療症例報告書 44 ページ本研究担当医再生医療結果報告にて)

ALS 6例(男性3例、女性3例)に対して、実施計画書の如く、前後比較研究として ADSC 投与前の症状と比較して改善が見られたかどうかを検討し、ADSC 投与後に症例の改善があった場合を有効と判断した。ADSC 投与後、3例 50%(3/6)に症状の改善を見た。性差、年齢差、投与細胞数による差は認められず、以下の1)~3)が治療効果に反映する要因と考えられる。

- 1)重症度：症例の進行度が低い症例程有効率が高いと考えられる。重症例の治療の場合は、投与間隔を1ヶ月以内、投与回数は出来る限り多くすべきであり、休薬間隔は3~6ヶ月以内とする。可能なら、人工呼吸器・胃瘻のない症例が望ましい。
- 2)症例進行のスピード：症例進行の速い場合は、ADSC の投与間隔を短く(1ヶ月以内)且つ投与回数を多くする必要がある。今回の研究計画書は投与間隔が2ヶ月であったため、初回投与で改善を見るも2回目投与までに再度症状の悪化がみられた症例5があったことは悔いられる。
- 3)投与間隔：今回の研究症例5. で ADSC 1回投与後2週で症状改善みるも、2ヵ月後(2回目投与)に症状悪化した反省から、初回投与はすべての症例で少なくとも3回は1ヶ月毎の投与(場合により2週間毎も考える)、その後の投与間隔及び投与回数は、症状変化の状況に合わせて担当医の判断で行なう必要があると考える。
- 4)有効と判断した3例(症例2、4、6)についての経過をまとめた。

① 症例2. 53才 男性

今回の研究に参加する前の概要は、Fig 1. No. 1 に記した。H23年12月に ALS の診断を受けて、H25年9月19日~10月17日までに ADSC 投与を受け、(当時49才)、球麻痺症状、下肢症状の改善、および握力の増加、左僧帽筋の筋電図で筋線維束性攣縮の消失(投与後2年)をみた(Fig 1. No. 2~4 参照)。初回 ADSC 投与終了後、球麻痺症状は殆んどなく、4年間自営業を通常通り行っていた。

H29年1月より、構音障害、嚥下障害、上下肢筋力低下を自覚して、今回の研究に参加した。投与前の症状と、投与後の症状変化は、Fig 1. No. 5 の如く、ADSC 投与2ヶ月後から症状の改善がみられた。

Fig1. No. 6 は、本研究の脳神経内科浅沼先生が ALS 診療ガイドラインに基づき、受診毎に評価した。ALS 重症度スケール・Morris Scale・握力を経時的に整理したものである。いずれも明らかに改善がみられた。以上より有効と判断した。

② 症例4. 51才 男性

本研究開始前(1年半)までは、ベッド上で寝たきりの生活であったが、ADSC 投与後6週間から車椅子で座位の姿勢がとれる様になり、車椅子で外出し、美術館・博物館に時々行ける様になった。

H29年9月23日(ADSC 投与1年後)には、新幹線で新横浜で野外演奏に友人を訪れた。この日は最長10時間車椅子に乗っていた。又、ワインを少量ずつ飲んでいし、週2回は車椅子で近くのパーに行き、時々友人と食事会を行って QOL の改善を得た(Fig 2. No.1 参照)。

本症例は、在宅治療であった為、毎日在宅診療している奥田成希先生から幹細胞治療は有効であると評価を受けた(Fig 2. No.2)。

③ 症例6. 42才 女性

むせと咳で夜間30分毎に目を覚まし、四肢筋力低下の為車椅子生活で、頭を支えることが困難で、アゴ保持装置を使用している。ADSC 投与約2ヶ月後から、唾液の垂れ込みが減少し、咳が減少、夜

間も2時間位眠れる様になった。食事量も増加し、胃腹は使用しなくなった(Fig 3. 参照)。以上より有効と判断した。

科学的妥当性の評価については、幹細胞が今回の研究で、アミロイド分解酵素であるネプリラインを産生することが証明されたことから、文献的にも、種々のタンパク分解酵素を産生する可能性がある。又、幹細胞から神経成長因子が産生される報告がある点から神経変性疾患の修復の妥当性がある。

報告 再生医療等提供状況報告書にて(実施責任者 武田院長より)

この臨床研究には以下の通り、限界があること示す。

1. ダブルブラインドになっていないこと。
2. 本研究の参加者の数が少ないということ。
3. ALSは多様な病態であること。(生存期間でも非常に短いものから10年を超えるものまでである) これらを踏まえて効果判定については、慎重にならざるを得ない。
 - 1.再生医療等に係る疾病等の発生状況及びその後の経過については、疾病等の発生はなし。
 - 2.再生医療等の安全性の評価については、特に問題なしとした。
 - 3.再生医療等の科学的妥当性の評価については、治療の判定としては限界がある。EMGにおいて、Fasciculation potential が消えているが、診断的にはALSでは30%は観察されないことがあるので、治療効果の他覚的判定に用いるのは、複雑な病態で、しかも限られた条件下での臨床研究では差し控えたい。従って、有効等の判断については困難であったということで留めさせて頂く。あくまでも、その可能性を否定するものではなく、この再生医療スタディの立案レベルで既に限界があるということである。
 - 4.利益相反管理の状況については、問題なしとした。

質疑

(井上委員より)

統計を取るのには困難であると思うが、症状の改善があれば十分に有効であると考えて良いと思う。特に大事なものは安全性なので、安全性が担保されればそれで良い。他に治療法がないので、有効であると考えて良い。

(古倉委員より)

COPDのCAT評価の点数化されたもの、問診と思うが、CATスコアの一番悪い点数から良い点数について教えてほしい。

(事務局より)

臨床研究実施計画書より説明。8項目で1項目が0~5点、一番良い合計点数は0点で一番悪い合計点数は40点と説明。

(石川委員より)

安全性に関しては問題なし。有効性に関しては神経内科の担当医の医師の評価に属性的・客観的指標が出ていないということがあるので、自覚症状の改善は非常に重要ではあるが、有効性の評価については、このような抑制的な書きの方がよいと思う。また、疾病等の発生状況に関して、COPDの症例で1例右手のしびれ・筋力低下による神経内科受診に関しては、高齢の方なので細胞投与とは関係ないのかと思うが、因果関係のことは別にして疾病はあげておき、安全性のところでは特に問題なしと考えているという所見を記載するのが妥当だと思う。

(本研究担当医 山岸先生より)

被験者は頸椎狭窄症で、慢性リウマチ性筋痛症の方である。

(実施責任者 武田院長より)

高齢であり、頰椎症等の可能性を考える方が妥当であるが、類似のスタディで ALS が神経病変に影響するという可能性を考えると、何がしかの神経に対する副反応がなかったとは言い切れない。あくまでも懸念は残るので、ご示唆のように状況を付記しておき、総合的な判断では安全とする方が妥当であると思う。

(有田委員より)

再生医療の問題は N 数である。再生医療の効果判定には基準がない。

(矢部議長より)

プラセボ効果というのもあるのでなかなかむずかしいところである。

(本研究担当医 山岸先生より)

同じ症例で細胞の投与を行ない、6ヶ月休むと悪くなり、また投与すると良くなるというのは効果はあると判定すべきとある薬理学者からは伺っているがいかがでしょうか。

(有田委員より)

時間軸を持っているので、或る時期の途中段階の或るレベルを超えた症例の数という形・概念を出さしてやっていかないといけない。どこの委員会も突き当たっていること。

(本研究担当医 山岸先生より)

それについては、再生医療学会で判定基準というものを提示して頂くことで、こういう委員会で提示するものではないと思う。

■症例報告についての委員会の判定 (矢部議長より取り纏め)

【慢性閉塞性肺疾患(COPD)について】

- 1.再生医療等に係る疾病等の発生状況及びその後の経過について
疾病等の発生なし。
- 2.再生医療等の安全性の評価について
特に問題なし。但し、被験者 No.5 の方は2回目の投与から右手の痺れ・筋力低下があり、神経内科を受診されているが、臨床研究との因果関係はないものと判定。
- 3.再生医療等の科学的妥当性の評価について
6例中4例の自覚症状の改善を見た。
- 4.利益相反管理の状況について
特に問題なし。

承認 (委員 10 名中 10 名が承認)

【筋萎縮性側索硬化症(ALS)について】

- 1.再生医療等に係る疾病等の発生状況及びその後の経過について
疾病等の発生なし。
- 2.再生医療等の安全性の評価について
特に問題なし。
- 3.再生医療等の科学的妥当性の評価について
6例中3例の症状の改善を見た。
- 4.利益相反管理の状況について

特に問題なし。

承認（委員 10 名中 10 名が承認）

議題 2 再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則改正に伴う臨床研究提供計画・実施計画書の変更について

報告 事務局より変更理由について、次の通り報告を行なった。

再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則が改正されて、平成 31 年 4 月 1 日施行に伴う変更となっている。この提供計画における脂肪幹細胞の最終投与日が ALS の被験者の平成 31 年 2 月 22 日で、投与三ヵ月後の 5 月 22 日が評価となり、その後は経過観察で 3 年までとなっている。4 月 1 日までに投与は完了していますが、評価がそれを超えるため、提供計画は変更して、臨床研究実施計画・研究概要公開システム(jRCT)に登録が必要となる。但し、経過観察期間の 3 年までは研究期間を延長する必要はないので、この現在の研究期間で終了として良いと近畿厚生局再生医療推進担当官より意見を頂いる。

【計画番号 PB5160010】

再生医療等の名称 ヒト自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた臨床研究(慢性閉塞性肺疾患 COPD))

技術専門員評価書の確認

再生医療等の対象疾患等の専門家の技術専門員(岩崎吉伸)と生物統計の専門家の技術専門員(八木克己)から提出された各提供計画の評価書は委員会当日は評価書の確認をしなかったため、近畿厚生局へ相談し 2020 年 3 月 27 日電子メールにて確認した。

技術専門員 岩崎吉信 S58 和歌山大学医学部卒

京都府立医科大学病院第 2 内科修練医

公立昭和病院 呼吸器内科部長

八木克己 S40 大阪大学理学部数学科卒

財団法人ルイ・パストゥール医学研究センター

基礎研究部 数理統計研究室 主任研究員

審議 矢部議長より、チェックリストにて確認を行う。但し、今回の法改正に係るもの以外は事前に確認を行っているため、法改正に係る項目について確認を行なう。細胞培養加工施設以外の項目(項番 No.1~No.84 のうちチェックリストの No のピンク色の項番の部分(番号 19、20、21、22、23、24、32、33、34、35、36、41、42、45、46、49、50、51、52、53、61、70、71))

質疑 項番 30

研究として再生医療等を行う場合、病状、年齢その他の事情を考慮した上で、再生医療等を受ける者の選定をしているか。(被験者保護の観点から適切かどうか。)のチェックリストの医師が神経内科医と記載されているところを呼吸器内科医に変更すること。(矢部議長より)

その他の質疑はなく、変更内容については問題がないことを確認した。

COPD と ALS 共通の項目として、細胞培養加工施設以外の項目のチェックリスト No.85 から No.107 番の細胞培養加工施設の項目については、前回の委員会ではなぎ辻病院のヒト自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた臨床研究(アルツハイマー型認知症)と(パーキンソン病)のもので、改めての各項目の説明はなしで良いかの質問がタカラバイオ株式会社よりあり、承認した。

判定 承認（委員 10 名中 10 名が承認）

【計画番号 PB5160011】

再生医療等の名称 ヒト自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた臨床研究(筋萎縮性側索硬化症(ALS))

技術専門員評価書の確認

再生医療等の対象疾患等の専門家の技術専門員(中島健二)と生物統計の専門家の技術専門員(八木克己)から提出された各提供計画の評価書は委員会当日は評価書の確認をしなかったため、近畿厚生局へ相談し2020年3月27日電子メールにて確認した。

技術専門員 中島健二 S40 京都府立医科大学卒
医療法人久御山南病院神経内科診療担当 (非常勤)
八木克己 S40 大阪大学理学部数学科卒
財団法人ルイ・パストゥール医学研究センター
基礎研究部 数理統計研究室 主任研究員

審議 ALSとCOPDのチェックリストの違う部分は、以下の通りでこの部分のみの変更でチェックリストの確認をすることとし、変更内容については問題がないことを確認した。

No.25の担当医師が神経内科の医師へ変更。

No.30の被験者の対象疾患の部分の確認医師が神経内科医へ変更。

No.33の再生医療を行なう医師を神経内科担当医師へ変更。

質疑 その他の質疑はなく、変更内容については問題がないことを確認した。

判定 承認 (委員10名中10名が承認)

『出席者一覧』

【再生医療等委員会委員】

委員 ①臨床薬理学

京都府立医科大学大学院 医学研究科 病態分子薬理学 教授
医師 矢部 千尋

委員 ②再生医療等

NPO 法人再生医療推進センター 理事長
井上クリニック糖尿病センター 院長
医師 井上 一知

委員 ③臨床医

京都府立医科大学 名誉教授
医師 山岸 久一

委員 ③臨床医

京都先端科学大学 健康医療学部 教授、たけだ診療所非常勤医師
医師 古倉 聡

委員 ③臨床医

京都府立医科大学 消化器内科、化学療法部 副部長
医師 石川 剛

委員 ④細胞培養加工
タカラバイオ株式会社 CDMセンター 第3部
次長 小堀 博史

委員 ⑤法律
金子・中・橋本法律特許事務所
弁護士 安井 祐一郎

委員 ⑦生物統計等
関西医科大学 名誉教授
有田 清三郎

委員 ⑧一般
京都太陽合同事務所 経営企画室
室長 小川 英作

委員 ⑧一般
同志社大学心理学部 教授
公認心理師・臨床心理士
杉若 弘子

委員 ⑧一般
京都市交通局総務部財務課
白倉 恵美子

11名

【実施責任者】

医療法人財団康生会武田病院
院長 武田 純

1名

【委員会事務局】

武田病院グループ 本部
人事部長 中山 忠之

医療法人財団康生会武田病院
総務部 副主任 奥田訓由

2名

【細胞培養加工施設オブザーバー】

タカラバイオ株式会社
CDMセンター 第1部
次長 村木 信子

タカラバイオ株式会社
プロジェクト企画部
青木 智弘

2名

合計 16名

【欠席】

委員 ⑥生命倫理

京都府立医科大学 名誉教授

京都先端科学大学 非常勤講師(生命倫理学)

棚次 正和

1名

【配布資料】

*議題、出席者名簿、座席表

*再生医療症例報告書「ヒト自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた臨床研究(筋萎縮性側索硬化症(ALS))」

*再生医療等委員会チェックリスト(研究)(ALS)

*技術専門員評価書(ALS) ※後日電子メールにて

*臨床研究実施計画書(筋萎縮性側索硬化症(ALS))新旧対象表

*ヒト自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた臨床研究((筋萎縮性側索硬化症(ALS))を受ける方への事前説明書新旧対象表

*モニタリングに関する手順書(ALS)

*監査の実施に関する手順書(ALS)

*臨床研究法における利益相反管理に関する標準業務手順書(ALS)

*利益相反管理基準(ALS)

*再生医療等提供状況定期報告書(ALS)(実施責任者より委員会へ提出)

*再生医療症例報告書「ヒト自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた臨床研究(慢性閉塞性肺疾患(COPD))」

*再生医療等委員会チェックリスト(研究)(COPD)

*技術専門員評価書(COPD) ※後日電子メールにて

*臨床研究実施計画書(慢性閉塞性肺疾患(COPD))新旧対象表

*ヒト自己脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた臨床研究(慢性閉塞性肺疾患(COPD))を受ける方への事前説明書新旧対象表

*モニタリングに関する手順書(COPD)

*監査の実施に関する手順書(COPD)

*臨床研究法における利益相反管理に関する標準業務手順書(COPD)

*利益相反管理基準(COPD)

*再生医療等提供状況定期報告書(COPD)(実施責任者より委員会へ提出)

—以下余白—