

e) 患者細胞の受け入れに関してウイルス検査の必要性をコメントしていただきたい。また、ウイルス試験を実施しない場合、分離装置の汚染や、他の細胞への汚染のリスクについての見解如何。

f) インクルージョンクライテリア：

選択基準で、NIHSS スコアが 10 点以上というのは、比較的軽い。ある程度の重症度がないと、当該臨床研究を行う意義がない。また、効果判定も NIHSS スコアに関係するが、例えば失語症の有無すなわち病変の右左差で症状が違うため、症例をそろえないと判定は困難である。クライテリアに関し再検討すべきである。

g) 引用文献：引用文献のほとんどが心筋梗塞で、脳梗塞に関しては最後の 6 番の文献しかない。マウス、さらにサルを使った実験について申請書の中で触れているが、公刊論文にはなっていない。マウスやカニクイザルの詳細な結果を記載していただき、委員が納得できるような形で出していただきたい。また、カニクイザルの実験では、安全性は確認されているとのことだが、効果は顕著ではなかったのか。だとすると、どのような理由で効果が得られなかったのかを、臨床研究に移行する前に検討する項目ではないのか。

h) 対象年齢をもう少し絞れないか？

2) 第 2 回審議

① 開催日時： 平成 19 年 8 月 29 日（水）13:00～15:00

②議事概要

前回の審議における本審査委員会の意見に対し、国立循環器病センターから回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、第 2 回目の審議を行った。

申請者からの提出資料を基に、委員間で実施計画の新規性の有無について、ならびに倫理性および安全性等にかかる観点から妥当性についての審議を行った。

その結果、本実施計画は、培養した骨髄由来幹細胞の静脈内投与による脳梗塞治療研究は、我が国でも行われている。一方、当該臨床研究は精製した自己骨髄単核球分画を培養せずに投与するものであり、新規性があると認められた。

また、当該実施計画を概ね了承することとしたが、各委員からの意見については、事務局で整理の上、本審査委員会の意見として申請者に検討を依頼することとし、その結果を委員長が確認した後に、持ち回りにて審議を行うことと

し、平成 19 年 9 月 28 日了承した。

次回以降の科学技術部会に報告することとした。

(本審査委員会の意見)

a) 静注による細胞移植によって血管新生を促し、機能改善を目指す、ということであれば治療メカニズムとして根拠はあるのだろうが、申請の中で血管再生作用を介した『内因性の神経再生促進による』機能改善を目指すとある。これは根拠に乏しいと思われる。

b) 動物愛護、あるいは技術的な観点から霊長類の実験で多くのデータを得るのは現実的に困難である。ただしマウスでの実験結果を今研究の有効性の根拠とするならば、マウスと霊長類の脳の差異を明記した上で、霊長類では実験が難しいので、そのデータをたくさんは持っていないという内容を添えていただきたい。

c) 説明文書中に、『研究の目的』として『その有効性と安全性』とあるが、あくまで安全性評価が中心であることを明記すべきである。

d) 患者の立場に立った際、採取する骨髄液量で唐突に 2 つの群が明記してあり、とまどう可能性がある。デザインの全容や割付の方法（高用量群・低用量群の 2 群、及び historical control が存在するという事）を別途明記していただきたい。

e) 研究課題名において『第 I-II 相臨床試験』とあるが、治験と誤解される可能性が十分あり、単純に『臨床研究』とする方が望ましい。

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)

- ・ 共同研究機関の長を独立行政法人産業技術総合研究所理事長吉川弘之に変更した。
- ・ 研究課題名を「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臨床研究」と変更した。
- ・ 産総研での細胞採取・精製法、CPC のバリデーションマスタープラン、製品標準書、骨髄細胞の分離方法の SOP、施設の概要に相当するものを全て（産

総研での細胞精製)にまとめた。主治医の細胞処理に関する記述及び両施設間での責任分担に関する取り決めは、共同研究契約書及び共同研究実施契約書に付記した。

- ・ (クライテリアについて) 本臨床研究では非常に重度な障害を持つ患者群を設定したため、症例数が少なく (過去 6 年間で 59 症例、 tPA 導入後はさらに減少傾向)、脳梗塞の病変をすべて統一することは非常に困難である。また、本臨床研究では安全性の確認とともに各症例に関して詳細な検討を行うことにより、どのような神経症状の改善が見られる傾向があるのか、あるいはどのような患者群でより効果が高かったかを明らかにすることにより、より効果が期待される患者群での臨床試験へと続けていきたい。
- ・ (引用文献に対象疾患である脳梗塞が少なく、心筋梗塞がほとんどであるという指摘に対して) 文献以外の動物実験の詳細および脳梗塞患者における血管新生、神経再生に関する資料を添付した。
- ・ 本臨床研究では非常に重度な障害を持つ患者群を設定したため、予想症例数が少なく、年齢層を絞ることによりエントリー患者が十分に集まらない可能性が高い。

(患者説明文書および同意書)

- ・ 産総研においては、他患者細胞や作業員への感染を防ぐため、HBV , HCV , HIV , HTLV について陰性である骨髄しか受入れない。これらの事象に関して、研究計画書および患者説明文書に追加した。
- ・ デザインの全容および割付方法に関しては、説明文書「5. どのようにこの臨床研究は行われるのですか? :研究内容」(P4)に、また、historical control が存在する旨に関しては説明文書 「7. 何人ぐらい参加するのでしょうか?」(P7)に追加した。
- ・ マウスと霊長類の脳の差異を説明文書中に明記した。
- ・ 説明文書中、「研究目的」の項目において、あくまで安全性評価が中心であることを明記した。

上記のとおり研究実施計画書が適切に改められた。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果


国立循環器病センターからのヒト幹細胞臨床研究実施計画 (対象疾患: 心原性脳塞栓症) 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 成富 博章 |