

とを考えると、生体吸収が可能なゼラチンハイドロゲルシートをフィブリン糊などで貼付する方法などは考えられないのか。

- in vitro で bFGF を加えると心臓幹細胞の分化率が向上するか。また、心臓幹細胞の増殖作用はあっても、分化作用についての言及が不十分では。
- 感染性因子の判定が投与後に陽性となった場合の対処を明らかにすること。
- 出荷時の核型を確認するとしていますが、判定で異常が見出された時の対処は。また、異常が必ずしも培養工程によるものではなく、患者さんが元々異常な核型を持っていた可能性をどのように否定するのか？そして造腫瘍性の結果が陽性と出たときの対処は。

2) 第2回審議

- ①開催日時： 平成21年6月3日(水) 17:30~19:30
(第8回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの確認に対し、京都府立医科大学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回目の議論を行い、引き続き実施計画の指針への適合性についての審議を行った。

その結果、再度出された疑義・確認事項について、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に持ち回りで審議することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

- ゼラチンハイドロゲルに関する安全性評価は、非臨床試験としては十分な症例数といえるが、ヒトでの抗原性が気になります。ヒト臨床研究実施に当たって抗原性に基づく有害事象が認められないか十分なモニタリングをすること。
- 「自家自己心臓幹細胞に関する概要書」にはヒトリコンビナント bFGF はプロメガ社の製品を使用している。研究用試薬と認識されるが、COA の添付をお願いする。また、「bFGF 含有人工心膜付きゼラチンハイドロゲルシートに関する概要書」にはヒトリコンビナント bFGF は科研製薬株式会社の製品を使用しているが、その使い分けの理由。
- 心筋生検鉗子を用いて採取した心筋組織から培養した細胞については十分な検討がされているが、 4×10^6 以上に達しない場合とする培養中止基準は現実的な値であろうか。中止細胞数の根拠を併せて返答ください。
- 核型検査及び造腫瘍性試験の結果が患者への投与後に判明した場合の対応について、患者へのインフォームドコンセントの中に試験結果の通知を望むか否かの記載を追加したほうがよいと思われる。

3) 第3回審議

- ①委員会の開催はなし

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの確認に対し、京都府立医科大学から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結

果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

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)

- 虚血心臓病や心臓弁膜症患者から実施した心筋生検鉗子からの微小サンプル単離実験で最低細胞数であった症例は 4.0×10^6 個までの増幅が得られたため、中止基準「細胞単離後培養26日目までに 4×10^6 個に達しない場合」を設定した。
- 自家心臓幹細胞の心筋分化能力は、マウスおよびヒトの心筋分化に関する基礎的検討と、申請者からの自己心臓内幹細胞の存在と心筋分化能に関する複数の報告をエビデンスとして追加した。
- ゼラチンの抗原性に関しては、除外基準の14として「ゼラチンアレルギーの既往」を規定しており、このゼラチンアレルギーの登録前評価として詳細な既往歴の聴取、パッチテスト、ゼラチンIgEの測定を義務づけた。
- 御指摘のbFGF含有ゼラチンハイドロゲルシート単独療法の安全性、有効性の検証について、ブタを用いたランダム化前臨床試験の結果から説明した。実験的陳旧性心筋梗塞ブタに対する、Placebo投与群、bFGF含有人工心膜付きゼラチンハイドロゲルシート移植群の前向きランダム試験。“ヒト心臓幹細胞移植+bFGF含有人工心膜付きゼラチンハイドロゲルシート併用移植の安全性試験における対照群としての、bFGF含有人工心膜付きゼラチンハイドロゲルシート単独移植群”の概略を説明し、安全性と有効性を示した。
- 安全性に関してはさらに、bFGF含有人工心膜付きゼラチンハイドロゲルシート移植を施しており、安全性評価として検討可能であった。
- 前臨床試験でのbFGF含有ゼラチンハイドロゲルシートの安全性は第3者である探索医療センター検証部によっても確認された。

(患者説明文書および同意書)

- 核型検査及び造腫瘍性試験の結果の説明に関してはインフォームド・コンセントの際の核型検査及び造腫瘍性試験の内容において、陽性所見が出た場合の対応を変更した。尚、同意書には当初から結果の通知を望むか否かの記載があり、こちらは現行のままの記載とした。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

京都府立医科大学からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：重症慢性虚血性心不全）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20年12月12日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465 (郵便番号602-8566)
	名称	京都府立医科大学 075-251-5208(電話番号), 075-211-7093(Fax番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	京都府立医科大学 学長 山岸 久一



下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添の通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
重症慢性虚血性心不全に対するヒト心臓幹細胞と幹細胞増幅因子bFGFのハイブリッド自家移植療法の検討	京都府立医科大学医学部医学研究科 循環器内科・教授 松原 弘明

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	重症慢性虚血性心不全に対するヒト心臓幹細胞と幹細胞増幅因子bFGFのハイブリッド自家移植療法の検討
研究機関	
名称	京都府立医科大学
所在地	〒602-8566 京都府京都市上京区河原町通広小路上の梶井町465
電話番号	075-251-5208
FAX番号	075-211-7093
研究機関の長	
氏名	山岸 久一
役職	学長
研究責任者	
氏名	松原 弘明
役職	京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学講座・教授
最終学歴	S57 関西医科大学 卒業
専攻科目	循環器内科学
その他の研究者	別紙1及び2参照
臨床研究の目的・意義	<p>心臓病は現在の循環器先進的医療を持ってしても国民死亡率の第二病因を占めており、その過半数が心不全死である。重症慢性虚血性心不全とは、完全冠動脈再建術を持ってしても心機能の改善が見込まれず、心臓移植以外の従来型の代替先進治療でもなお、難治性心不全を繰り返す致死率の高い予後不良な病態である。しかしながら本邦における心臓移植の実態は、そのドナー不足から上記のごとき必要不可欠な症例を救命するには充分であるとは言えず、心筋再生を機序とした革新的な治療の開発が急務である。本臨床試験の目的は、LVEF 15%以上、35%以下の重症慢性虚血性心不全という病態に対して、冠動脈形成術と体外培養にて増殖させた自家ヒト心臓幹細胞とbFGF徐放シートの移植を併用するハイブリッド治療を、探索的臨床第I相 pilot試験として安全性及び有効性(臨床効果)を評価することである。臨床第I相pilot試験としての本試験の性質上、安全性の評価項目を心臓疾患関連死および主要心疾患関連イベントとし、有効性の評価項目を臨床効果として治療前と治療6ヶ月後のNYHA分類による心不全症状、左室駆出率、梗塞部重量、局所壁運動の改善をもって評価を行う。重症慢性虚血性心不全は進行性で、致死率も高く心臓移植以外の代替治療では改善困難な疾患像である。障害心筋が再生することで心臓移植までのブリッジや自宅退院、社会復帰が可能となり、疾病に苦しむ国民生活の向上に対する本研究の意義は極めて高い。さらに、本臨床研究の6例の結果が優れたものであり、高度医療に相当するものと考えられた場合は、所定の審査手続きを踏まえて高度医療として申請し、本治療法の安全性・有効性を検証し標準治療化を目標として、多施設共同の臨床第II相単盲検プラセボコントロール試験を計画している。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	重症慢性虚血性心不全
選定理由	<p>重症慢性虚血性心不全は完全冠動脈再建術を持ってしても心機能の改善が見込まれず、心臓移植以外の従来型の代替先進治療でもなお、難治性心不全を繰り返す致死率の高い改善困難な病態である。現在、冠動脈再建術、左心室形成術、心室再同期療法等の様々な先進的医療や、欧米で行われた骨髄細胞、骨格筋芽細胞を用いたヒト細胞移植による再生医療の臨床試験が行われているが、いずれも未だ十分な成果を上げていたとは言い難い。本病態は虚血性心疾患を原因とし、臨床経過が把握され、病期分類等が確立されている疾患であることより、本試験の対象疾患として選定した。プロトコル「2.背景と根拠」を参照。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

被験者等の選定基準	<p>適格規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 年齢：症例登録時において年齢20歳以上80歳以下 2) 左心機能：前項5-2-1のLVEFにて15%以上、35%以下 3) 臨床病期(心不全分類)：stage D 4) 臨床症状(心不全重症度)：NYHA III～IV度 5) 冠動脈バイパス術適応病変：前項5-2-2の冠動脈造影法において主要冠動脈に有意狭窄を有し、冠動脈バイパス術の適応がある 6) viabilityのある領域：上記冠動脈病変に起因する障害心筋領域で、造影心MRIによる評価において以下の規準が満たされていること <ol style="list-style-type: none"> ① 梗塞領域が18分割心区域分類法で2領域以上存在する ② すべての梗塞領域の遅延造影濃染部が、短軸像において心筋壁に対し50%以下の場合、または遅延造影濃染部が51%以上の領域を含む場合でも、同部位が1領域以下に限定される場合 <p>注1) 同部位に対するバイパス術の既往は問わない 注2) 冠動脈の罹患枝数は問わない 注3) 該当のviabilityのある領域が複数存在する場合は、梗塞領域の大きい方を細胞移植領域とする</p> <p>7) 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者</p> <p>除外規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 28日以内の新規の心筋梗塞、不安定狭心症発症 2) 左室切除術もしくは弁形成術(置換術を含む)を必要とする症例 *1 3) 心筋生検禁忌の症例*2 4) 悪性新生物を有する患者及び3年以内にその既往のある患者 5) 血液透析患者 6) 肝硬変患者(ICG15分停滞率 30%以上) 7) コントロール不良の糖尿病患者(HbA1c>8.0) 8) 5cm以上の大動脈瘤(解離性含む) 9) 心原性ショック 10) 活動性感染症(サイトメガロ感染症を含む) 11) 薬物依存症(アルコール心筋疾患を含む) 12) HIV抗体陽性 13) 活動性出血性疾患(消化管出血、外傷その他) 14) ゼラチンアレルギーの既往*3 <p>*1 左室切除術の必要な症例とは、造影心MRIにおいて梗塞部心筋の濃染部が心筋壁に対して51%以上の領域が2領域以上にわたる症例とする。 *2 心筋生検禁忌の症例とは以下の症例とする ① 心原性ショック状態の患者 ② カテコラミン等を治療に必要とする鬱血性心不全状態の患者 ③ II度以上の房室ブロックの患者 *3 ゼラチンアレルギーについては詳細な既往歴の聴取及び、登録前にパッチテスト、ゼラチンIgEの検査において陰性であることを確認する 臨床試験プロトコル「5.診断基準と病期・病型分類」「6.適格基準」参照</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	ヒト自家心臓幹細胞(cardiac stem cell, CSC) 自家心臓幹細胞概要書「2.1.1 試験細胞の生物学的特徴」「3.試験細胞情報」を参照。 臨床試験プロトコル「4.ヒト自家心臓組織由来心臓幹細胞(cardiac stem cell, CSC)」を参照。
採取、調製、移植又は 投与の方法	被験者患者右心室から、心筋生検法を用いて15～20mgの心筋組織を採取し、平成19年8月通達「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に従いGMP準拠の細胞調整施設である京都府立医科大学 再生医療・細胞治療研究センター(以下CPCと略す)において、無菌的に自家心臓幹細胞を単離、体外増幅培養を行う。被験者の400mL末梢血から採取分離した血清を用いて5-6週間の細胞培養の後、CPCにおいて生理食塩水に 5×10^5 個/kgに調整、懸濁する。プロトコル治療はまず冠動脈バイパス術を行い、その後、培養自家心臓幹細胞を障害心筋領域に均等に20箇所、筋肉注射する。その後、bFGF徐放シートを同部位に貼付する。自家心臓幹細胞概要書「3.2 調製方法」、臨床試験プロトコル「8 試験計画と移植スケジュール変更基準」を参照。