

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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	腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症、腰椎不安定症
選定理由	腰椎椎間板変性疾患のうち、その病態を治療するために椎間板組織を摘出する手技を含む術式が選定の条件となる。摘出し廃棄していた椎間板組織を当該、隣接、その他の椎間板の変性進行抑制に用いることを想定し選択した。
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	骨髄間葉系幹細胞
由来	<input type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input type="radio"/> 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は 投与の方法	別紙4参照
調製(加工)行程	別紙5参照 <input type="radio"/> 有・無
非自己由来材料使用	<input type="radio"/> 有・ <input type="radio"/> 無 動物種()
複数機関での実施	<input type="radio"/> 有・ <input type="radio"/> 無
他の医療機関への授与・販売	<input type="radio"/> 有・ <input type="radio"/> 無
安全性についての評価	骨髄間葉系幹細胞との細胞間接着を伴う共培養で活性化された髄核細胞に感染なし、染色体異常なし、免疫不全マウスへの活性化髄核の移植後の腫瘍化なし
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	別紙6参照

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施計画	別紙7参照
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	別紙8参照
説明事項	別紙9参照 15項目を含む
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	より若年例の腰椎椎間板変性症例が活性化髄核再挿入術に適しておりこのため15歳から19歳の未成年例も含まれる。
代諾者の選定方針	原則的に両親を代諾者とするが、不都合な場合には成年兄弟も可能とする。
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	別紙10参照
臨床研究終了後の追跡調査の	2015年までは本臨床研究責任者が実施する。2016年以降は整形外科領域

臨床研究の目的・意義

研究の目的：本研究の目的は腰椎椎間板ヘルニアなどの腰椎椎間板変性疾患を持つ患者を対象に、自家骨髄間葉系幹細胞によって活性化された自家髄核細胞を変性進行が予測される当該椎間板、隣接椎間板やその他の椎間板内へ移植し、その椎間板変性過程を抑制、あるいは椎間板の再生を試み、画像上、臨床上の有効性を評価することである。

研究の意義：椎間板組織の変性は非可逆的過程であり、通常に加齢変化以上にその変性進行が加速する際には病的状態として色々な症状が現れる。例えば、腰椎椎間板ヘルニア発症後やヘルニア腫瘍摘出術後に当該椎間板変性がさらに進行したり、腰椎椎間板変性疾患（たとえば腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症、腰椎不安定症）で当該椎間板に対する固定術後にその隣接する椎間板やその他の椎間板の変性が進行し、その結果、腰痛や腰部の giving way(不安定感)がしばしば出現する。投薬、理学療法などで症状が改善しない場合には新たな手術が追加され、その大多数例では変性が進行した椎間板部位を骨移植によってさらに固定する方法が選択される。しかし、脊椎には1) 体重の支持、2) 神経のコンテナ、3) 関節という重要な3つの機能があり、この固定術は関節機構を損ない、脊椎の機能全体に悪影響を及ぼす結果となる。

本研究の意義は、椎間板組織の変性過程を時間的に遅延させる、あるいは再生の方向に向かわせることにより、脊椎の持つ関節機構を温存し、また体重の支持機構の破綻を抑制し、付随する色々な症状の出現を抑制することができることである。

被験者等の選定基準


下記の選定基準を全て満たす患者を対象とする。

- 1 年齢 15 歳から 30 歳 性別を問わない
- 2 上記対象疾患のうち以下の術式が適応される症例
顕微鏡下後方ヘルニア摘出術、内視鏡的後方ヘルニア摘出術、経皮的髄核摘出術、
腰椎椎体間固定術（前方固定術、後方進入後方除圧＋椎体間固定術）
- 3 上記対象疾患、適応術式の内、移植対象となる下記変性椎間板を有する例が適応となる。
すなわち、腰椎椎間板ヘルニア摘出術例で隣接はじめ他の椎間板に変性が進んでいる場合や、各種椎間板変性疾患で椎体間固定術を行った際に、その隣接椎間板はじめ他の椎間板が固定術を必要としないがすでに画像上の変性変化がある段階まで進行している場合である。画像上は MRI で Pfirrmann 分類（椎間板ヘルニア例以外で使用）で III、Mochida 分類（椎間板ヘルニア例で使用）で moderate の変性像を示す例。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成19年 5月 7日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号 (郵便番号 565-8565)
	名称	国立循環器病センター 06-6833-5012 (電話番号) 06-6833-9865 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	国立循環器病センター 総長 北村 惣一郎 

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
急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床応用に関する第I-II相臨床試験	国立循環器病センター・脳血管内科・部長 成冨 博章

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床応用に関する第 I-II 相臨床試験
申請受理年月日	平成 19 年 6 月 29 日
実施施設及び 総括責任者	実施施設：国立循環器病センター 総括責任者：成富 博章
対象疾患	心原性脳塞栓症
ヒト幹細胞の 種類	自己骨髄単核球細胞
実施期間及び 対象症例数	1 年間 12 症例
治療研究の概要	心原性脳塞栓症は多くの患者に恒久的かつ重篤な後遺症を残すことが特徴である。本臨床試験は脳梗塞発症 7-10 日後の重症心原性脳塞栓症患者に対し、自己骨髄細胞を採取し、骨髄単核球分画を精製後静脈内への投与を行い、その神経機能回復効果および安全性を明らかにすることを目的としている。
その他（外国での状況等）	神経幹細胞を用いた細胞治療は、国外でいくつか報告されている。米国ではブタ胎仔由来細胞等を用いた臨床試験が行われたが、有効性は殆ど示されなかった。韓国および札幌医科大学では、骨髄単核球細胞の静脈内投与による脳梗塞治療が報告されている。また、欧州では骨髄単核球細胞を用いた急性期虚血性心疾患に対する臨床試験が複数行われている。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床応用に関する第Ⅰ-Ⅱ相臨床試験
研究機関	
名称	国立循環器病センター
所在地	〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号
電話番号	06-6833-5012
FAX番号	06-6833-9865
研究機関の長	
役職	総長
氏名	北村 惣一郎 印
研究責任者	
所属	国立循環器病センター脳血管内科
役職	部長
氏名	成富 博章 印
連絡先 Tel/Fax	Tel: 06-6833-5012 / Fax: 06-6835-5137
E-mail	hnaritom@hsp.nvvc.go.jp
最終学歴	昭和43年3月慶応義塾大学
専攻科目	医学部
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	独立行政法人産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 組織・再生工学研究グループ
所在地	〒661-0974 兵庫県尼崎市若王寺3-11-46
電話番号	06-6494-7807
FAX番号	06-6494-7861
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	組織・再生工学研究グループ グループ長
氏名	大串 始
臨床研究の目的・意義	近年、従来の治療法では対処できなかった難治性の虚血性心疾患や末梢動脈閉塞症に対し、再生医療学的手法を用いた新たな治療法の臨床応用が開始

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>され、その臨床効果が示唆されている。特に、自己骨髄単核球を投与する様々な臨床試験で、有効性が示されるとともに、現在までのところ重篤な有害事象は報告されていない。また、脳梗塞モデルを使った検討では、骨髄単核球等を用いた梗塞後の静脈投与により、①脳梗塞により傷害された神経機能の改善効果、②脳梗塞容量の減少効果、③血管および神経再生の促進効果、等が多数の施設より示されている。本臨床試験は、心原性脳塞栓症患者に対し、自己骨髄単核球細胞の静脈内投与を行い、その安全性と神経機能の回復効果を評価することを目的としている。本治療法が確立されれば、現状で有効的な治療法がない心原性脳塞栓症において、骨髄単核球移植を受けることにより、神経機能回復が見込まれ、患者が受ける恩恵は大きなものとなる。さらに、神経機能再生には障害部位における自己組織修復機能の活性化が極めて重要であることが明らかになりつつあり、本研究は脳分野における再生医療の発展に関しても、非常に大きな意義を有している。</p>				
<p>臨床研究の対象疾患</p>	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">名称</td> <td>心原性脳塞栓症</td> </tr> <tr> <td>選定理由</td> <td> <p>心原性脳塞栓症は、心疾患に起因する塞栓による急性虚血性脳疾患である。本疾患は全脳梗塞中20%程度を占めるが、他の脳梗塞型に比べ、発症が急激で、かつ高い頻度で重篤な後遺症を残すことが特徴である。3000症例以上の患者の解析においても、退院時の40%以上が要介助であり、入院中死亡が18.6%であった。本疾患に対する有効な治療としては、発症3時間以内の血栓溶解療法のみであり、それに変わる治療法は確立していない。しかも、時間的制約やその他の理由により、血栓溶解療法の適応となる症例は少なく、多くの患者において恒久的かつ重篤な後遺症が残る。これらの状況を鑑み、血栓溶解療法に変わる新たな治療法を開発することは喫緊の社会的課題であり、上記の疾患を選定した。</p> </td> </tr> </table>	名称	心原性脳塞栓症	選定理由	<p>心原性脳塞栓症は、心疾患に起因する塞栓による急性虚血性脳疾患である。本疾患は全脳梗塞中20%程度を占めるが、他の脳梗塞型に比べ、発症が急激で、かつ高い頻度で重篤な後遺症を残すことが特徴である。3000症例以上の患者の解析においても、退院時の40%以上が要介助であり、入院中死亡が18.6%であった。本疾患に対する有効な治療としては、発症3時間以内の血栓溶解療法のみであり、それに変わる治療法は確立していない。しかも、時間的制約やその他の理由により、血栓溶解療法の適応となる症例は少なく、多くの患者において恒久的かつ重篤な後遺症が残る。これらの状況を鑑み、血栓溶解療法に変わる新たな治療法を開発することは喫緊の社会的課題であり、上記の疾患を選定した。</p>
名称	心原性脳塞栓症				
選定理由	<p>心原性脳塞栓症は、心疾患に起因する塞栓による急性虚血性脳疾患である。本疾患は全脳梗塞中20%程度を占めるが、他の脳梗塞型に比べ、発症が急激で、かつ高い頻度で重篤な後遺症を残すことが特徴である。3000症例以上の患者の解析においても、退院時の40%以上が要介助であり、入院中死亡が18.6%であった。本疾患に対する有効な治療としては、発症3時間以内の血栓溶解療法のみであり、それに変わる治療法は確立していない。しかも、時間的制約やその他の理由により、血栓溶解療法の適応となる症例は少なく、多くの患者において恒久的かつ重篤な後遺症が残る。これらの状況を鑑み、血栓溶解療法に変わる新たな治療法を開発することは喫緊の社会的課題であり、上記の疾患を選定した。</p>				
<p>被験者の選定基準</p>	<p><選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> ①心原性脳塞栓症と診断されている。 ②年齢が20歳以上75歳以下である。 ③発症後7日目の時点でNIHSSが10点以上である。 ④来院時に比し、発症7日後のNIHSS改善度が5点以下である。 ⑤発症後10日以内に骨髄単核球細胞採取が可能である。 ⑥本人または代諾者から文書による同意が得られている <p><除外規準></p> <ol style="list-style-type: none"> ①CTにて脳内出血、くも膜下出血あるいは神経症状の悪化を伴う出血性梗塞が認められる。 ②開頭減圧術を予定している。 ③急性心筋梗塞を併発している。 ④出血性素因あるいは血液凝固異常を合併している。 ⑤血小板減少症を有する。(発症後の検査で血小板数≤ 10万/mm³) ⑥腎機能障害を合併している。(発症後の検査で血清クレアチニン≥ 2.0mg/dl) ⑦治療を要する悪性腫瘍を有する。 i 腹部CT検査、ii 胸部X検査、iii 便潜血検査、iv 腫瘍マーカー(GEA、Ca19-9)検査を行う。 ⑧コントロールされていない糖尿病性増殖性網膜症がある。 ⑨感染性心内膜炎が疑われる。 ⑩他の臨床試験に参加している。 ⑪担当医師の判断により、当試験への参入が不適切と考えられる。 ⑫独立症例検討委員会で不適切な症例であると判断された。 				

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

被験者の選定基準	<p>目標症例数は、骨髄採取量25ml(低用量群)および、骨髄採取量50ml(高用量群)の各6症例で合計12症例、実施期間は承認後3年間とする。</p> <p>[附録]脳梗塞患者を心原性脳梗塞症と診断する方法</p> <p>心原性脳塞栓症の診断基準</p> <p>A. 必須項目:塞栓源となる心疾患の検出</p> <p>機械弁、心房細動を伴う僧帽弁狭窄、心房細動(lone Af以外)、左心耳血栓、洞不全症候群、心筋梗塞、左室血栓、拡張型心筋症、左室壁運動の部分的消失、僧帽弁逸脱、僧帽弁輪石灰化、心房細動を伴わない僧帽弁狭窄、左房内乱流(smoke)、心房中隔瘤、卵円孔開存、心房粗動、lone Af、生体弁、鬱血性心不全、左室壁運動の部分的低下</p> <p>B. 二次項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 神経症候の突発完成 2. 多臓器への塞栓(既往、併発) 3. 特徴的なCT・MRI所見 <ol style="list-style-type: none"> 1) 複数血管支配領域の大脳皮質または小脳梗塞 2) 出血性梗塞(早期、皮質部広汎、基底核部) 4. 特徴的な脳血管撮影所見 <ol style="list-style-type: none"> 1) 再開通現象(閉塞部位の末梢への移動、消失) 2) 栓子陰影 <p>C. 補助的項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 異なる血管領域のTIAの前駆 2. 特異な脳卒中症候群 <p style="margin-left: 20px;">global aphasia without hemiparesis, spectacular shrinking deficit, top of the basilar syndrome, isolated PCA syndrome</p> 3. CT・MRI所見 <ol style="list-style-type: none"> 1) 境界明瞭な皮質梗塞 2) 出血性梗塞(B3-2の特徴以外のもの) 4. 脳血管撮影所見 <ol style="list-style-type: none"> 1) アテローム硬化性血管病変の欠如 2) 遠位分枝閉塞 3) 梗塞巣の広がりを説明できる血管閉塞所見の欠如 <p>A+B2項目以上またはA+B1項目+C2項目以上を満たす場合を確定診断とする。</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	自己骨髄単核球細胞
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	<p>骨髄細胞保存液(RPMI1640 培地 100ml+ヘパリンナトリウム2000単位に混和する)を準備する。採取容器に骨髄細胞保存液:3mlおよびACD-A液:4ml(低用量群)又は骨髄細胞保存液:6mlおよびACD-A液:8ml(高用量群)を入れておく。吸引用注射器には骨髄細胞保存液を1mlずつ分注する。国立循環器病センター手術室において局所麻酔にて行い骨髄細胞を採取する(不穏、疼痛が強い場合は静脈麻酔を追加する)。患者の両側腸骨、左右各3-5箇所、合計6-10箇所より、骨髄穿刺針を用いて1回に数ml~十数ml吸引し低用量群では25ml、高用量群では50ml採取する。採取後、検体に識別コード及び登録番号を付し、3時間以内に主治医が産業技術総合研究所内セルプロセッシングセンターに搬送する。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>単核球分離操作は主治医の責任の下、産業技術総合研究所のスタッフと共に産業技術総合研究所内セルプロセッシングセンターで行う。4倍量のヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地を採取した骨髄に混和させ希釈する。遠心チューブにFicoll-Paque PREMIUMと希釈した骨髄が3:4の割合になるように加え、比重遠心法(400G、40分、室温)にて単核球を分離する。分離した単核球にヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地を加え、遠心(150G、10分、室温)、上清を除去し単核球の洗浄を行う。さらにヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地を加え、遠心(100G、10分、室温)、上清を除去する単核球の洗浄操作を2回繰り返す。得られた単核球細胞をヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地に懸濁し、一部を使用して細胞数測定をおこなう。懸濁した骨髄単核球細胞をチューブ等にて保存し、単離後3時間以内に国立循環器病センターへ搬送する。以上の操作により分離された骨髄単核球細胞は、国立循環器病センターSCU病棟にて末梢静脈より経静脈的に2ml/minの注入速度でシリンジポンプを用いて投与される。無菌性の担保のため、手術室で採取した骨髄細胞は主治医が滅菌チューブにて搬入し、開封及び細胞の処理はセルプロセッシングセンター内の安全キャビネット内で行う。また、処理された細胞は滅菌されたシリンジに詰めた状態で主治医が搬出する。搬出後の細胞は、国立循環器病センターSCU内で無菌的に静注される。</p>
調製(加工)行程	(有) 無
非自己由来材料使用	(有) 無 動物種 (ヒト)
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>担当医師は①細胞投与2時間後、24時間後、7日後、30日後に有害事象に関する全般的な評価(症例報告書参照)を行うとともに、②細胞投与24時間後、7日後、30日後における神経症状の悪化に関する評価(NIHSSおよびJSS)、③細胞投与24時間後、7日後における脳出血等に関する評価(Brain CT)、を行い症例報告書に記載する。</p> <p>有害事象が発生した時は、担当医師は速やかに研究責任者および独立症例検討委員会へ有害事象名、細胞移植日、発現日、処置、記載時の転記等に関して報告する。研究責任者は骨髄細胞採取あるいは細胞移植との因果関係に関して調査し、可能な限り回復まで追跡調査を行う。</p> <p>有効性と安全性に関して1例ごとに実施症例の報告を行うとともに、最初の2症例においては、細胞投与30日後の評価が終了してから次の症例のエントリーを開始する。低用量群6例の「症例報告書(投与7日後)」が回収された時点で中間解析を実施する。このときの中間解析では、骨髄採取に伴う循環動態の変動や骨髄単核球投与が主な原因であると判断された神経症状の悪化症例(採取前と比較して投与7日目のNIHSSが2点以上の悪化)に関する検討を行い、高用量群6例のプロトコル治療の継続の可否を決定する。</p> <p>骨髄細胞精製の各操作段階において、安全性検査を実施する。単核球分離のため骨髄採取に用いる容器・その他の機材は全て滅菌されたものを使用し、無菌操作を心がける。</p> <p>特に骨髄は滅菌処理が出来ないため、搬送に際し取り扱いに注意する。移植後に有害事象の発生が生じたときのために、骨髄採取及び単核球分離に使用する試薬類と分離した単核球細胞は、細菌・真菌検査を行う。非自己由来成分を含有する試薬は骨髄を希釈時に用いる血清アルブミン(ヒト)となる。ヘパリンおよびヒト血清アルブミンは日本薬局方のもを採用し安全性を確保する。使用する患者には有効性、安全性等の適切な説明を行い、理解を得る。ACD-A液も日本薬局方のもを使用する。液体培地(RPMI1640:GIBCOカタログ番号11835)はフィルター滅菌処理済のものを使用する。</p>
安全性についての評価	<p>比重遠心法で使用するFicoll(Ficoll-Paque PREMIUM: GE Healthcare) は、エンドトキシン検査がされているものを使用する。最終産物は、チューブ等に密閉し、</p>