

平成 22 年 4 月 21 日

島根大学医学部から申請のあったヒト幹細胞
臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

島根大学医学部から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 重症低ホスファターゼ症に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植
申請者：島根大学医学部 医学部長 紫藤 治
申請日：平成 21 年 11 月 25 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	重症低ホスファターゼ症に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植
申請年月日	平成21年11月25日
実施施設及び研究責任者	実施施設：島根大学医学部 研究責任者：竹谷 健
対象疾患	重症低ホスファターゼ症
ヒト幹細胞の種類	同種骨髄由来間葉系幹細胞
実施期間及び対象症例数	登録期間 意見発出日から平成25年3月31日まで 10症例
治療研究の概要	本研究は、アルカリホスファターゼ欠損により骨を作ることが障害される低ホスファターゼ症の中で、致命的な経過をとる乳幼児の患者に対して、骨髄移植後に同種骨髄間葉系幹細胞を移植するものである。ドナーは、患者の家族（2親等以内）の中でこの病気ではない人から選定する。抗がん剤（ブスルファン、シクロフォスファミド、抗胸腺グロブリン）を用いて患者の骨髄を排除しておき、移植後は、GVHD 予防のため、免疫抑制剤（メソトレキセートおよびタクロリムス）を使用する。
その他（外国での状況等）	この疾患の重症型は、現在の段階では、呼吸障害に対する人工呼吸管理、痙攣に対する抗けいれん薬などの対症療法が行われる。これまで、同施設の経験症例を含めて3人の患者が骨髄移植、骨移植および骨芽細胞・間葉系幹細胞移植を施行され救命された。なお、2008年からアメリカで骨へ移行しやすく改良されたリコンビナントALP製剤の治験が始まっている。
新規性について	本研究では重症低ホスファターゼ症の患者を救命するために、骨髄移植後に同種間葉系幹細胞を用いた移植をすることに新規性が認められる。

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

1) 第1回審議

①開催日時： 平成22年1月7日（木）16:00～18:00
（第10回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

平成21年11月25日付けで島根大学医学部から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画「重症低ホスファターゼ症に対する可及的早期に行う同種間葉系幹細胞移植」（対象疾患：重症低ホスファターゼ症）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

- 3例と少数例の報告だけで、間葉系幹細胞移植が骨髄移植よりも有用であることの説明は難しい。症例報告と同様に、骨髄移植を行い、さらに骨髄移植細胞の一部を間葉系幹細胞の培養に用いる2段階の治療を検討してほしい。
- 腫瘍発生のないことの実証データをもっと明瞭に説明する必要あり。文献の内容だけでは不明瞭なので、詳細な説明が欲しい。
- エンドトキシンの汚染は、細胞培養工程を含めた加工の段階での混入が想定される。測定を行っていれば、その原因究明が可能になり、ひいてはその後の臨床研究の安全性に生かせると考えられる。従いまして、最終製品を用いてエンドトキシン測定をしておくことは必要。
- 細胞移植説明文書および骨髄採取説明文書の個人情報保護の方法について、研究実施中の匿名化などの個人情報保護の説明を追加して欲しい。

2) 第2回審議

①開催日時： 平成22年4月2日（金）15:00～17:00
（第11回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に持ち回りで審議することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

- 未成年者（同胞）が最も条件に適した骨髄ドナーになるとの記載があり、若年者が主な対象になることが想定される。表現型が正常な両親を優先してドナーに選定し、出来得る限り若年者のドナーを保護することについて検討頂きたい。
- 市販の無血清培地や開発中の無血清培地を使用して、血清含有培地とは細胞形態や分化能などで違いがあったことに関して、無血清培地とFBS培地での

培養の結果比較について、資料を提示していただきたい。わずかな差であれば、無血清で培養しうるのではないか。

3) 第3回審議

①委員会の開催はなし。

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、島根大学医学部の資料が適切に提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

(実施計画書)

- これまでこの病気に行われた細胞治療すべてが骨髄移植と間葉系幹細胞移植を併用して症状が改善していること、間葉系幹細胞が拒絶されないために骨髄移植を前もって行う必要があることから、まず骨髄移植を行い、その骨髄を用いて間葉系幹細胞を培養して移植する2段階の治療を行うこととした。
- 研究課題名を「重症低ホスファターゼ症に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植」に変更した。

(試験物概要書)

- 骨髄間葉系幹細胞移植における腫瘍発生の有無に関して、医療機関と産業技術総合研究所との共同研究で実施された骨髄間葉系幹細胞移植症例の予後調査を報告した。治療中、治療後に重篤な副作用もなく安全に行われていた。最近、骨・軟骨再生医療を実施した詳細な予後追跡調査の結果を記載した。
- 最終製品を用いてエンドトキシン試験や無菌試験を行うこと、再試験を含めた検証実験の成果、細胞が汚染されていると確認できた段階で移植および培養を中止することを記載した。
- ヒト骨髄由来間葉系幹細胞を市販の無血清培地と FBS 培地で骨芽細胞へ分化誘導し、ALP 活性を比較したデータから、FBS 培地を用いることとした。

(説明同意文書)

- 未成年が骨髄提供者になる可能性がある場合、病院のコーディネーターやソーシャルワーカーからご家族および未成年である骨髄提供者に十分な説明をしたうえで、学内倫理審査委員会での審査、承認後に、提供者として適切かどうか決定し実施することとした。

○ 細胞移植説明文書および骨髄採取説明文書の個人情報保護の方法について、「具体的には、氏名・生年月日などの個人を特定できる情報をコード化して、患者に関する情報は情報管理者の責任の下で、書類・データベース等に厳重に保管する。」ことを明記した。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

島根大学医学部からのヒト幹細胞臨床研究実施計画「重症低ホスファターゼ症に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植」（対象疾患：重症低ホスファターゼ症）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、それらの結果を実施計画及び患者への同意説明文書に適切に反映させた。その上で、本審査委員会は本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成21年11月25日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	島根県出雲市塩冶町 89-1
	名称	島根大学医学部
	研究機関の長 役職名・氏名	医学部長 紫 藤 治



下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
重症低ホスファターゼ症に対する 同種間葉系幹細胞移植	島根大学医学部附属病院輸血部・講師 竹谷 健