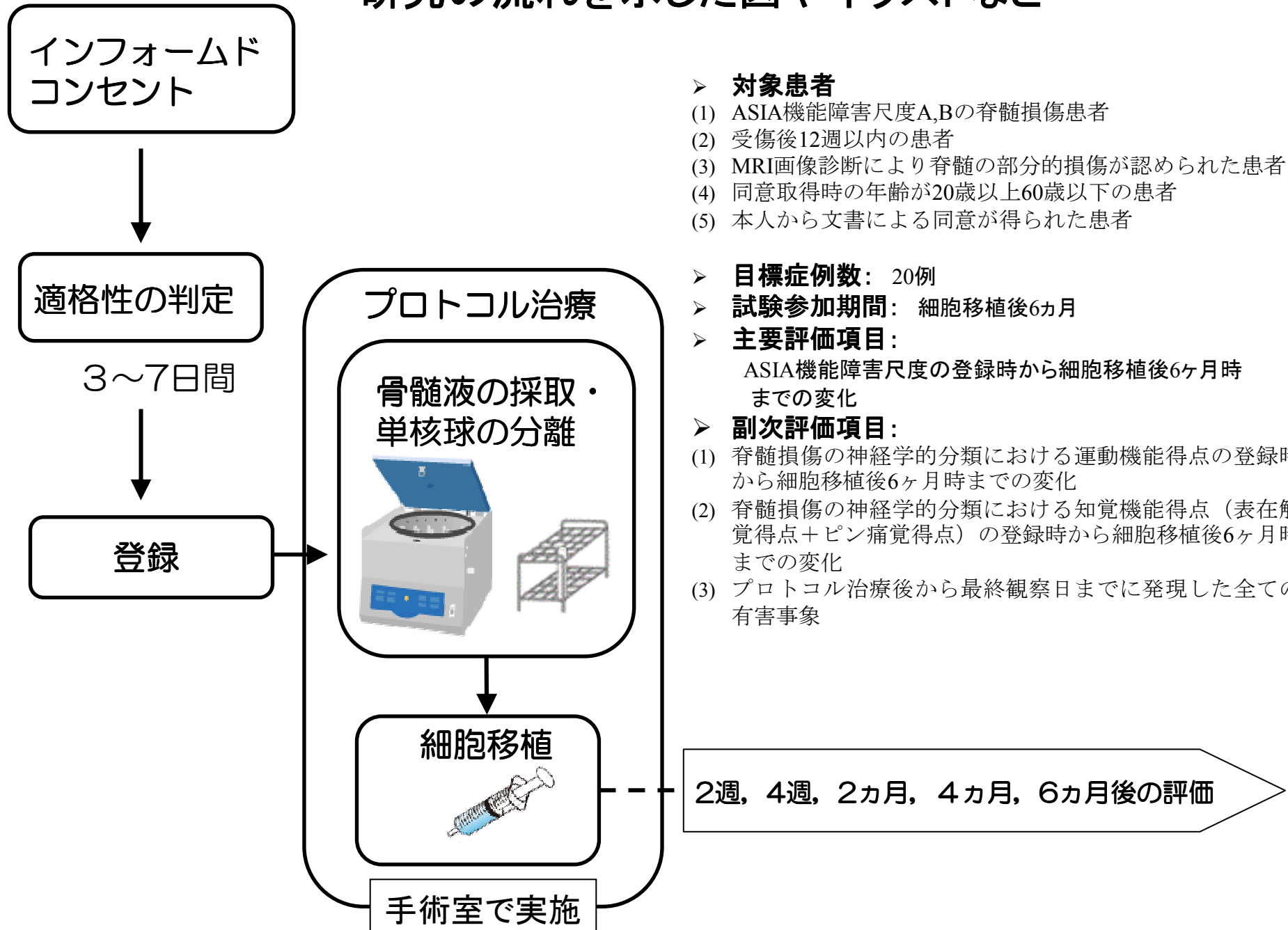


ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷（ASIA機能障害尺度A, B）に対する第Ⅱ相試験
新規申請年月日	平成 25 年 11 月 11 日
実施施設及び 研究責任者	田附興風会医学研究所北野病院 鈴木 義久
対象疾患	脊髄損傷
ヒト幹細胞の種類	自家骨髄単核球細胞
実施期間及び 対象症例数	厚生労働大臣意見発出日から 2年6ヶ月 平成 年 月 日 まで 20 症例 （被験者群 症例 対照群 症例）
治療研究の概要	<p>受傷後12週以内の脊髄損傷患者（ASIA機能障害尺度A, B）を対象にした自家骨髄単核球移植による脊髄再生治療の臨床的有効性及び安全性を評価する。第Ⅱ相、単群の試験である。骨髄単核球の単離、洗浄、調整は手術室内のクリーンベンチで行う。骨髄単核球の投与は通常の腰椎穿刺の手技を用いて髄液腔に注入する。</p>
その他（外国での状況等）	<p>ヒトに対して骨髄由来細胞等を脊髄損傷部位へ移植し機能回復を得たとする報告がある。平成22年には米国でES細胞を用いた臨床試験が4例に対して実施され、重大な有害事象はみられていない。</p> <p>本研究グループによる急性期脊髄損傷に対する培養自家骨髄間質細胞移植による脊髄再生治療の検討は平成17年より実施され、平成22年6月までに5例に実施され、細胞移植に伴う有害事象は観察されていない。今回、骨髄間質細胞投与の有効性を確認するため、症例数を増やした臨床試験を行う。</p>
新規性	自家骨髄単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第Ⅱ相試験であるところ。

# 研究の流れを示した図やイラストなど



## 対象患者

- (1) ASIA機能障害尺度A,Bの脊髄損傷患者
- (2) 受傷後12週以内の患者
- (3) MRI画像診断により脊髄の部分的損傷が認められた患者
- (4) 同意取得時の年齢が20歳以上60歳以下の患者
- (5) 本人から文書による同意が得られた患者

## 目標症例数: 20例

試験参加期間: 細胞移植後6カ月

## 主要評価項目:

ASIA機能障害尺度の登録時から細胞移植後6ヶ月時までの変化


## 副次評価項目:

- (1) 脊髄損傷の神経学的分類における運動機能得点の登録時から細胞移植後6ヶ月時までの変化
- (2) 脊髄損傷の神経学的分類における知覚機能得点（表在触覚得点+ピン痛覚得点）の登録時から細胞移植後6ヶ月時までの変化
- (3) プロトコル治療後から最終観察日までに発現した全ての有害事象

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成25年11月11日

厚生労働大臣殿



研究機関	所在地	大阪市北区扇町2丁目4番20号	(郵便番号 〒530-8480)
	名称	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院	06-6312-1221 (電話番号) 06-6361-0588 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長・藤井信吾	

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
骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷 (ASIA 機能障害尺度 A, B)に対する第II相 試験	形成外科・部長・鈴木義久

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷(ASIA機能障害尺度 A,B)に対する第II相試験	
研究機関		
名称	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院	
所在地	〒530-8480 大阪府大阪市北区扇町2丁目4番20号	
電話番号	06-6312-1221	
FAX番号	06-6361-0588	
研究機関の長		
氏名	藤井 信吾	
役職	病院長	
研究責任者		
氏名	鈴木 義久	
役職	形成外科 部長	
最終学歴	昭和61年3月 京都大学医学部卒業	
専攻科目	形成外科学 再建外科学 神経再生医療 医療用人工材料	
その他の研究者	別紙1 参照	
臨床研究の目的・意義	【目的】脊髄損傷患者(ASIA機能障害尺度 A,B)を対象にした自家骨髄単核球移植による脊髄再生治療の臨床的有効性及び安全性を評価する。 【意義】脊髄損傷では損傷脊髄のたとえわずかな回復であっても、患者の機能予後には大きな改善をもたらす。治療法の開発は患者の福音となり、更には家族、医療者の負担を軽減し、医療資源や国民の医療費負担の軽減に繋がる。	
臨床研究の対象疾患		
名称	脊髄損傷 受傷後12週以内の脊髄損傷(ASIA機能障害尺度A、B)	
選定理由	別添資料1. 1.参照。	
被験者等の選定基準	ASIA機能障害尺度A,Bの受傷後12週以内の脊髄損傷患者、MRI画像診断により脊髄の部分的損傷が認められた患者で同意が得られていること。ただし、脊髄の完全離断、離断に近い状態、脊髄ショックがある、中心性脊髄損傷の患者、SOFASコアで3点以上の臓器障害を有する患者、感染症が否定できない患者などは、除外する。別添資料1. 2.参照。	

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	自家骨髄単核球細胞
採取、調製、移植又は投与の方法	局所麻酔を行い骨髄液採取を採取する。手術室内のクリーンベンチで骨髄液から骨髄単核球を単離、洗浄、調整を行い、細胞を2～4mL生理食塩水に浮遊させ、腰椎穿刺の手技を用いて髄液腔に注入する。
安全性についての評価	イヌ後肢麻痺に対して骨髄単核移植を行い、15/16例で運動機能が改善した。Kumarらは297名の脊髄損傷患者に対して骨髄単核球移植を行い、軽い可逆的な異常以外に有害反応は報告されなかった。研究者らも培養骨髄間質細胞を5例、骨髄単核球移植を10例に移植を行い、全症例において移植による有害事象はなく、安全であることが確認された。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	別添資料1 . 3.参照。
臨床研究の実施計画	脊髄損傷患者に対し、インフォームドコンセントを行い、同意の得られた患者の適格性を判断する。適格と判断された患者の登録を行い、2週間以内にプロトコル治療を実施する。骨髄単核球移植後、2週、4週、2ヵ月、4ヵ月、6ヵ月後にASIA機能障害尺度、運動機能得点、知覚機能得点および発生する有害事象の評価を行う。
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	研究者等は、被験者が本臨床試験に参加する前に、被験者に対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し、本臨床試験の参加について自由意思による同意を被験者から文書により得るものとする。
説明事項 (被験者の受ける利益と不利益を含む。)	研究の目的、意義及び方法、研究機関名並びに研究責任者及び総括責任者の氏名、予期される効果及び危険 他の治療法の有無、内容、他の治療法との比較並びに当該治療法により 予期される効果及び危険、予期されない危険が生じる可能性があることなど。別紙6：説明文書参照
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	
代諾者の選定方針	
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	詳細は、別添資料1 . 4.参照。

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究終了後の追跡調査の方法	本臨床研究終了から1年間は定期的に診察を行い、プロトコル治療の安全性及び有効性に係る情報を収集する。
<b>臨床研究に伴う補償</b>	
補償の有無	有 <span style="margin-left: 100px;"><input checked="" type="radio"/> 無</span> 別紙7:試験実施計画書19.3参照
補償が有る場合、その内容	
<b>個人情報保護の方法</b>	
連結可能匿名化の方法	連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それを用いる。研究機関外の者が、被験者を特定できる情報(氏名・住所・電話番号など)は記載しない。
その他	①当該研究に係る研究資金の調達方法 公的競争資金等を充てる。 ②多施設共同臨床試験の可能性について 北野病院を中心とした他の施設の参加を検討している。 その連携や有害事象の対応について別添資料に記載する。

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「別紙〇参照」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: 試験実施計画書.....別紙7
- その他(資料内容: 別添資料1 )
- その他(資料内容: )

## 別添資料 1

### 1. 臨床研究の対象疾患 選定理由

ASIA 分類 A 及び B の患者は最終的に重度の麻痺が残ることが多い。これらの患者の麻痺を少しでも軽減させることが研究の最終目標である。既に実施した 10 例の臨床試験では受傷後 1 年までの患者を対象とした。しかし筋肉が萎縮してからでは神経の再生が機能回復に結びつかないことが判明し、今回申請の試験では筋肉の萎縮が進行する前の 12 週間以内の患者を対象とした。

### 2. 被験者等の選定基準

#### 【選択基準】

- (1) ASIA 機能障害尺度 A,B の脊髄損傷患者
- (2) 受傷後 12 週以内の患者
- (3) MRI 画像診断により脊髄の部分的損傷が認められた患者
- (4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 60 歳以下の患者
- (5) 本人から文書による同意が得られた患者

#### 【除外基準】

- (1) MRI 診断で脊髄の完全離断、離断に近い状態と認められた患者
- (2) 脊髄ショックがある患者
- (3) 中心性脊髄損傷の患者
- (4) SOFA スコアで 3 点以上の臓器障害を有する患者
- (5) B 型肝炎, C 型肝炎, ヒト免疫不全ウイルス感染症, 成人 T 細胞白血病, パルボウイルス B19 感染症が否定できない患者
- (6) 悪性腫瘍を合併する又は 5 年以内の既往を有する患者
- (7) 以下の疾患・障害を合併する患者
  - ▶ 骨髄増殖性疾患又は骨髄異形成症候群
  - ▶ コントロール不良な虚血性心疾患
  - ▶ 自己免疫疾患
  - ▶ 脊柱管狭窄症
  - ▶ 脊髄損傷に起因しない中枢神経障害による四肢運動麻痺
  - ▶ 肝機能障害
  - ▶ 腎機能障害
  - ▶ コントロール不良な精神障害
- (8) 他の臨床試験に参加中, 又は参加終了から 6 ヶ月以上経過していない患者
- (9) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者
- (10) その他, 研究者等が不相当と判断した患者

## 別添資料 1

### 3. 臨床研究の実施が可能であると判断した理由

実験動物を用いた近年の研究で骨髄由来細胞の中に多分化能を持つ細胞が存在することが明らかにされ、組織再生に対する骨髄由来細胞の重要性がクローズアップされている。脊髄損傷患者に対する骨髄由来単核球を用いた臨床試験は外国で実施され、移植による有害事象はないと報告されている。当院でも骨髄由来単核球を用いた臨床試験を10症例にし、移植による有害事象を認めず、また患者受け入れから細胞移植、そしてフォローアップを円滑に行える院内体制を確立することができた。

### 4. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法

#### 4.1 有害事象・重大な事態の評価・報告

##### 4.1.1 有害事象

有害事象の定義

有害事象 (AE: Adverse Event) とは、プロトコル治療を受けた被験者に生じたあらゆる好ましくない、意図しない徴候 (臨床検査値の異常を含む)、症状又は病気をいい、当該プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。

重篤な有害事象 (SAE: Serious Adverse Event) とは、有害事象のうち、以下のものをいう。

- 
- ① 死亡
  - ② 死亡につながるおそれのあるもの
  - ③ 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
  - ④ 障害
  - ⑤ 障害につながるおそれのあるもの
  - ⑥ その他、①～⑤に準じて重篤であるもの
  - ⑦ 後世代における先天性の疾病又は異常
- 

有害事象と判定した場合、その事象名、発現日、重篤度、重症度 (「4.1.4 有害事象の評価」参照)、転帰日、転帰を症例報告書の有害事象欄に記載する。なお、疾患名を記載する場合、その疾患に付随する症状は、有害事象として記載しない。

臨床試験中に観察された有害事象について、本細胞移植治療との因果関係の有無に係わらず、改善又は安定するまで (臨床検査値については、施設基準内又は投与直前に復するまで) 可能な限り観察を継続する。ただし、研究者等がプロトコル治療の影響は消失しており、被験者の安全性は十分確保され、それ以上の追跡調査は必要ないと判断した場合はこの限りではない。なお、器質的な障害 (脳梗塞・心筋梗塞など) で不可逆的な有害事象が認められた場合は、症状が安定又は固定するまで追跡調査を行う。



## 別添資料 1

### 4.1.2 臨床検査値の異常

臨床検査値については以下の手順に従い、有害事象の判定を行う。

- どの値が正常範囲外であるか。投与前値から著しく離れているかを特定する。
- その値が臨床的に問題となる変動か否かを判定する。
- 臨床的に問題となる異常変動であると判定された場合、有害事象として取り扱う。
- その事象のプロトコル治療との因果関係、重症度等を決定する。

### 4.1.3 有害事象のプロトコル治療との因果関係

有害事象のプロトコル治療との因果関係の判定は 2 段階とし、判定基準は以下を参考とする。

なし：有害事象の発現時期とプロトコル治療に時間的な相関関係が明らかでないか、プロトコル治療以外の要因によることが特定される場合。

あり：プロトコル治療と有害事象の発現に時間的な相関関係があり、プロトコル治療以外の要因（原疾患、合併症、併用薬等）が推測し難いもの、以上の場合（薬理作用等の情報から因果関係が推測される場合等）。

更に、以下項目別に原因を特定する。

- ① 骨髄液採取
- ② 移植手技
- ③ 移植骨髄由来単核球細胞
- ④ その他

### 4.1.4 有害事象の評価

プロトコル期間中に観察された有害事象は、「11.2 スケジュール」で定めたスケジュールに基づき評価する。症例報告書には、各有害事象の重篤度（重篤である、重篤でない：「0 有害事象の定義」参照）、最大重症度を記載する。

重症度は、以下の基準に基づいて判定する。

軽 度：被験者の現状の活動に支障をきたさない程度のものである。

中等度：被験者の現状の活動に支障をきたす程度のものである。

重 度：被験者の現状の活動を完全に妨げ、臨床試験の中止を考慮すべきものである。

### 4.1.5 有害事象の転帰

有害事象の転帰について、以下の基準で分類する。

消 失：症状が治療開始前のレベルにもどること

軽 快：発現時と比して症状が軽快傾向であること

不 変：発現時の症状が継続していること

悪 化：発現時と比して症状が悪化傾向であること

後遺症：急性期症状が治癒した後も機能障害などの症状が残ること

死 亡

### 4.1.6 有害事象の報告と対応

#### (1) 報告義務のある有害事象

報告義務のある有害事象は、「0 有害事象の定義」で規定した「重篤な有害事象」と

## 別添資料 1

する。

### (2) 報告手順

各施設の研究者等は、一次報告（72 時間以内）、二次報告（7 日以内）、詳細調査報告、最終報告を行う。手順の詳細については、「4.4 重篤な有害事象発現時の報告・対応マニュアル」参照。

## 別添資料 1

### 4.2 対応手順

研究責任者及び独立データモニタリング委員は、一次報告後の対応、二次報告後の対応、独立データモニタリング委員会による評価・勧告、対策の決定、最終報告後の対応を行う。手順の詳細については、「4.4 重篤な有害事象発現時の報告・対応マニュアル」及び以下の図 1 を参照のこと。

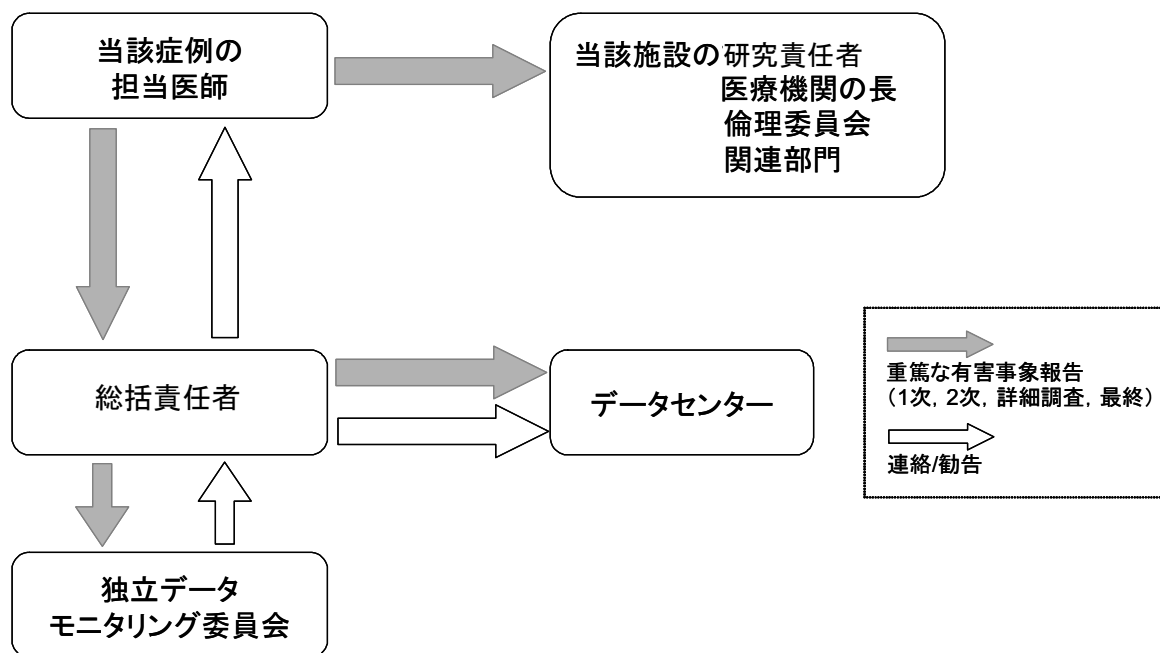


図 1 重篤な有害事象発現時の報告・対応フローチャート

### 4.3 独立データモニタリング委員会

#### 4.3.1 独立データモニタリング委員会による審議

独立データモニタリング委員会は、本臨床試験に関連する分野である救急医学、神経内科学、血液内科学の専門家かつ本臨床試験の実施に直接関与しない委員より構成される。

独立データモニタリング委員会は、下記項目について研究責任者からの依頼があった場合、もしくは自らが必要と判断した場合、臨時で審議を行うことができる。委員会の審議形式については、審議内容の重要度に応じて委員会の招集、稟議、電話・メール等による意見の聴取など委員長が決定する。

- (1) 本臨床試験期間中に細胞移植以降に発現した重篤な有害事象のうち、審議が必要と判断したとき（「4.1.4 有害事象の評価」も参照）
- (2) 類似治療、その他の研究報告等からの新たな重大情報報告があったとき

## 別添資料 1

- (3) その他、研究責任者、独立データモニタリング委員長が必要と判断したとき

### 4.3.2 独立データモニタリング委員会の審議内容

独立データモニタリング委員会は以下の事項について審議を行う。

- (1) 臨床試験から得られた新たな重要な情報が、本臨床試験全体の継続等に与える影響
- (2) 類似治療、その他の研究報告等からの新たな重大情報が得られた場合、その情報が本臨床試験全体の継続等に与える影響
- (3) 臨床試験実施計画書の変更、又は倫理審査委員会による審査の必要性

### 4.3.3 独立データモニタリング委員会による勧告

勧告すべき事項が提案された場合、審議に参加した全委員の合意が得られたときには、その内容と理由を研究責任者へ勧告する。審議に参加した全委員の合意が得られないときには、多数派の意見と少数派の意見を併記した上で、委員長が委員会の意見をとりまとめ、勧告を行う。これらの検討結果は、研究機関の倫理委員会へ報告する。

勧告内容がプロトコルの改訂を含む場合は「20 プロトコルの改訂」を、試験の早期中止を含む場合は「21.2 試験の早期中止」を参照のこと。

## 4.4 重篤な有害事象発現時の報告・対応マニュアル

報告書の提出先と緊急時の連絡先を以下に示す。

報告書提出先
○総括責任者： ○所属する研究機関の長、研究責任者、倫理審査委員会・関連部門
緊急時の連絡先
○研究責任者：

### 4.4.1 報告手順

報告書の様式は特に指定しないが、外部へ提出する際には当該被験者の個人情報が含まれないよう細心の注意を払うこと。

① 一次報告（72時間以内）
重篤な有害事象が発現した場合、当該症例の担当医師は、被験薬との因果関係の有無に関わらず、発現を知った時点から <u>72時間以内</u> に総括責任者、所属する研究機関の長、研究責任者、倫理審査委員会及び関連部門に口頭又は電話で報告し、「重篤な有害事象に関する報告書（一次報告）」（様式は別添）にその時点までに把握できている情報を記載して、直接又はFAX又は電子メールで提出する。
② 二次報告（7日以内）
当該症例の担当医師は、重篤な有害事象の発現を知った時点から <u>7日以内</u> に「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」（様式は別添）を、総括責任者、所属する研究機関の長、

## 別添資料 1

研究責任者，倫理審査委員会及び関連部門に提出する。

### ③ 詳細調査報告

総括責任者，所属する研究機関の長，研究責任者，倫理審査委員会等から二次報告に含まれない詳細な情報の提供を要請された場合，当該症例の担当医師，データセンター及び関連部門は，指示に従って必要かつ十分な調査を行い報告する。

### ④ 最終報告

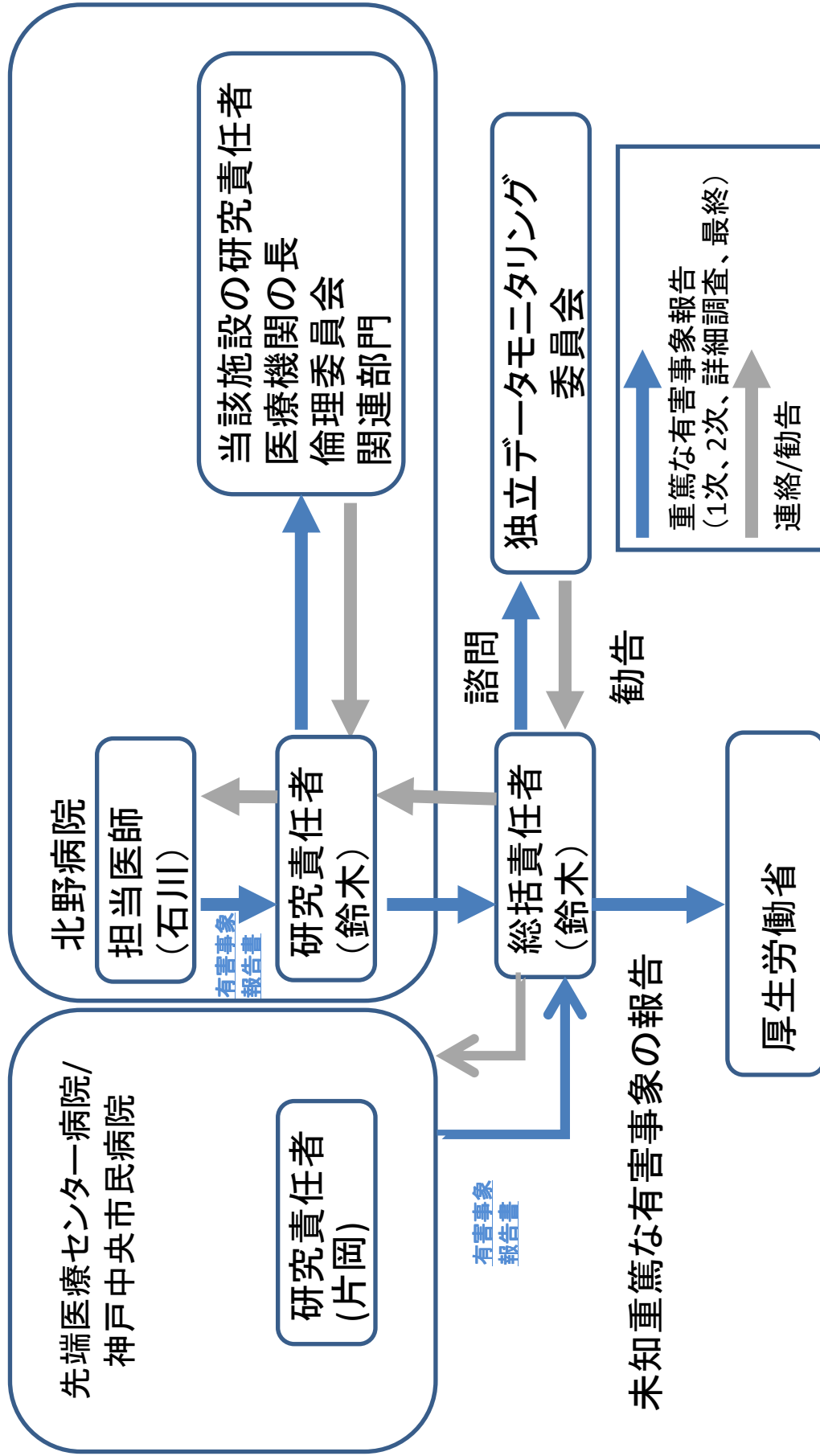
当該症例の担当医師は，重篤な有害事象の転帰が確定した後，二次報告後の経過及び転帰に関して「重篤な有害事象に関する報告書（最終報告）」を作成し，総括責任者，所属する研究機関の長，研究責任者に提出する。

## 別添資料 1

### 4.4.2 対応手順

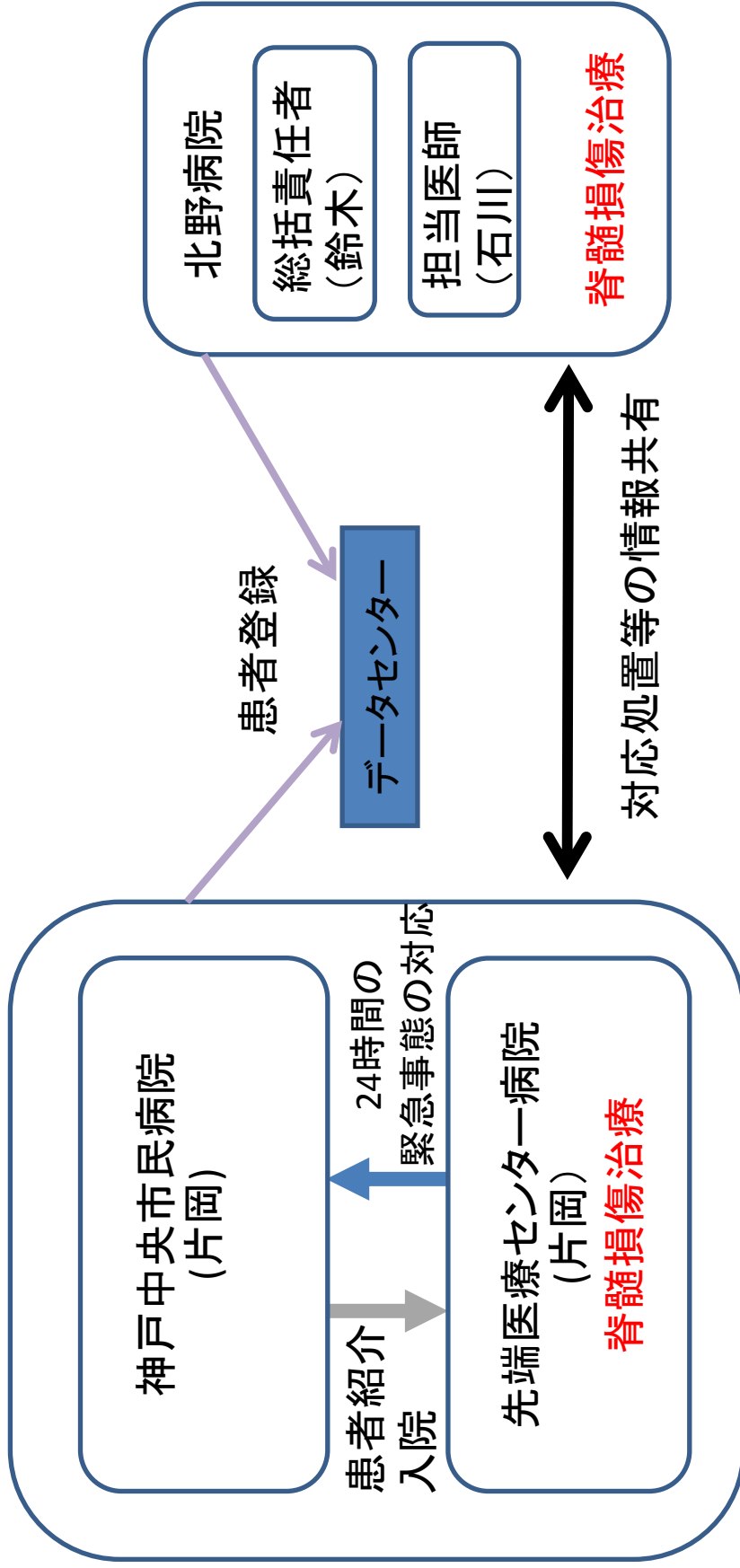
<b>① 一次報告後の対応</b>
一次報告を受けた総括責任者は、独立データモニタリング委員長と速やかに連絡を取り合い、登録中断を含む緊急対策の必要性を判断し、その方針を決定する。緊急対策を要する場合、参加する全研究機関及びデータセンターに緊急対策の内容とその理由を連絡する。
<b>② 二次報告後の対応</b>
二次報告を受けた総括責任者は、独立データモニタリング委員会及びデータセンターに、受領した「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」を送付する。また、総括責任者は、独立データモニタリング委員長にその評価を依頼する。独立データモニタリング委員長は、審議方法（委員会の招集、稟議、電話・メール等による意見の聴取など）を決定し、各独立データモニタリング委員と連絡を取る。
<b>③ 独立データモニタリング委員会による評価・勧告</b>
独立データモニタリング委員会は、受領した「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」の内容を検討し、追加の詳細情報が必要と判断した場合には、総括責任者に詳細調査の依頼を行う。総括責任者は、当該症例の担当医師、データセンター等に詳細な情報の提供を指示する。
独立データモニタリング委員会は、提供された全ての情報に基づき評価を行い、総括責任者に対策の必要性及びその内容について勧告する。勧告する際には、「重篤な有害事象に関する報告書（一次報告）」、「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」及び「詳細調査報告書」（書式は自由）の写しを添付する。
勧告内容としては、試験の継続、登録の中断・再開、試験の中止、プロトコルの変更、全参加施設への有害事象情報の提供、研究機関の倫理審査委員会による審査などが考えられる。
<b>④ 対策の決定</b>
総括責任者は、独立データモニタリング委員会からの勧告を踏まえて、対策の必要性及びその内容について決定を行う。総括責任者は、決定事項を当該症例の担当医師に連絡し、当該症例の担当医師は所属する研究機関の長、研究責任者、倫理審査委員会に連絡する。なお、研究責任者の判断により、所属する研究機関の長、倫理審査委員会への報告は、定期報告としてもよい。
<b>⑤ 最終報告後の対応</b>
最終報告を受けた総括責任者は、独立データモニタリング委員会、データセンターに最終報告書を送付する。
また、最終報告の内容により改めて評価を要すると総括責任者が判断した場合は、独立データモニタリング委員会に評価を依頼する。

# 重大な事態が起きた場合の連携の仕方



# 多施設共同の連携図(将来)

先進医療での実施を目指す





## 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. この臨床試験の必要性

#### 1) 脊髄損傷について

脊髄(せきずい)は、脳と体の他の部分の情報を伝達する主要経路で長いチューブ状の構造をしており、脳の基底部分から下方へ伸びています。脊髄は背骨(椎骨)に守られており、椎骨は軟骨でできた椎間板に分離され衝撃を和らげています。脊髄の長軸方向に沿って31対の脊髄神経が椎骨の間のすき間から出て、全身の神経とつながっています。そして、同様の機能をもつ神経経路はグループ化されており、情報を筋肉に伝えて運動を起こさせる運動神経グループと、感覚情報を脳へ伝える感覚神経グループに分かれます。

このような重要な機能を担う脊髄が事故等の外的要因で断裂、鈍的損傷、圧迫(骨折、骨の腫れ、出血などによる)が起こることがあり、これを脊髄損傷といいます。脊髄が損傷すると常に損傷部位より下方の神経機能に影響が現れます。たとえば背中の真ん中の脊髄が重く損傷すると腕は正常に動きますが脚が麻痺します。このように、侵された領域の感覚と筋肉の運動機能が失われます。そして、一度失われた感覚機能と運動機能の回復は困難であるとされています。

#### 2) これまでの治療法

受傷直後の処置として外傷周辺部の腫れを抑えるためメチルプレドニゾンなどのコルチコステロイドを注射する場合があります。また、脊椎骨折等がある場合は動かすと新たな損傷を招くため、脊椎を固定し脊髄周辺にたまった血液や骨の断片を取り除きます。その他いくつかの処置が施行され症状が安定した後に、筋肉の機能維持等のためのリハビリテーション(理学療法・作業療法)が開始されます。しかし、現時点で失われた機能を回復させる根本的な治療法はありません。国内では大阪大学医学部附属病院で、慢性期の脊髄損傷に対して患者さんの嗅粘膜細胞の移植による損傷脊髄の再生治療が実施されており先進医療に認められています。

#### 3) 新しい治療法

脊髄損傷に対する新しい治療法として、「骨髄由来単核球細胞を用いた治療」を検討しています。

単核球細胞を用いた治療法は、下肢の閉塞性動脈硬化症という血管が詰まってしまふ病気に対して、いくつかの医療機関で既に施行されています。これは、詰まった血管の周辺血管を新生し血流を回復させる治療法です。他に、研究段階ではありますが、単核球細胞を用いた脳梗塞に対する治療も検討されています。これ

は、脳梗塞部位の周辺の血流を回復させ、神経再生を促進させる等の効果を期待して実施されています。

これまでのラットやマウスを用いた動物実験で、単核球細胞を注入することで脊髄損傷による運動機能麻痺の改善が確認されています。

以上のことから、骨髄由来単核球を用いた治療法は、脊髄損傷に対しても有効な治療法になる可能性があります。公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院では平成 24 年より平成 25 年まで「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第 I-II 相試験」を 10 例の患者さんに実施し、細胞移植治療が原因と思われる副作用（有害事象）は認められませんでした。

## 2. この臨床試験の目的

この臨床試験では受傷後 12 週以内の脊髄損症患者さんを対象に、ご自身の骨髄単核球移植による脊髄再生治療の安全性と有効性を調べます。

## 3. この臨床試験の方法

### 1) 対象となる患者さん

以下(1)から(4)の全てにあてはまる方が対象となります。

- (1)脊髄損傷の程度が ASIA 機能障害尺度（麻痺の程度で分類する基準）の A,B
- (2)受傷後 12 週間以内
- (3)部分的な脊髄損傷
- (4)臨床試験での評価が可能な状態である
- (5)同意取得時の年齢が 20 歳以上 60 歳以下
- (6)本人から文書による同意が得られている

ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象とはなりません。これ以外にも、担当医師が参加できないと判断することがあります。

- (1)脊髄が完全に離断している
- (2)脊髄ショックがある患者
- (3)神経の中心部のみの脊髄損傷
- (4)重い臓器障害がある
- (5)B 型肝炎, C 型肝炎, ヒト免疫不全ウイルス感染症, 成人 T 細胞白血病, パルボウイルス B19 感染症が否定できない
- (6)がん（血液がん・固形がん）と診断された, または過去にがん完治と診断されてから無再発期間が 5 年以上経過していない
- (7)骨髄系の疾患, 重い心臓病, 自己免疫疾患, 脊髄損傷を原因としない中枢神経障害による四肢運動麻痺, 肝機能障害, 腎機能障害, 重い精神障害を有する

- (7)他の臨床研究に参加中、又は参加終了から6ヵ月以上経過していない
- (8)妊婦又は妊娠している可能性のある

## 2) 治療方法

この臨床試験で計画された治療（以下「プロトコル治療」とします）の実施方法は、1) 骨髄液の採取／単核球細胞を分離する処置と、2) 単核球細胞を注入する処置の2つに大きく分けることができます。

### (1) 骨髄液の採取／単核球細胞を分離する処置

局所麻酔を行なった後に、腰の骨(腸骨)に専用の針を刺して注射器を使って骨髄液を採取します。左右各数箇所から、骨髄穿刺針と吸引用注射器を用いて1回に10mL程度を採取し、最終的に100～120mL程度を採取します。その後、手術室で単核球細胞を分離します。この方法は、一般的に実施される骨髄移植時の方法と同様です。

- (2) 分離した単核球細胞を専用の液体と混ぜて、腰の部分の背骨のすき間に専用の針を刺して脳脊髄液の中に注射器を使って注入します。細胞移植時に吸引した約2mLの脳脊髄液は、生物学的・免疫学的に調べるため廃棄せずに凍結保存をさせていただきたいと思います。今後の医学の発展にとって、これらの調査は非常に重要なものとなりますので、ご協力いただけますようお願いいたします。ただし、患者さんの遺伝子解析は行いません。また、上記の生物学的・免疫学的検討が終了すれば、保存された脳脊髄液を破棄致します。脳脊髄液の保存に同意されるかどうかはあなたの自由です。脳脊髄液の保存にいったん同意していただいた後に、同意を撤回することもできますし、その場合は保存された脳脊髄液を破棄致します。脳脊髄液の保存に同意いただけなかった場合でも、患者さんに何の不利益も生じませんし、同じように治療を受けることができます。