

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 23年 2月 17日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	石川県金沢市宝町 13-1
	名称	金沢大学医薬保健研究域
	研究機関の長 役職名・氏名	金沢大学医薬保健研究域長・教授・山本 博



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
自己脂肪組織由来間質細胞を用いた再生医療に関する臨床研究・虚血性心不全に対して・	金沢大学医薬保健研究域医学系・教授・金子周一

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己脂肪組織由来間質細胞を用いた再生医療に関する臨床研究-虚血性心不全に対して-
申請年月日	平成23年2月17日
実施施設及び研究責任者	実施施設：金沢大学医薬保健研究域 金子 周一
対象疾患	虚血性心不全
ヒト幹細胞の種類	ヒト自己皮下脂肪組織由来間質細胞
実施期間、対象症例数	承認日から3年間、6症例
治療研究の概要	<p>急性または陳旧性心筋梗塞による低左心機能患者に対して、自己脂肪組織由来間質細胞を経冠動脈的に投与し、その安全性、ならびに有効性についての検討を行う。</p> <p>全身麻酔下に、腹部、臀部、または大腿部の皮下脂肪から脂肪組織を吸引し、脂肪細胞分離装置を用いて脂肪組織由来間質細胞を採取する。2×10^7/kgの細胞を冠動脈造影施行後に、3分間かけて動脈注入する。主要評価項目は安全性で有害事象の評価、その他心筋シンチ、MRIで心筋の活動性を確認する。</p>
その他（外国での状況等）	<p>本研究で用いる脂肪組織分離装置はヨーロッパではCE markを取得しており、急性心筋梗塞に対するAPOLLO試験および、冠血行再建施行慢性虚血性心不全を対象としてPRECISE試験が実施され、安全性を評価したところ。有効性確認試験を予定している。</p>
新規性について	<p>ヨーロッパでは急性心筋梗塞を対象とした検討がなされている。自己脂肪組織由来間質細胞群を用いた虚血性心不全に対する冠動脈内投与による再生療法の検討は我が国では新規。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	自己脂肪組織由来間質細胞を用いた再生医療に関する臨床研究-虚血性心不全に対して-
研究機関	
名称	金沢大学医薬保健研究域
所在地	〒920-8641 石川県金沢市宝町13-1
電話番号	076-265-2100
FAX番号	076-234-4202
研究機関の長	
役職	金沢大学医薬保健研究域長
氏名	山本 博 印
研究責任者	
所属	金沢大学医薬保健研究域医学系
役職	教授
氏名	金子周一 印
連絡先	Tel/Fax: Tel:076-265-2233 /Fax:076-234-4250
	E-mail: skaneko@m-kanazawa.jp
最終学歴	金沢大学大学院医学系研究科
専攻科目	内科学
その他の研究者	*別紙1参照
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)	
名称	
所在地	〒
電話番号	
FAX番号	
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)	
役職	
氏名	
臨床研究の目的・意義	*別紙2参照
臨床研究の対象疾患	
名称	別紙3の条件を満たす虚血性心不全患者
選定理由	虚血性心疾患を基礎疾患とする重症心不全は、一過性または持続的心筋虚血により心筋の変性をきたした終末像である。冠動脈形成術、冠動脈バイパ

	ス術など冠血行再建を行った後も、左室機能低下が続いた心不全状態にある。しかし、末期拡張型心筋症などに比べると、虚血壊死心筋周囲には、気絶状態または冬眠状態の心筋細胞が残存している可能性が高く、間質細胞による心機能改善が期待できる。
被験者等の選定基準	*別紙3参照。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	ヒト自己皮下脂肪組織由来間質細胞
由来	<input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来 <input type="radio"/> 死体由来
採取、調製、移植又は 投与の方法	<p>*別紙6参照。</p> <p>① 脂肪組織採取方法 所要時間: 約1~1.5時間、実施場所: 手術室 全身麻酔下に、腹部または臀部、大腿部の皮下脂肪組織にチューメッセント液(麻酔溶液)(成分: 生理食塩水1000ml+1%リドカイン(1%キシロカイン) 2ml+0.1%アドレナリン(ボスミン) 1.5ml)を適量注入する。その後、通常形成外科領域で用いられる専用のシリンジで脂肪組織を含む懸濁液を採取部位より吸引する。この際、シリンジには麻酔溶液と脂肪組織が混合された状態で吸引されるため、採取された検体総量のうち脂肪組織が約400g採取されていることを確認する。</p> <p>② 脂肪組織処理方法(脂肪組織由来間質細胞の分離) 所要時間: 約2~3時間、実施場所: 血管造影室 脂肪組織分離装置に滅菌済みディスポーザブルセットを装着し、採取した脂肪組織 約400gを脂肪組織収集容器内へ注入する。注入した脂肪組織を乳酸リンゲル液で洗浄する。その後、脂肪組織から細胞を分離する酵素を加え、消化処理する。消化処理後の細胞懸濁液を遠心処理にて濃縮、酵素の洗浄を行い、脂肪組織由来間質細胞を採取する。</p> <p>③ 移植方法 所要時間: カテーテル約30分、実施場所: 血管造影室 投与予定数の間質細胞を含有した乳酸加リンゲル液をカテーテルを用いて経冠動脈的に投与する。</p>
調製(加工)行程	有 <input checked="" type="radio"/> 無
非自己由来材料使用	有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 動物種()
複数機関での実施	有 <input checked="" type="radio"/> 無
他の医療機関への授与・販売	有 <input checked="" type="radio"/> 無
安全性についての評価	脂肪組織分離装置を用いて採取された間質細胞について、ヨーロッパを中心に急性心筋梗塞患者を対象に、冠動脈への投与で同数の細胞投与についての安全性が報告されている(*別紙4)。脂肪組織採取は、協力研究員である美容外科専門医により、現在美容形成外科領域で一般的に行われている Tumescent 脂肪吸引法を用いる。
臨床研究の実施が可能であると 判断した理由	*別紙5参照
臨床研究の実施計画	*別紙6参照
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	ヘルシンキ宣言に則り、主治医または担当医は、同意書を元に患者に対して十分な説明を行い、その利益、不利益を十分に理解した後に、同意をいただく

	く。いかなる場合においても本臨床研究における安全性の確保を最優先とする。本研究への参加はあくまでも患者の自由意志であり、不参加の場合にもなんら不利益を得ないこと、また同意後の撤回も可能であり、その後も適切な治療を受けられることを説明する。詳細は下記説明事項および*別紙7(インフォームド・コンセントにおける説明文書および同意文書)を参照。
説明事項	*別紙7説明文書参照。概要は、①臨床試験とは②臨床試験の概要③臨床試験への参加について④安全性について⑤本臨床試験に参加できる患者さんについて⑥プライバシーの保護⑦遺伝子発現解析に関する個人に関する情報の保護と管理⑧費用の負担について⑨得られた脂肪組織由来間質細胞について⑩試料等の破棄方法について⑪遺伝子カウンセリングについて⑫本臨床研究に対する補償と治療について
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合	
研究が必要不可欠である理由	単独でインフォームド・コンセントを取得することが困難な者を被験者とはしない。
代諾者の選定方針	単独でインフォームド・コンセントを取得することが困難な者を被験者とはしないため代諾者は選定しない。
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	「重大な事態」を以下のように定義し、対応する。 本研究において、各被験者の登録時より生じたすべての有害事象(あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候、症状または疾患)又は副作用のうち、重篤な有害事象は新GCP基準に基づき以下のように定義する。尚、本臨床試験との因果関係は問わない。 ① 死亡 ② 死亡につながる恐れのある症例 ③ 治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例 ④ 障害 ⑤ 障害につながる恐れのある症例 ⑥ ①から⑤に掲げる症例に準じて重篤である症例 ⑦ 後世代における先天性疾病または異常 以上のような事象が発生した場合、研究責任医師または研究分担医師は、被験者に対して、直ちに適切な処置を行う。また、研究責任医師は、速やかに施設長ならびに厚生労働大臣に報告する。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	退院後は外来通院で経過観察を行う。追跡調査は「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準拠して、本研究責任者、分担者により、研究期間終了後10年間行う。追跡調査の内容は、移植後6カ月間での評価・検査項目に準じ、最低年1回行われる。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	無
補償が有る場合、その内容	
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	得られたデータは記録時に匿名方式で保存する。検査データはすべて、対比が必要な為、患者データの匿名化は連結可能匿名化とする。この際、個人識別に関するデータはパスワード管理とし、パスワードは個人情報担当管理者(代謝内分泌内科 准教授)が管理する。
その他	開示について: 本臨床研究成果や安全性評価の結果は、共同研究機関や各学会、学術雑誌およびデータベースなどに発表される可能性はあるが、個人情報保護法に則り、開示するデータは個人を特定できないものにするよう適切な配慮を十分に行う。本臨床研究への参加により、臨床受託研究審査委員会、厚生労働省や文部科学省の担当者が、被験者のカルテ閲覧を行なう可能性はあるが、被

	験者および家族のプライバシーが外部に漏れることはない。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	①当該研究に係る研究資金の調達方法 金沢大学恒常性制御学講座の運営費交付金等にて負担する。
	②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項 自己脂肪組織由来間質細胞群を用いた虚血性心不全に対する冠動脈内投与による再生療法の検討は我が国において報告がない。また、ヨーロッパでは急性心筋梗塞を対象とした検討がなされているが、陳旧性心筋梗塞や虚血性心筋症を対象とした冠動脈投与による検討は国外を含めてもない。

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙○参照」と記載すること。

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績(*別紙8)
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況(*別紙9)
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果(*別紙10)
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況(*別紙11)
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨(*別紙12)
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式(*別紙7)
- その他(資料内容:実施計画書 *別紙13)
- その他(資料内容:プロトコール関連資料 *別紙14)
- その他(重症虚血性心不全に対する自己脂肪組織由来間質細胞投与経験報告書 *別紙15)
- その他(倫理委員会議事録*別紙16)
- その他(倫理委員会結果報告書 *別紙17-1)
- その他(倫理委員会結果報告書 *別紙17-2)
- その他(倫理委員会名簿 *別紙18)
- その他(倫理委員会設置要項 *別紙19)
- その他(資料内容:別紙2添付資料1 Intracoronary administration of ADSCs)
- その他(資料内容:別紙4添付資料1 Gelution Biocompatibility Test)
- その他(資料内容:別紙4添付資料2 Gelution CE Mark)
- その他(資料内容:別紙4添付資料3 APOLLO試験clinical trial.gov)
- その他(資料内容:別紙4添付資料3- 2日経メディカル記事)
- その他(資料内容:別紙4添付資料3- 3APOLLO試験発表スライド)
- その他(資料内容:別紙4添付資料4 PRECISE試験clinical trial.gov)
- その他(資料内容:別紙4添付資料4-2 PRECISE試験2010年AHA抄録)
- その他(資料内容:別紙4添付資料5 Celase安全性関連資料1)

- その他(資料内容:別紙4添付資料6 Celase安全性関連資料2)
- その他(資料内容:別紙4添付資料7 Intravase安全性関連資料)
- その他(資料内容:別紙4添付資料8 Celase, Intravase Biocompatibility Test)
- その他(資料内容:別紙4添付資料9 Intravase Biocompatibility Table)
- その他(資料内容:別紙4添付資料10 biological verification of sterile intravaseGMP production lots CPr733)
- その他(資料内容:別紙4添付資料11 Intravase成分)
- その他(資料内容:別紙4添付資料12 マウスにおける脂肪組織由来間質細胞の生体への投与の安全性検討結果)
- その他(資料内容:別紙4添付資料13 イヌおよびネコにおける脂肪組織由来間質細胞の生体への投与の安全性検討結果)
- その他(資料内容:別紙4添付資料14 大動物における脂肪組織由来間質細胞の冠動脈投与に関する検討)
- その他(資料内容:別紙4添付資料15 マウスに対するヒト脂肪組織由来間質細胞投与の安全性検討結果)
- その他(資料内容:別紙4添付資料16 脂肪吸引論文)
- その他(資料内容:別紙4添付資料17 脂肪吸引安全性に関する論文)
- その他(資料内容:別紙5添付資料1 心筋梗塞に対する再生療法の論文)
- その他(資料内容:別紙5添付資料2 日本美容外科学会会報)
- その他(資料内容:別紙6添付資料1 脂肪組織採取手順)
- その他(資料内容:別紙6添付資料2 脂肪組織分離装置製品概要書)
- その他(資料内容:別紙6添付資料3 脂肪組織分離装置製品標準書)
- その他(資料内容:別紙9添付資料1 清浄度一覧(手術室・IVR室・心カテ室))
- その他(資料内容:別紙9添付資料2 図面(手術室))
- その他(資料内容:別紙9添付資料3 清浄度回復特性(手術室))
- その他(資料内容:別紙9添付資料4 清浄度測定(手術室))
- その他(資料内容:別紙9添付資料5 騒音測定(手術室))
- その他(資料内容:別紙9添付資料6 フィルターリーク測定(手術室))
- その他(資料内容:別紙9添付資料7 室内外圧力差測定(手術室))
- その他(資料内容:別紙9添付資料8 図面(IVR,心カテ室))
- その他(資料内容:別紙9添付資料9 粉塵測定記録(IVR-1,2、心カテ室))
- その他(資料内容:別紙11添付資料1 ヒト脂肪組織由来多分化能細胞による治療)

臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要綱

血栓または、動脈硬化巣により閉塞した冠動脈の血流を改善する治療(経皮的冠動脈形成術)の普及、冠動脈バイパス術の進歩により急性心筋梗塞における急性期予後は飛躍的に改善しました。その一方で心筋壊死や心筋虚血再灌流障害による心機能(特に左室収縮能)の低下により、重症慢性心不全に移行する患者は、食文化の欧米化も影響して、増加傾向にあります。元来、虚血性心疾患治療の目標は狭窄または閉塞した冠動脈の血流改善にとどまらず、心筋虚血により心収縮能が低下することを最小限にとどめ、心不全死を抑止することにあります。このため、2000年以降、虚血性心疾患に対する幹細胞を用いた心筋再生療法が臨床応用され始め、良好な結果が示唆されてきています。しかし、含有幹細胞数の非常に少ない骨髓や末梢血から幹細胞や前駆細胞を分離し、再生治療に十分な細胞数に調整する作業は、頻雑で長時間を要し、採取の際の侵襲もきわめて高く、感染などの合併率を増加させることなどが問題となっています。

この点で、脂肪組織には、脂肪細胞のほかに間質細胞が存在し、その中には間葉系幹細胞と呼ばれる心筋細胞へ分化可能な細胞が含まれており、採取単位体積あたり、骨髓の約 100 倍の間葉系幹細胞を有していることが明らかとなっています。

そこで本研究では比較的低侵襲に採取可能で、かつ培養など頻雑な操作を必要とせず十分に間葉系幹細胞を準備できる自己脂肪組織由来間質細胞による心筋再生医療を目標としています。自己脂肪組織由来間質細胞は、美容外科領域にて一般的に行われている脂肪吸引法で組織を採取し、完全密閉無菌回路にて間葉系幹細胞を約 5%と豊富に含む間質細胞を迅速に濃縮分離します。採取された自己脂肪組織由来幹細胞を用いて、種々の臓器、組織の再生に向けて臨床試験が進行中です。虚血性心疾患に関しては、2007年に子牛を用いた前臨床試験で有効性と安全性が証明されています。さらに2007年1月からは血行再建未施行の虚血性心疾患患者を対象とした自己脂肪組織由来間質細胞療法 **The PRECISE Trial** (Clinical Trial.gov 番号 NCT00426868)と、2007年11月からは血行再建に成功した急性心筋梗塞患者を対象とした自己脂肪組織由来間質細胞療法 **The APOLLO Trial** (Clinical Trial.gov 番号 NCT00442806)が現在進行中です。

以上のことを背景として、本臨床試験では、急性または陳旧性心筋梗塞による低左心機能患者に対して、自己脂肪組織由来間質細胞を経冠動脈的に投与し、その安全性、ならびに臨床上の有効性についての検討を行います。

② 研究の流れを示した図やイラストなど(ポンチ絵)

