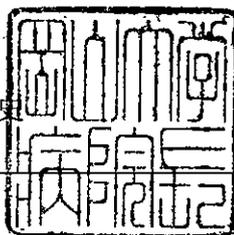


# ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成24年8月29日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒700-8558 岡山市北区鹿田町二丁目5番1号
	名称	岡山大学病院 (電話番号) 086-223-7151 (FAX番号) 086-235-7045
	研究機関の長 役職名・氏名	岡山大学病院 病院長 榎野博史



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。

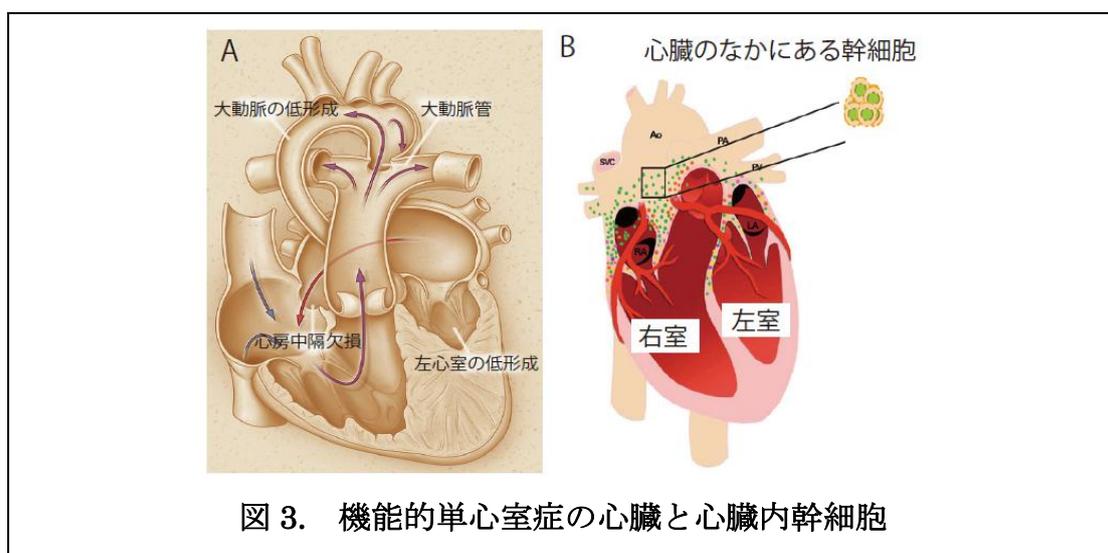
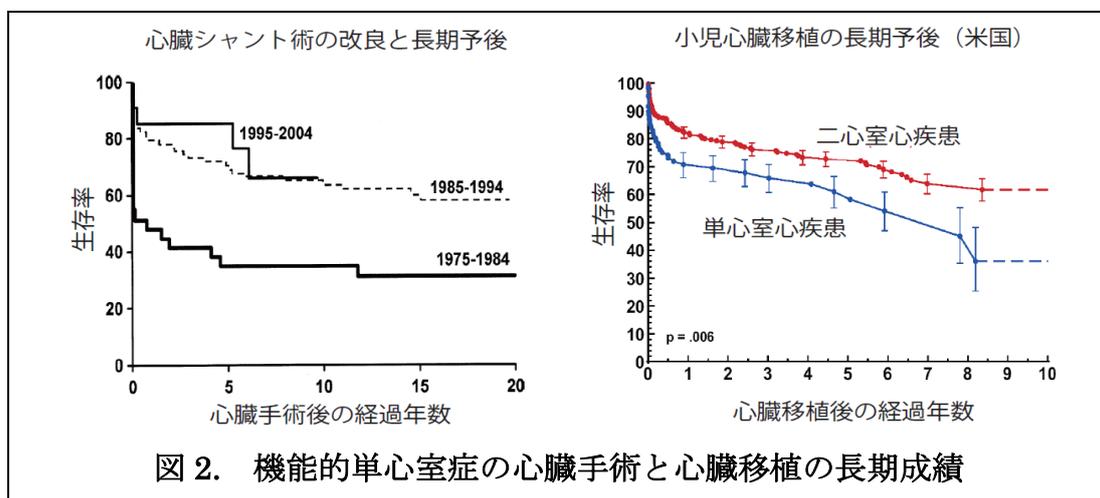
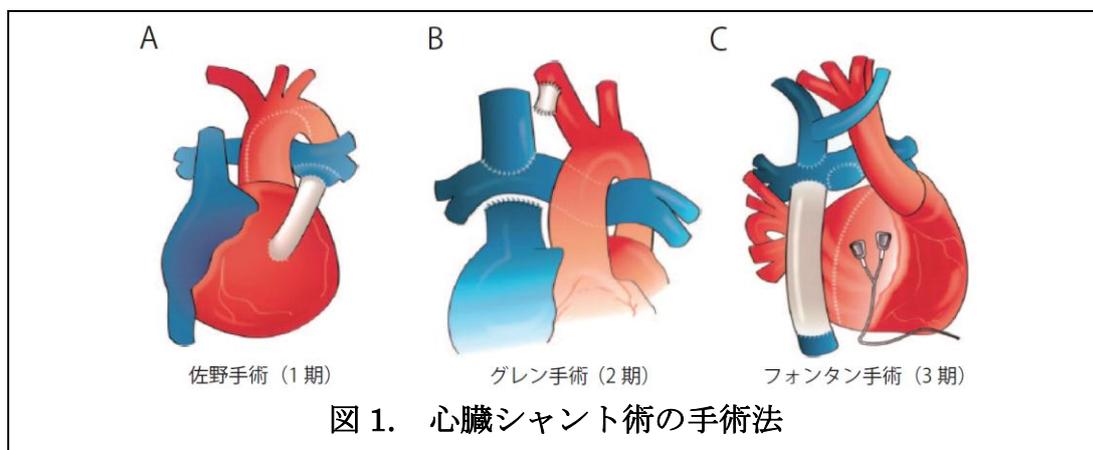
記

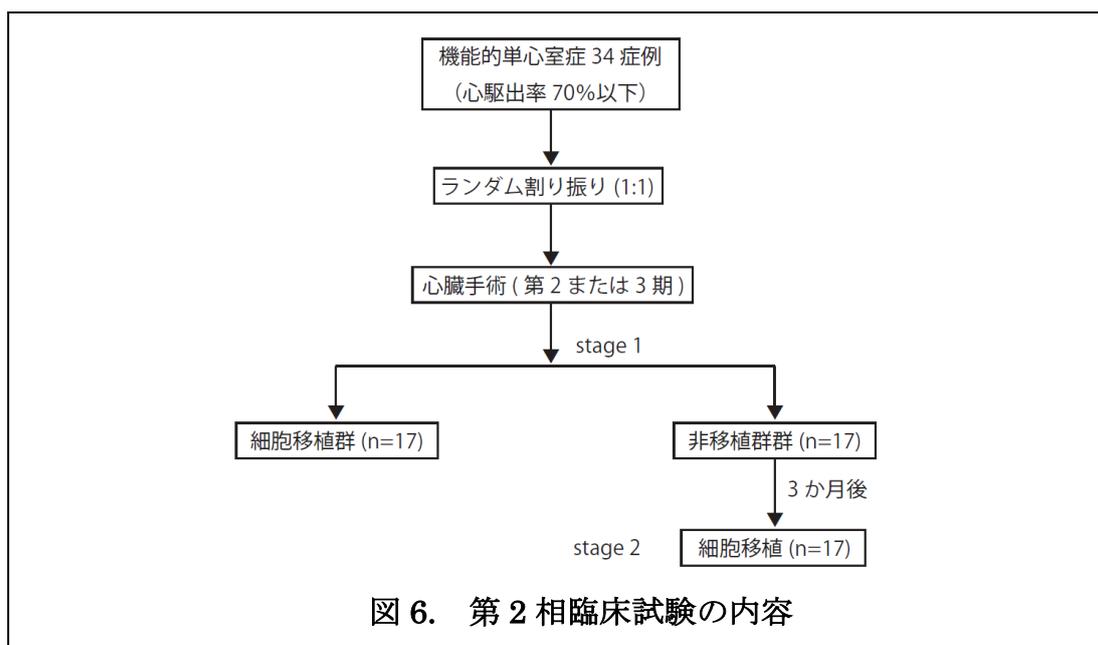
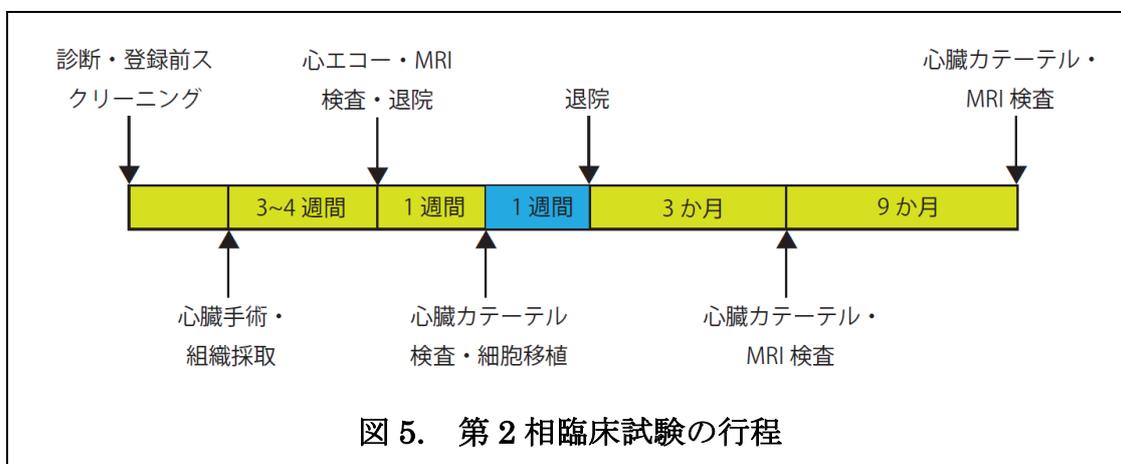
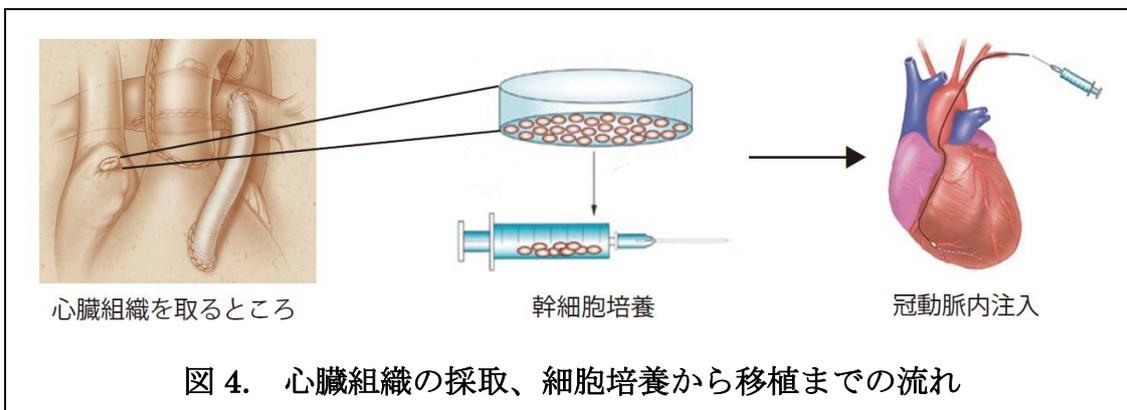
ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
機能的単心室症に対する 心臓内幹細胞自家移植療法の 第2相臨床試験	岡山大学病院 新医療研究開発センター 王 英正

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	機能的単心室症に対する心臓内幹細胞自家移植療法の第2相臨床試験
申請年月日	平成24年8月29日
実施施設及び研究責任者	実施施設：岡山大学病院 研究責任者：王 英正
対象疾患	機能的単心室症由来の小児心不全
ヒト幹細胞の種類	心臓内幹細胞
実施期間及び対象症例数	登録期間 承認後、試験開始から4年 34症例（ランダム割り振り試験）
治療研究の概要	機能的単心室症の小児心不全患者に対して、姑息的心修復術を行う際に心筋組織を採取し、心臓内幹細胞を精製、培養する。術後一カ月後に心筋内幹細胞を心臓カテーテルにより冠動脈内に注入し、移植する。有効性の評価を主要エンドポイントとする第2相試験。
その他（外国での状況等）	小児心不全（内訳：左心低形成症候群1例、拡張型心筋症3例、大動脈炎症候群に発症した心筋梗塞1例）に対して、2009年以降、骨髄幹細胞等の冠動脈注入による症例報告がなされている。心臓内幹細胞を冠動脈内注入した虚血性心不全への臨床試験（SCIPIO試験とCADUCEUS試験）が論文発表され、本治療法の安全性と有効性が報告された。
新規性について	従来の単心室症に対する修復術と心筋再生医療を組み合わせて有効性の検討を行っている。

### 図説





## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		機能的単心室症に対する心臓内幹細胞自家移植療法の第 2 相臨床試験		
研究機関				
	名称	岡山大学病院		
	所在地	〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2 丁目 5 番 1 号		
	電話番号	086-235-7359		
	FAX 番号	086-235-7431		
研究機関の長				
	役職	病院長		
	氏名	槇野 博史		
研究責任者				
	所属	岡山大学病院 新医療研究開発センター		
	役職	教授		
	氏名	王 英正		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 086-235-6530 /Fax : 086-235-6505	
		E-mail	hidemasa@md.okayama-u.ac.jp	
	最終学歴	平成 2 年 弘前大学医学部卒業		
専攻科目	循環器内科学			
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	<p>複雑心奇形である機能的単心室症に対する修復術後遠隔期における循環不全は、従来の治療法では救命が期待できない重篤な心疾患であるが、国内ではこれまで 10 歳未満の小児心臓移植の実績は 1 症例のみと極めて少ないのが現状である。また、心不全を再発する機能的単心室症は、海外では心臓移植の適応となるが、心臓修復術後の機能的単心室症に対する小児心臓移植の 8 年生存率は 35%以</p>			

		下と極めて不良である。本研究では、新たな心不全への治療法の開発として、これまでに実施した 7 症例の機能的単心室症に対する自己心臓内幹細胞移植療法に関する第 1 相試験の安全性確認を踏まえ、高度医療に申請し、小児心不全に対する細胞治療法の有効性検証目的で 34 症例を対象とした第 2 相臨床試験を行う。
臨床研究の対象疾患		
	名称	機能的単心室症由来の小児心不全
	選定理由	海外では小児心臓移植適応となった重度心不全の 50%以上が機能的単心室症であり、最終的に第 3 期手術 (Fontan 手術) まで到達しない症例や修復手術を受けても、心機能が改善しない症例 (いわゆる Fontan failure) などは、心臓移植を実施しても、その長期予後は心臓移植を必要とする他の先天性心疾患症例に比べ、予後が極めて不良であり、これまでに代替治療法が確立されていない。臨床試験プロトコル「2.背景と根拠」と「6.適格基準」を参照。
被験者等の選定基準		<p>被験者は症例登録時において年齢 0 歳以上 20 歳以下で、心不全を有する機能的単心室症の患者さんのうち、第 2 期の Glenn 手術または第 3 期の Fontan 手術適応例で、以下の基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない小児心不全を適格として登録する。臨床試験プロトコル「5.診断基準」と「6.適格基準」参照。</p> <p>主な除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 心原性ショック</li> <li>2) 致死性不整脈がコントロールできない症例</li> <li>3) 循環不全などによって脳機能障害を合併する症例</li> <li>4) 重篤な神経疾患合併の症例</li> <li>5) 高度な肺塞栓症や肺高血圧症例</li> <li>6) 高度腎不全症例</li> <li>7) 多臓器不全疾患</li> <li>8) 悪性新生物を有する症例</li> </ol>
臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	心臓内幹細胞 臨床試験プロトコル「4.試験幹細胞の情報」及び自己心臓内幹細胞に関する概要書「2.要約」と「3.試験細胞情報」を参照。
	由来	自己 非自己・株化細胞 生体由来 死体由来
	採取、調製、移植又は投与の方法	<ol style="list-style-type: none"> <li>① 機能的単心室症に対して行う第 2 期または 3 期の心臓シャント術において、患者自身の心臓 (右心房) から、微量心筋組織 (100-250mg) を採取する。</li> <li>② 成 19 年 8 月告示の「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に従い、GMP 準拠の細胞調節センターである岡山大学病</li> </ol>

		<p>院内の探索的医薬品開発室において、無菌的に自己心臓内幹細胞を単離精製し、患者体重当たり 30 万個まで 10%自己血清用いて体外増幅後、探索的医薬品開発室内に保存する。</p> <p>③ 心修復術後 1 ヶ月目に、心臓カテーテルによる細胞移植を行う。保存した自己幹細胞は、無菌的に手術室に搬入し、プロトコル治療を開始する。自己幹細胞を含む細胞培養液の合計 3ml を 3 回に分けて、2 分間ずつかけて冠動脈内に直接注入することで移植する。</p> <p>④ 臨床試験プロトコル「0-1.臨床試験のデザイン、0-2 細胞治療までの日程、0-3.フローチャート」と「8.治療計画と移植スケジュール変更基準」及び自己心臓内幹細胞に関する概要書「3-2.調整方法」を参照。</p>
	調製（加工）工程	有・無
	非自己由来材料使用	有・無 動物種（ ）
	複数機関での実施	有・無
	他の医療機関への授与・販売	有・無
安全性についての評価		<p>細菌試験、真菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験など、培養工程における無菌性の検証を細胞調整の各工程において、細胞製剤標準書 SOP に従い行う。有害事象発現時・中間評価の際は、独立した専門家で構成される効果安全性評価委員会が研究責任者の依頼を受けて情報を評価する。自己心臓内幹細胞に関する概要書「4-1 品質管理、品質保証」及び臨床試験プロトコル「有害事象の評価と報告」、「13-4 中間評価」、「15.モニタリング」、別添「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」を参照。</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由		<p>① 岡山大学病院・心臓血管外科では年間平均 40 例以上の機能的単心室症の外科的修復手術を行っている。その多くの症例が岡山大学病院・小児循環器科によって術前診断が下され、心血管内圧測定や心室・血管造影といった診断やカテーテル治療の臨床経験が豊富である。</p> <p>② 自己心臓内幹細胞の純化精製、大量培養および細胞品質評価は主任研究者である王 英正が経験豊富であり、これまでに 200 例以上の先天性心疾患の心臓組織より、幹細胞の分離と移植検討の臨床経験を積み重ねてきた。</p> <p>③ これまでに実施してきた第 1 相臨床試験の経験から、患者自己血清を用いた培養経験から、30 万個/kg 当たりの小児心不全への移植目標細胞数は十分達成できる培養工程である。臨床試験プロトコル「8.治療計画と移植スケジュール変更基準」参照。</p>

臨床研究の実施計画		<p>① 第2相試験での目標症例数は34例とし、17症例ずつのランダム割り振り対照比較臨床試験。対照群は3か月目における心機能評価後、同意を得られた患者さんには救済目的で自己幹細胞移植を追加実施する。</p> <p>② 主要エンドポイントは心駆出率の改善を指標とした有効性を検証する。副次エンドポイントは心不全症状、心室拡張末期容量、心筋重量、血中BNP値、肺動脈圧の改善に関する有効性を検証する。</p> <p>③ 外科的修復術時に心臓組織(100mg から 250mg)を採取し、自家心臓幹細胞株を樹立する。約2-3週間で移植に必要な細胞数まで幹細胞を増殖させ、心臓手術後評価のための心臓カテーテル検査時に、冠動脈内に直接注入することで移植する。</p> <p>④ 細胞移植後1年まで追跡調査し、安全性と有効性の評価を行う。臨床試験プロトコル「0.研究の対象及び方法」と「8.治療計画」を参照。</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント		
	手続き	担当医師は、被験者が試験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、試験への参加について自由意思による同意を本人または代諾者から文書として得る。細胞の採取・移植、検査の実施については、試験参加の同意とは別にその都度、インフォームド・コンセントを行い、文書にて同意を取得する。プロトコル「16-3. 説明と同意 (インフォームド・コンセント)」を参照。
	説明事項	「世界医師会ヘルシンキ宣言」「臨床研究に関する倫理指針」「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」で規定されている内容に準じて施行する。臨床試験プロトコル「16-1. 遵守すべき諸規則」「16-2. 説明文書・同意書の作成と改訂」を「16-3. 説明と同意 (インフォームド・コンセント)」を参照。
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	機能的単心室症は、出生前より疾患病態は完成し、出生直後より致死的心不全に陥ることが多いため、特に6歳以下の未成年の早期において心血管シャント術を実施する。また、Fontan failureを主とする中長期的に発症する右心不全は難治性蛋白漏出性腸症を伴い、6歳以降20歳まで発症することがある。本臨床試験は、このような臨床背景を踏まえ、0歳から20歳までの小児心不全症例を適応基準とする臨床試験デザインが不可欠である。
	代諾者の選定理由	代諾者とは父母、親権者、後見人、保佐人をいう。

<p>被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法</p>	<p>① 研究責任者は下に定義する重篤な有害事象又は新たな重大情報において重大な事態の発生が予測される場合、もしくは発生した場合は、重篤な有害事象の場合は別紙 11「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」の別添 2「重篤な有害事象に関する報告書」を、新たな重大情報の場合は「新たな重大情報に関する報告書」を作成し、所属する研究機関の長へ提出しなければならない。所属する研究機関の長は、所属する研究機関の倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し試験の中止の必要な措置を講じるよう指示しなければならない。</p> <p>② 必要に応じ、所属する研究機関の倫理審査委員会等の意見を聴く前に、所属する研究機関の長は研究責任者に対し、試験の中止その他の暫定的な措置を講じるよう指示することができる。</p> <p>③ 所属する研究機関の長は、所属する研究機関の倫理審査委員会等若しくは厚生労働大臣の意見を受け、又は必要に応じ、研究責任者に対して改善、試験の中止、調査の実施その他の必要な措置を講じるよう指示するものとする。なお、所属する研究機関の倫理審査委員会等から本試験を中止するべきである旨の意見を述べられたときは、その中止を指示しなければならない。臨床試験プロトコル「19-2.試験の早期中止」を参照。</p> <p>④ プロトコル開始から終了までに観察された有害事象は臨床試験プロトコルの「10.観察、検査及び報告項目とスケジュール」で定めたスケジュールに則り評価する。尚、有害事象は転帰が確定するまで追跡調査する。</p> <p>1) 重篤な有害事象のうち、独立データモニタリング委員会にて、本臨床試験の継続に大きな影響を与えると判断された重篤な有害事象。</p> <p>2) 類似治療、その他の研究報告等から得られた新たな重大情報のうち、独立データモニタリング委員会にて、本臨床試験の継続に大きな影響を与えると判断された重大情報。</p> <p>臨床試験プロトコル「9-1.重大な事態」を参照。また、臨床情報・細胞は試験終了後、臨床試験の統括報告書を厚生労働大臣に提出してから 10 年間保存する。</p>
<p>臨床研究終了後の追跡調査の方法</p>	<p>3 年間の臨床研究終了後も通常の保険診療行為として被験者の追跡を、10 年以上を目安として行う。被験者に病原体感染等の有害事象が生じた場合は、適切な医療措置を行うとともに、最終調製物に関する確認を行い、原因究明に努める。他の被験者の健康状態も確認し、被験者の安全性確保に努める。プロトコル「9.5. 臨床研究終了後の追跡調査」を参照。</p>

臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	有 <b>無</b>
	補償が有る場合、その内容	該当なし。
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	<p>① 被験者の特定には被験者識別番号、登録番号を用いる。細胞の特定には照合認識システム（メルコードシステム）と台帳を用いる。</p> <p>② 個人情報保護の立場から、試験に係わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力をはらう。主任研究者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分配慮する。「世界医師会ヘルシンキ宣言」「臨床研究に関する倫理指針」「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」で規定されている内容に準じて施行する。</p>
	その他	臨床試験プロトコル「16-1. 遵守すべき諸規則」「16-4. 個人情報の保護」を参照。
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		
<p>申請者は、本第1及び2相臨床試験の研究開発に関して、平成22年度から24年度までの厚生労働科学研究費補助金「成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業」のうち、「こどもの先天性・難治性疾患の新しい治療法開発に関する研究」に、研究代表者として採択されている。</p> <p>また、<b>本第2相臨床試験の臨床実施については岡山大学大学院医歯薬学総合研究科心臓血管外科の奨学寄付金で負担される。</b></p>		
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		
<p>心臓内幹細胞は、最も心筋細胞再生のポテンシャルが高い組織幹細胞であること。</p> <p>2) 小児心臓内には、成人心に比べ、約4倍の心臓内幹細胞量が存在し、かつ3倍以上の細胞増殖速度をもつこと。</p> <p>3) 体外細胞培養工程により、移植する幹細胞の生物学的性質及び細胞数を均一化することで、細胞移植効果を正確に判定できること。</p> <p>4) 移植する必要幹細胞数は、成人症例に比べ約6分の1以下の細胞量で、かつ培養期間が極めて短いこと。</p> <p>5) 冠動脈注入法による細胞移植法は、開胸直視下心筋内注入法に比べ、心臓手術とは独立した時相において安全性及び有効性を個別に評価できる。</p> <p>6) 心臓手術時に組織採取するため、心筋生検のような小児にとつ</p>		

	<p>て、侵襲性の高い検査を必要としない。</p> <p>7) 複合手術となる心筋内移植法に比べ、手術リスクが低い。</p> <p>8) 試験症例当たりのコストが低いため、安全性確認後の有効性試験を統計学的に検討できる症例数まで行うことができる。</p>
	<p>③ 待される社会貢献</p>
	<p>従来の単心室症に対する修復術と心筋再生医療を組み合わせることで、重篤な心不全を改善し、多くの心臓移植適応となる小児心不全症例を減少させる。また、小児心不全患者さんにおける生命予後の改善ならびにご両親を含む家庭生活における QOL の向上に大きな希望を与えることができる。</p>

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 1）
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況（別紙 2）
- 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 3）
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する国内外の研究状況（別紙 4）
- 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 5）
- 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 6）
- その他（資料内容：別紙 7：自己心臓内幹細胞に関する概要書、試薬の品質証明）
- その他（資料内容：別紙 8：臨床試験実施計画書（第 2 相臨床試験プロトコル）
- その他（資料内容：別紙 9：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会関係資料）
- その他（資料内容：別紙 10：中型・大型動物モデルでの用量依存性前臨床試験成果）
- その他（資料内容：別紙 11：重篤な有害事象発生時の報告と対応マニュアル）
- その他（資料内容：別紙 12：SOP システム管理、製造管理、品質管理、衛生管理、逸脱及び異常管理、出荷可否判定基準書）
- その他（資料内容：別紙 13：環境管理、構造設備、機器管理、自己点検規定）
- その他（資料内容：別紙 14：主要な参考文献 11 点）
- その他（資料内容：別紙 15：臨床研究の実施が可能であると判断した理由）
- その他（資料内容：別紙 16：第 1 相臨床試験の安全性と有効性検証報告書）

## 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

### 1. 研究の目的

本臨床研究は、機能的単心室症による小児心不全に対して、自分の心臓内に存在する心臓内幹細胞という多種類の細胞に分化することができる細胞を患者さんに移植することで、新たな心筋細胞を作り出すことができ、従来の解剖学的異常を修復する心臓手術と組み合わせるによって、心筋再生に基づく細胞治療法を開発することを目的とします。

### 2. 機能的単心室症について

機能的単心室症は先天性複雑心奇形の一つで、左右二つの心室のうち、一つが正常な発育形態を示さない心臓です(図 3)。小児心臓移植の適応例の中で、機能的単心室は約 50%以上を占める先天性心疾患であることから、その重症度がよくわかります。治療法として、外科手術が中心であり、第 1 期から第 3 期(Fontan 手術)までの複数回の心臓手術を行うことによって、解剖学的な形態異常を段階的に修復していきます(図 1)。

しかしながら、これまでの手術法の改良により生後 6 年以内の生存率は向上したものの、6 年目以降の生存率は 65%前後と 25 年前の手術法と変わっていないのが臨床現場での現状であります(図 2)。

また、第 3 期の Fontan 手術による修復術後症例においても、心機能が改善しない症例(いわゆる Fontan failure)などは、海外で心臓移植を受けても、その 8 年生存率が 35%と極めて不良であることが明らかとなりました(図 2)。

最も重要なことは、Fontan 手術を受けた生存症例の 20 歳以降の長期における心事故回避率は極めて不良で、30 歳までの 10 年の間に約半数の症例で心不全や不整脈などによる心関連事故が再び起こるといわれています。

### 3. これまでの治療法

機能的単心室症に対する治療法の進歩は、主として、外科的術式の改良であり、複数回にわたっての心臓手術によっても改善しない重度な心不全症例は、心臓移植でしか救命することができません。しかしながら、出生直後より適合するドナーの出現に期待することは現実的に困難であります。

このような現状の中、2009 年に世界で始めて、心臓移植適応と診断された機能的単心室症に対して、冠動脈内に骨髄単核球を自家細胞移植することで、無事月齢 11 ヶ月の小児を救命できたことが報告され、細胞治療法に対する期待が急速に高まっています。

申請者らはこれまでに 7 人の機能的単心室症患者さんから、ご本人の心臓内幹細胞を培養し冠動脈内に移植することで、7 人全員の安全性と有効性に関する第 1 相臨床試験を実施してきました。

#### 4. 心臓内幹細胞

心臓内幹細胞は、出生直後の乳児期において、最もその存在数が多く、年齢とともに減少していくといわれています(図3)。普段は活動することなく眠っていて、自ら心筋細胞を再生することはありません。しかし、心臓の中から体外に取り出して、血清を用いた細胞培養という操作により、その数を増やすことが可能で、また薬剤を加える事で、心臓、血管、骨、軟骨、脂肪を形成する細胞に変化(=分化)させることができます。さらに、体外で培養した心臓幹細胞を心臓に移植することで、移植された心臓内に新たな心筋細胞を作り出すことができます。

この心筋細胞に分化できる性質を用いて、通常では治らない心臓の病気の治療に応用できることが様々な研究成果から報告されています。これまで培養や細胞移植により、治療を受けた人に大きな合併症が発生した報告はありません。

#### 5. 心臓内幹細胞を用いた新たな自家細胞治療法

小児の心臓内幹細胞の特徴として、成人に比べ、幹細胞の絶対存在数が多いことと、幹細胞自身の増える能力(自己複製能)が極めて高いことがあげられます。また、移植する細胞数は体重当たりで補正しますので、体の小さい小児症例に移植するために必要とする細胞数まで体外で培養する時間は2週間以内と非常に短いことです。

本臨床試験で計画された治療実施方法は、以下のように大きく2つに分けることができます。

- ① 標準治療である段階的心臓手術時に、心臓組織の一部(100-250mg)を採取します。
- ② 体外で患者体重あたり30万個/kgまで増やし、冠動脈カテーテル用いて、冠動脈内に注入することで移植します(図4)。

#### 6. 適格基準と臨床試験のスケジュール

症例登録時において年齢が0歳以上20歳以下の心不全(心駆出率が70%以下)を有する機能的単心室症の患者さんのうち、第2期または第3期手術適応例で、試験参加について文書による説明がなされ、文書同意の得られた患者さんを対象とします。標準治療である外科手術や自己幹細胞の培養期間を除き、自家細胞移植に要する実質的な入院期間は約1週間となります。細胞治療の3ヵ月後と1年後には効果判定のため、約1週間の検査入院を必要とします(図5)。

#### 7. 臨床試験デザインと有効性評価

すでに実施した第1相臨床試験の成果から、冠動脈内に自分の心臓内幹細胞を注入する移植法の安全性が確認されました。第2相臨床試験においては34人の患者さんを対象に、移植する17人と移植しない17人にランダムに振り分けて有効性について検証します。最初の振り分けで、細胞移植しない群となった場合でも、希望があれば同意の上で3か月の心臓検査後に自分の幹細胞を移植いたします(図6)。

主要エンドポイントを細胞治療による心駆出率の改善とし、副次エンドポイントを臨床症状やその他の心機能評価法による改善として細胞治療法の有効性を検証します。