

平成 22 年 12 月 10 日

岡山大学病院から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

岡山大学病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 機能的単心室症に対する自己心臓内幹細胞移植療法の第 I 相臨床試験
申請者：岡山大学病院 病院長 森田 潔
申請日：平成 22 年 5 月 13 日

1. 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自己心臓内幹細胞移植療法の第 I 相臨床試験 |
| 申請年月日 | 平成 22 年 5 月 13 日 |
| 実施施設及び研究責任者 | 実施施設：岡山大学病院 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（試験開始から 1 年間）、試験期間（最終症例の移植後 1 年間） 7 症例 |
| 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、心筋組織を採取する。細胞調節センターにて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。安全性の評価を主要エンドポイントとする第 I 相試験。 |
| その他（外国での状況等） | 左室低形成症候群の小児を対象として骨髄幹細胞の冠動脈注入を施行した症例が、2009 年に Rupp らにより報告された。一方、成人の心筋梗塞に対する心臓内自家幹細胞の冠動脈内への移植療法について、米国では CADUCEUS 試験や SCIPIO 試験において 30~40 例の第 I 相臨床試験が実施されている。 |
| 新規性について | 本研究は、小児心不全を対象として、心筋内幹細胞を培養し冠動脈内に注入する自家幹細胞治療の安全性を検証する臨床研究。 なお、本研究で安全性が判定された後に、第 II 相試験で有効性の評価を行う計画も予定。 |

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

1) 第1回審議

①開催日時： 平成22年7月6日（火）15:00～17:00
（第12回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

平成22年5月13日付けで岡山大学病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：機能的単心室症由来の小児心不全）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

- 心臓内幹細胞について京都府立大学と同一の幹細胞を用いるためには、既に開始されている京都府立大学の臨床研究のデータを示して、幹細胞の安全性または有効性を示すべきではないか。
- 単心室症と虚血性心不全は疾患の病態が異なるため、一律に前臨床研究のデータを準用できない。治療効果を期待させる論理が不十分。
- 単心室症に対して、心筋幹細胞の投与が意義のあることなのか不明である。内膜に障害がない時の幹細胞の接着率や効果はどの程度期待されるか説明をいただきたい。
- 機能的単心室性心不全は症候群であり、患者のクライテリアを明確にすべき。
- 1年間で7例の症例数は達成可能か。その根拠（貴施設の手術件数や成績を示していただきたい）。
- 各々のベースとなる手術術式に関して説明し、当該術式と心筋幹細胞投与を併用する科学的合理性を説明してほしい。また、手術の選択基準の記載を求める。
- 右心耳や右室流出路からの心臓組織の採取の必要性につき説明をお願いしたい。
- 疾患モデルが難しいことは了承するが、少なくとも前臨床研究で冠動注の安全性を示す結果を示していただきたい。移植法が経冠動脈投与ではないため、本申請の根拠とするには科学的合理性に欠ける。
- 冠動注することの安全性を動物実験で確認する必要がある。また、有効性を示すための細胞数のデータは不十分。
- 移植した心筋内幹細胞が生着するのか、心機能を改善させるメカニズムが動物実験で十分に説明されていない。
- バルーンの使用による評価はなされているか。治療により虚血が誘発されるのではないかと手技の安全性についてお示しいただきたい。
- スフェアを細胞塊のまま投与するのか、あるいは単一細胞に解離させて投与するのか不明確。解離細胞を投与するとしても、投与時細胞凝集塊は形成しないか。梗塞等によるPEAは起こさないか、冠動脈投与の安全性を示していた

だきたい。

- クロスワイヤーで細胞を投与する場合、非常に細いワイヤーを細胞が通過する。シェアストレスによる細胞の品質変化はどうか。
- 乳児の冠動注は技術的に可能か。その根拠を示してほしい。
- 細菌試験、真菌試験、マイコプラズマ試験などを検査部に依頼し実施する予定だが、検査の目的は汚染を否定することであり、日本薬局方に記載されている方法に準ずることを推奨する。または、判定までの培養期間を2週間まで延長しては如何か。
- 試験結果が移植後に判明する場合には、各々の項目について「異常」となった場合の対処方法を予め定めておいて頂きたい。
- 使用する試薬類について、各試薬の品質および安全性を Lot 毎に COA (Certificate Of Analysis) を入手し確認する手順と記載がある。「詳細は添付文書を参照」とあるが、添付が見あたらない。
- ペニシリン・ストレプトマイシンを培養時に添加しているが、洗浄するため安全性上は問題ないとされている。しかし、感受性の高い患者の場合などで安全性が確保できているのか不明。
- 患者さんや代諾者に理解できるように、図を使うなど分かりやすくしてほしい。
- 投与後に染色体解析試験及び造腫瘍性試験結果が陽性(異常)となった場合の対応(被験者への告知)が不明。
- 個人情報について、研究発表等の場合の対応に関する説明がない。
- 「危険性」や「副作用」等のリスクについての説明を詳細にしてほしい。
- 補償について、事故が起こった場合等についての説明を追加してほしい。

2) 第2回審議

①開催日時： 平成22年11月22日(月)16:00~19:00

(第13回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、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)

- 心臓内幹細胞を用いるため、細胞が凝集し幹血管の閉塞が懸念事項であるが、十分に配慮して臨床研究を開始してほしい。
- 細胞数の設定根拠については、今後臨床研究をすすめていく過程で、本手技(心臓内幹細胞、冠動脈注入)を用いた用量設定試験は必須となる。第Ⅱ相試験の際には、中大型動物を用いた用量設定試験を是非検討いただきたい。
- 細胞培養に同種血清を使用することのリスクについて、インフォームドコンセントを得ることが必要。

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疑義に対し、岡山大学病院の資料が適切に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

(研究計画書)

- 京都府立医科大学で最近行われた第1例目の臨床研究データを追記し、有効性と安全性について審査委員会で回答した。
- 機能的単心室症はほとんど全てが重篤症例であるため、本臨床試験においては、さらなる分類による適応症例の制限を行わないこととした。

(前臨床研究)

- 岡山大学病院において、冠動脈注入法による細胞治療の安全性確認をSprague Dawley ラットにおける右心室圧負荷モデルを用いて検証した。30匹のラットを用いて、肺動脈に狭窄病変を作成し移植検討を行った。ラットでの右心室圧負荷モデルを用いて、心臓内幹細胞を冠動脈内に注入・移植し、ドナー細胞の生着性及び実質的な心筋細胞への分化、そして右室線維化領域の有意な縮小効果を確認した。

(研究機関)

- 岡山大学病院 心臓血管外科は、日本全国の病院から機能的単心室症の手術目的で紹介され、2009年1年間の手術成績は単心室症30例、左室低形成症候群23例と合計53例であり、7症例の安全性試験の登録実施は一年間で十分実施可能であることを示した。

(同意説明文書)

- 各手術の術式に関して、図式化し説明文書及び手術の選択基準を追加明記した。
- 「危険性」や「副作用」等のリスクについての説明、補償について事故が起こった場合等についての説明を追記した。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

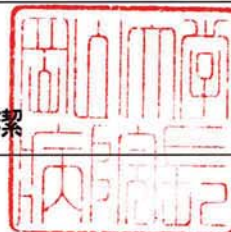
岡山大学病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：機能的単心室症由来の小児心不全）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。
次回以降の科学技術部会に報告する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 22 年 5 月 13 日

厚生労働大臣 殿

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



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 | 研究責任者の所属機関・職・氏名 |
|---|----------------------------------|
| 機能的単心室症に対する 自己心臓内幹細胞移植療法の 第Ⅰ相臨床試験 | 岡山大学病院 循環器疾患集中治療部・准教授 王 英正 |

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自己心臓内幹細胞移植療法の第I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 | 森田 潔 印 |
| 研究責任者 | |
| 所属 | 岡山大学病院 循環器疾患集中治療部 |
| 役職 | 准教授 |
| 氏名 | 王 英正 印 |
| 連絡先 Tel/Fax | Tel: 086-235-7359 / Fax:086-235-7431 |
| 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 |
| 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。2009年7月に成立した改正臓器移植法により、国内での小児心臓移植の実施が可能となったが、外科的修復後に発症する心不全に対する小児心臓移植の成績が予後不良との国外からの報告から、小児心臓移植の実績がないわが国にとって、機能的単心室症に対する標準外科的治療以外に、中長期での生命予後を改善させる新たな治療法を開発することは、重要な研究課題である。</p> <p>①本臨床試験の目的は、機能的単心室症に対して、従来の外科的修復術に加え、冠動脈内注入法によって、体外培養で増幅させたヒト心臓内幹細胞の自家細胞移植を併用した複合手術の安全性に関して、第I相臨床試験を行うことで評価する。</p> <p>②さらに、第I相臨床試験の7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・有効性を検証するため、標準治療化を目標とした第II相多施設共同臨床試験(二重盲検対照比較試験)を計画している。</p> |
| 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 | 小児心臓移植を必要とする重度心不全の50%以上が単心室症であり、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。 |

| | |
|------------------------|---|
| <p>被験者等の選定基準</p> | <p>被験者は症例登録時において年齢0歳以上6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1期のMBTS/RVPA手術または第2期のGlenn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><u>主な除外基準</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 心原性ショック 2) 致死性不整脈がコントロールできない症例 3) 循環不全などによって脳機能障害を合併する症例 4) 重篤な神経疾患合併の症例 5) 高度な肺塞栓症や肺高血圧症例 6) 高度腎不全症例 7) 多臓器不全疾患 8) 悪性新生物を有する症例 |
| <p>臨床研究に用いるヒト幹細胞</p> | |
| <p>種類</p> | <p>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。</p> |
| <p>由来</p> | <p><input checked="" type="radio"/> 自己 ・ 非自己 ・ 株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来 ・ 死体由来</p> |
| <p>採取、調整、移植又は投与の方法</p> | <p>①機能的単心室症に対して行う第I期またはII期の姑息的心修復術において、患者自身の心臓(右心耳または右室流出路)から、微量心筋組織(100-250mg)を採取する。 ②平成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院内の遺伝子・細胞治療センターにおいて、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、遺伝子・細胞治療センター内に保存する。 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。細胞培養液単独または自己幹細胞を含む細胞培養液の合計3mlを3回に分けて、3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。 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> |
| <p>調整(加工)行程</p> | <p><input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無</p> |
| <p>非自己由来材料使用</p> | <p><input type="radio"/> 有 ・ <input checked="" type="radio"/> 無 動物種()</p> |
| <p>複数機関での実施</p> | <p><input type="radio"/> 有 <input checked="" type="radio"/> 無</p> |
| <p>他の医療機関への授与・販売</p> | <p><input type="radio"/> 有 <input checked="" type="radio"/> 無</p> |
| <p>安全性についての評価</p> | <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。また、長期継代株における核型異常発生の有無の確認、免疫不全マウス皮下へのヒト自家心臓幹細胞の移植実験における造腫瘍性の確認を全症例において行う。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（別紙15参照） | <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・血管造影といったカテーテル検査の臨床経験が豊富である。</p> <p>②自己心臓内幹細胞の精製及び大量培養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150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経験を積み重ねてきた。</p> <p>③患者自己血清をはじめ、対象患者への輸血用保存血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目標症例数は第I相試験で7例とし、主要エンドポイントは安全性、すなわち、突然死、心不全の増悪、不整脈の惹起や心筋梗塞の発症といった心臓関連死の発生を検証する。副次エンドポイントは上記以外の全ての重篤な有害事象とする。評価基準として、心不全症状、血中BNP値、心駆出率、肺動脈圧、蛋白漏出性腸症、致死性不整の発症を検証する。</p> <p>②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>③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」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 | 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・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、出生直後より重篤な心不全に陥ることが多いため、未成年の早期において心血管シャント術を実施する。本臨床試験は、このような臨床背景を踏まえ、0歳から6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。 |
| 代諾者の選定方針 | 代諾者とは父母、親権者、後見人、保佐人をいう。 |
| 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法 | 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付録2「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>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。</p> <p>臨床試験プロトコル「19-2.試験の早期中止」を参照。</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>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> |
| 臨床研究終了後の追跡調査の方法 | 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。 |
| 臨床研究に伴う補償 | |
| 補償の有無 | 有 <input type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/> |
| 補償が有る場合、その内容 | 該当しない。 |
| 個人情報保護の方法 | |
| 連結可匿名化の方法 | <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払う。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> <p>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。</p> |

| | |
|------------|--|
| <p>その他</p> | <p>①当該研究に係る研究資金の調達方法 申請者は、本臨床試験に関して、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>②既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> <ol style="list-style-type: none"> 1) 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。 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。 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。 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。 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。 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って、侵襲性の高い検査を必要としない。 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。 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>③期待される社会貢献 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とイラスト(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)
- その他(資料内容: 別紙8:臨床試験実施計画書(第I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:大型動物モデルの治療実験結果)
- 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:管理体制、製造管理、品質管理、衛生管理、**出荷、逸脱基準書**)
- 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**9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)

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。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。しかしながら、最終的に Fontan 手術までに到達しない症例や Fontan 手術による修復術を受けても、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、その長期予後は極めて不良であることが明らかとなってきました。最も重要なことは、Fontan 手術を受けた症例の 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。

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きといわれています。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、冠動脈カテーテルを用いて、冠動脈内に注入することで移植します。

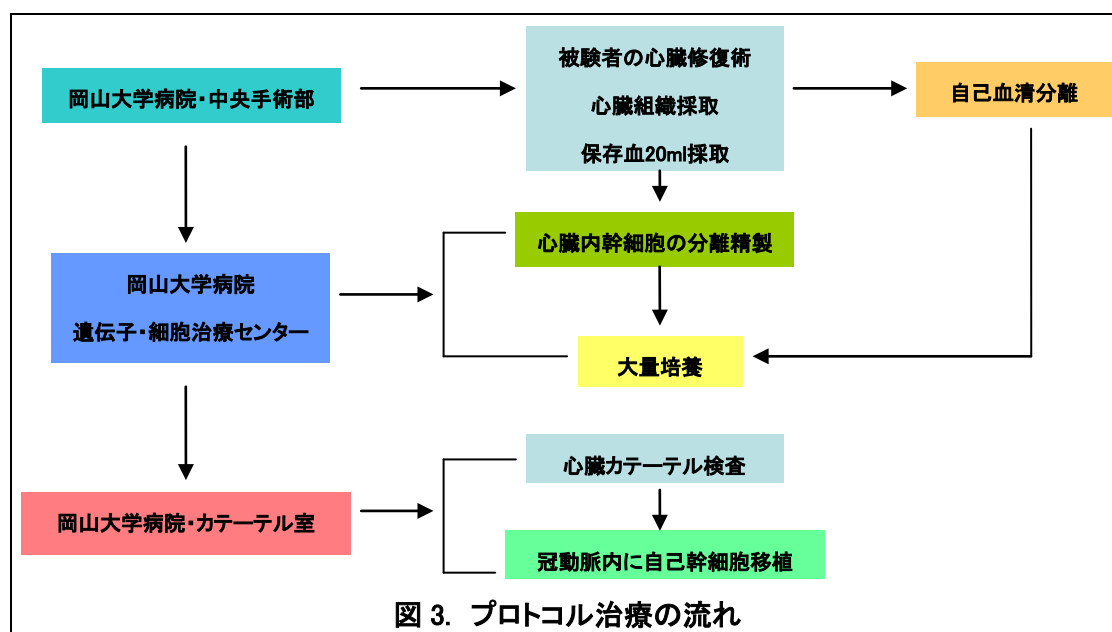
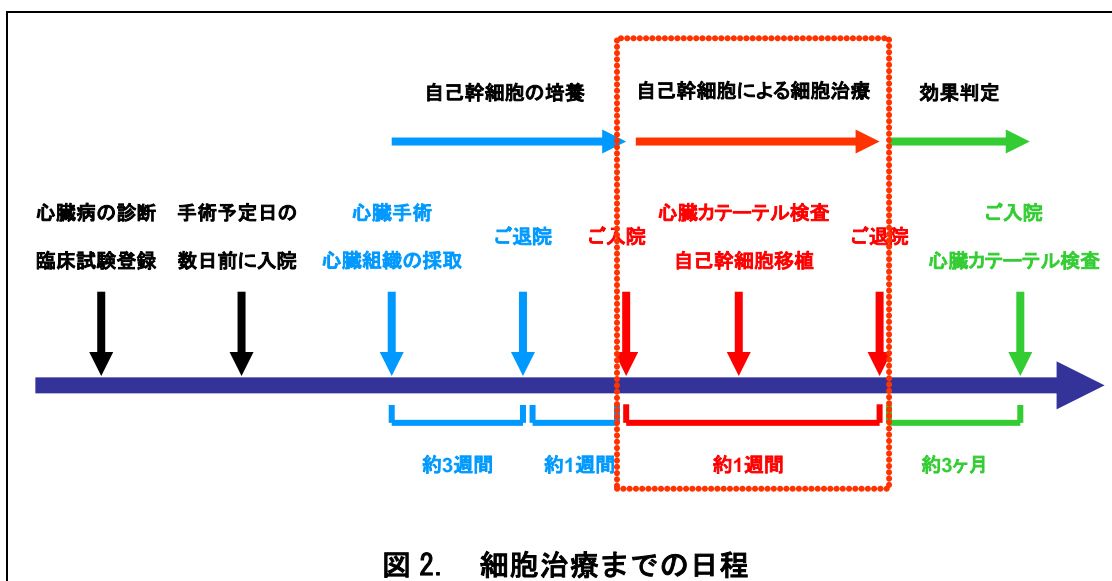
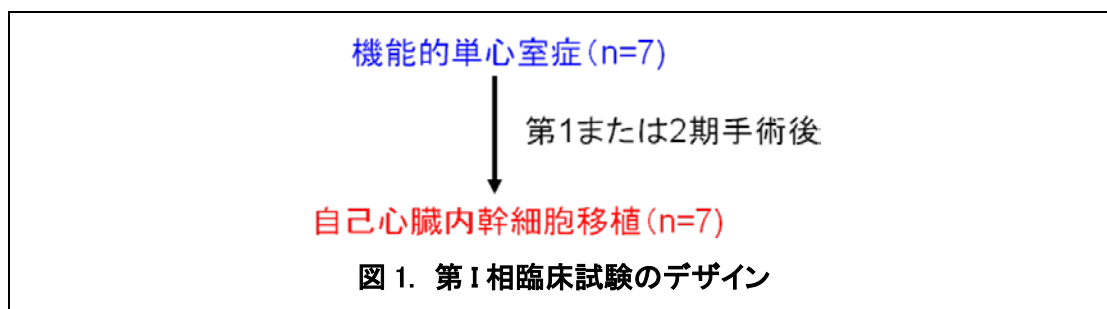
6. 適格基準と臨床試験のスケジュール

症例登録時において年齢が0歳以上6歳以下の心不全を有する機能的単心室症の患者さんのうち、第1期または第2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。

7. 臨床試験デザインと安全性評価

第I相臨床試験(7症例)において、安全性について検証します。主要エンドポイントを主要心疾患関連イベント(心臓関連死を含む)とし、副次エンドポイントの本治療において発生した上記を除く全ての重篤な有害事象として検証します。

図説



「機能的単心室症に対する自己心臓内幹細胞移植療法の第 I 相臨床試験」 に関する説明書

研究責任者所属・職名・氏名

新医療研究開発センター・教授・王 英正

研究分担者所属・職名・氏名

心臓血管外科・教授・佐野俊二

この説明書は「機能的単心室症に対する自己心臓内幹細胞移植療法の第 I 相臨床試験」の内容について説明したものです。この研究についてご理解、ご賛同いただける場合は、被験者（研究の対象者）として研究にご参加くださいますようお願い申し上げます。

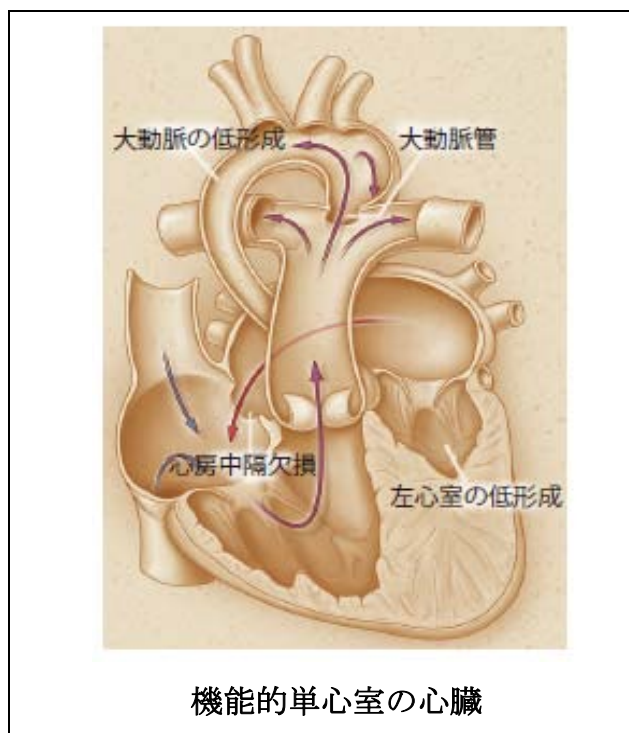
この研究に参加されない場合でも、参加された場合と同様の治療を受けることができます。また、この研究に参加されなくても不利益を受けることは一切ありませんのでご安心ください。なお、患者さまが未成年者で研究の内容がご自身で判断できない場合には、ご家族等（父母、親権者、後見人、保佐人）の判断によります。もし、おわかりになりにくいことがありましたら、どうぞ遠慮なく担当者にお尋ねください。

1 研究実施計画

(1) 研究の背景

こどもの心臓病については、赤ちゃんが子宮内にいるときから、心臓が4つの部屋にちゃんと分かれていないために、血液を送り出すポンプとしてうまく機能しないということが原因であるとわかっています。現在のところ、心臓手術を受けても、非常に状態の悪い心臓病の患者さんは心臓移植を受けることでしか直すことができません。しかしながら、これまでに日本国内では子供の心臓移植は行われたことがなく、心臓病をもつ多くの子供たちは、海外で移植を受けることしか助かる方法がなく、ほとんどの患者さんは国内で移植を待っている間に、お亡くなりになっています。最近の研究で、ヒトの心臓のなかには、心臓の細胞を新しく作り直す源となる幹細胞があることがわかってきました。うまく自分の体の中にあるこの幹細胞を使って、心臓の細胞を新たに作り出すことができれば、今まで助けることができなかった重い心臓病を持つ子供たちの状態を今まで以上によくすることができるかもしれないといわれています。

(2) 研究の目的



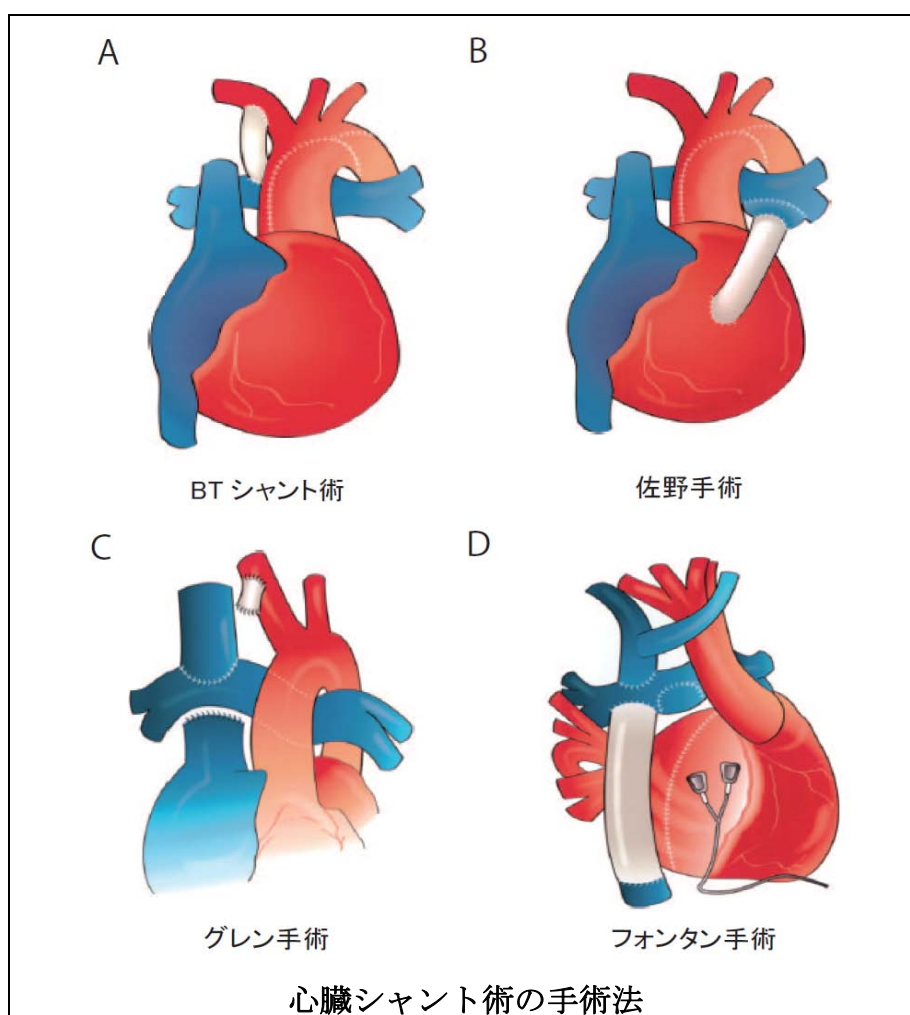
この研究の目的は、普通では4つある心臓の部屋が2つもしくは3つしかないような機能的単心室症が原因で、心臓の状態が生まれつき非常に悪い患者さんに対して、通常的心臓手術を行って、手術時に取り出した心臓の中にある幹細胞を体の外で、一旦培養して増やしたあと、心臓カテーテルを使って患者さん本人に注射して戻すことで、今までの心臓手術だけの治療法と比べて、悪い心臓の機能をどこまでさらによくすることができるかを調べるための臨床研究です。

(3) 研究の内容・方法

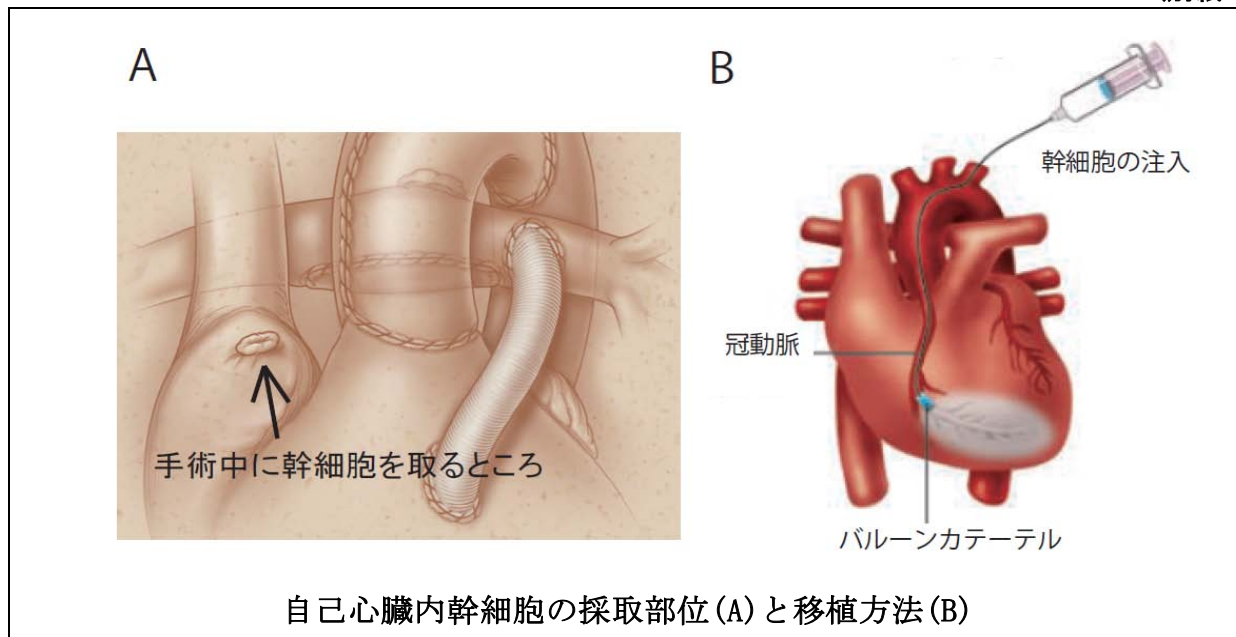
具体的な内容・方法は次の通りです。

- ① 第Ⅰ相臨床研究では、7例の患者さんに通常的心臓手術に加え、自己幹細胞移植を合わせた治療法の安全性について調べます。

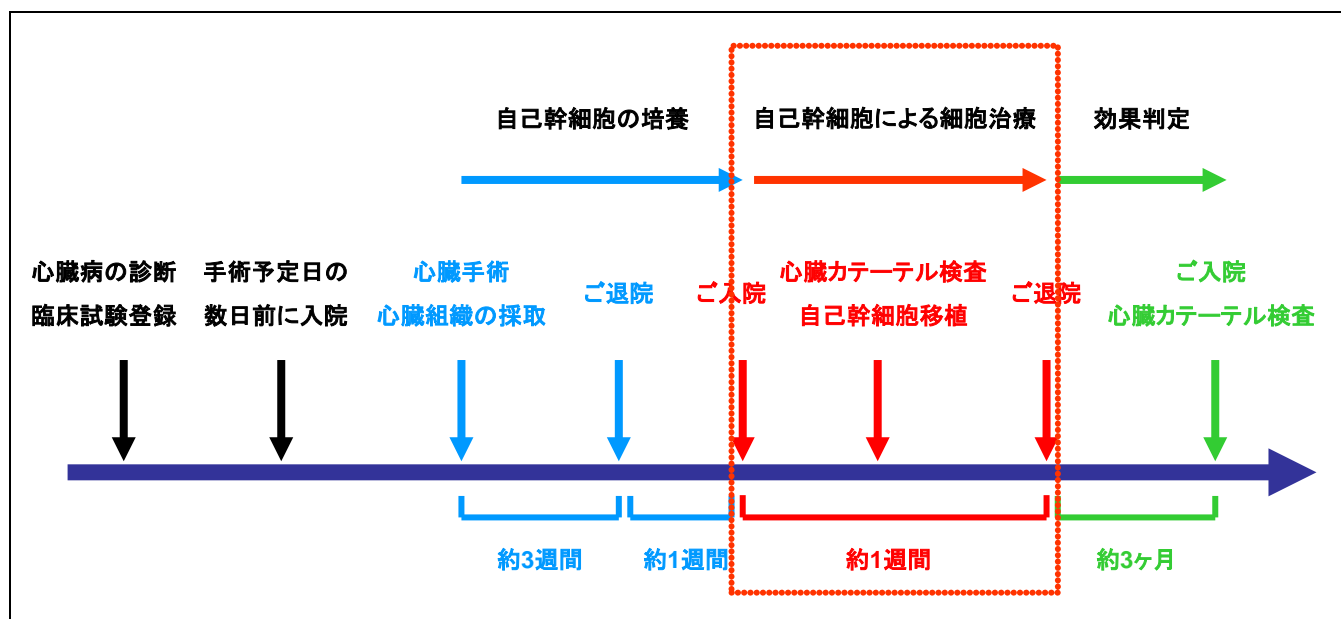
- ② 患者さんがこの臨床研究へご同意いただけるならば、治療上必要とされる心臓手術を受けられる患者さんの心臓から、手術後に不要となって、これまで捨てられてきた心臓組織の一部（約 100 から 250mg）をいただき、岡山大学病院内の遺伝子・細胞治療センター内で、これまですでに確立された細胞培養のやり方で、2 から 3 週間かけて大量に培養します。なお、細胞培養のときに使う培養液には、心臓手術時に本人に輸血するための保存血から約 20mL 使って、血清を分離して培養します。
- ③ 通常的心臓手術と同じように手術後 3 週間目くらいに一旦、心臓血管外科よりご退院していただきます。



- ④ その後 1 から 2 週間後に、心臓手術後の評価をかねて、心臓カテーテル検査のため、小児循環器科にご入院していただきます。
- ⑤ 心臓カテーテル検査のあと、同じ日に、遺伝子・細胞治療センター内で、あらかじめ培養して増やした自分の幹細胞を体重当たり 30 万個/kg の細胞数だけ、冠動脈カテーテルを使って注入し移植します。細胞治療後、約 1 週間でご退院していただけます。
- ⑥ 約 3 ヶ月後に治療効果の判定のため、再度小児循環器科に心臓カテーテル検査のため、約 1 週間検査入院していただきます。



細胞治療までの日程



(4) 予想される医学上の貢献

この細胞治療の臨床研究を行うことにより、通常的心臓手術だけ行っても、心臓の機能がなかなか回復しないような状態の非常に悪い単心室症の患者さんを助けることができるだけでなく、心臓移植でしか生きる望みのない患者さんにとっても、心不全に対する新たな治療法を選択ができ、医学上の大きな貢献があることが考えられます。

(5) 研究の対象者（被験者）

この研究は岡山大学病院に入院されている、手術を必要とされる機能的単心室のような先天性心臓病の方を対象として実施させていただきます。岡山大学病院 心臓血管外科と小児循環器科において、合計7人の患者さんを対象に実施させていただきます。

なお、未成年の患者さんに参加していただくのは、未成年に多い疾患であることと、出生後、手術を含めた早期の治療が必要であるため、未成年の患者さんのご協力が必要不可欠となります。是非ご協力をお願いいたします。

(6) 研究実施場所

この臨床研究は、岡山大学病院 心臓血管外科・手術部、小児循環器科・心臓カテーテル室で実施されます。移植する自己幹細胞は遺伝子・細胞治療センター内で培養します。なお、細胞移植後の効果判定のため、患者さんの診療情報を取り扱う際には、あなたの個人情報がわからない状態にします。

(7) 研究実施期間

この臨床研究は、心不全に対する新たな治療法の開発研究のため、岡山大学倫理委員会の承認後、厚生労働省の科学審議会にて認可承認されてから実施が可能となります。実施予定期間としては、平成 23 年 1 月 1 日から平成 25 年 12 月 31 日の期間で実施されます。平成 24 年 3 月 31 日頃には、第一段階の臨床研究結果が出る予定です。

(8) 研究資金

この臨床研究は、すべて厚生労働省からの公的科学研究補助金で拠出される予定です。特定の民間企業による研究資金提供はなく、利害の衝突が起こることはありません。

2 研究に使用する資料

(1) 資料の収集

この研究では、患者さんのカルテ情報や心臓などの組織を使用します。研究期間中の組織採取の回数は、心臓手術中の一回だけで、その量は約 100 から 250mg です。組織採取によって、患者さまに新たな危険性が起こることはありません。

また、血液はあなたの病気の診断のためではなく、この臨床研究のためだけに採取します。研究期間中の採血の回数は 3 回です。1 回当たりの採血量は 1 から 2ml で、合計 3 から 6ml の血液を研究のために採取させていただきます。採取する時期は、細胞移植の前に 1 回と細胞移植の後 1 週間と 3 ヶ月目の 2 回です。通常危険性はないと考えられますが、その時のあなたの体調にも十分配慮して採血します。

(2) 資料の保存と廃棄

組織は研究終了後、通常廃棄します。なお、この研究に参加する同意を撤回された場合(後述)には、組織とデータは直ちに廃棄します。

3 プライバシーおよび個人情報の保護

試料あるいはデータの管理はコード番号等で行い、患者さんの氏名など個人情報外部に漏れることがないように十分留意します。また、患者さんのプライバシー保護についても細心の注意を払います。また、研究結果を学会発表または論文発表する場合があります。その際には、あなたの名前や身元が明らかになるようなことはありません。

4 この研究に参加した場合に受ける利益、不利益、危険性

この研究に参加することによる利益として、心不全症状から回復することが期待されますが、すべての患者さんにおいて、心不全症状が必ず治るわけではありません。

この研究により、細胞移植療法が効かなかった場合には、不必要な心臓カテーテル検査によって、細胞治療を受けるといったような不利益が考えられます。

副作用などの危険性として、

① 移植した細胞が心臓の中に入ること、不整脈と小さな心筋梗塞が起こることが考えられます。

② 移植した細胞そのものによる拒絶反応

移植する細胞はあなた自身のものであるため、免疫抑制剤を使う必要はありませんが、体の外で培養する間に変化して拒絶反応が出る可能性があります。

③ 移植した細胞による感染・アレルギー

● あなたの細胞を体の外で培養する操作は、無菌条件下で細心の注意を払って行われ、細菌が感染しているかどうかは所定の検査法で確認しますが、培養終了時に検出できなかった細菌が、移植した後で明らかになることがあります。多くの場合は抗生剤の投与などにより治療できます。

● 細胞をあなたに輸血するための血液から直接抽出した血清で培養しますが、この血清は通常の輸血用血液と同じように、感染症検査や病原体の除去・不活化が行われています。しかし、通常の輸血に伴う副作用である肝炎やエイズのウイルス、狂牛病のプリオンなどの感染症の危険性が非常に小さいながらも残っている可能性があります。また、免疫反応により、発熱、悪寒、皮疹などのアレルギー症状が起こることがあります。血清の使用量は必要最小限にとどめておきます。

④ 移植した細胞による腫瘍の発生

これまで自分の体から増やした心臓内幹細胞を培養し移植することで、がんが発生した報告はありません。しかし、細胞を培養している間に遺伝子に変化が起こり、がんになりやすい細胞になってしまう可能性があります。今回の研究では、移植した細胞について染

色体の検査を行います。異常な結果が得られた時には、すぐにあなたにその結果を説明し、そのまま試験を続けるか、中止するかをあなたに意思に基づいて決定します。ただし、あなたが結果を知りたくなければ通知しませんので、同意書にあなたの意思をご記入ください。

5 利益相反

この研究に関して、利害関係が想定される企業等で研究責任者や分担者あるいはその家族が活動して収入を得ているようなことはありません。

6 被験者への健康被害の補償

この臨床研究は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され慎重に行われますが、もしこの臨床研究が原因で、あなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診療と治療を行います。ただし、健康被害の治療には健康保険を適応した診療費がかかり、この臨床研究から特別な補償は行いません。

7 研究結果のお知らせ

この臨床研究結果は、原則的にご本人及び父母、親権者、後見人、保佐人といった代諾者に開示します。内容についておわかりになりにくい点がありましたら、遠慮なく担当者にお尋ねください。ただし、臨床研究のため、結果がわかるまでに数か月を要する場合があります。

なお、この研究は患者さんのデータを個人情報かわからない形にして、学会や論文で発表されることがありますので、ご了解ください。

8 費用

この臨床研究に関する費用は、原則として全て試験を行う側で負担し、試験中にあなたの負担はありません。しかし試験期間中に、試験と無関係な病気に対して治療を受ける必要がある場合は、通常の保険診療となりますので、あなたには自己負担分をお支払いいただくこととなります。また、研究に参加していただいても、謝礼や交通費などの支給がないことをご了承ください。

9 研究利益

私たちはこの臨床研究によって、企業からの寄付などの経済的利益を得る可能性があります。この利益は岡山大学病院心臓血管外科等に帰属し、患者個人には帰属しません。

10 同意及びその撤回

この研究についてご理解いただき、研究に参加していただける場合は別紙「同意書」に署名

(別紙 6)

をお願いします。一度同意された場合でも、いつでも撤回することができます。その場合は担当の医師に口頭で伝え、かつ、別紙「同意撤回書」に署名してください。なお、同意されなかったり、同意を撤回されたりしても、それによって診療上不利になることはありません。

〈問い合わせ等の連絡先〉

岡山大学病院 新医療研究開発センター 医師 王 英正

電話：086-235-7359 Email：hidemasa@md.okayama-u.ac.jp

住所：〒700-8558 岡山市北区鹿田町二丁目5番1号

同 意 書

岡山大学病院長 殿

私は、「機能的単心室症に対する自己心臓内幹細胞移植療法の第Ⅰ相臨床試験」について、岡山大学 心臓血管外科または小児循環器科の担当医師_____から、別紙説明書に基づき、次の項目について詳しい説明を受け、十分理解し納得できましたので、研究に参加することに同意します。

1. 研究実施計画
2. 研究に使用する資料
3. プライバシーおよび個人情報の保護
4. この研究に参加した場合に受ける利益，不利益，危険性
細胞移植を受けることによる感染や腫瘍発生を予防するための検査項目として、染色体検査や腫瘍発生に関する結果通知を
希望する。
希望しない。
5. 利益相反
6. 被験者への健康被害の補償
7. 研究結果のお知らせ
8. 費用
9. 研究利益
10. 同意及びその撤回

平成 年 月 日

(自署)

被験者（患者）氏名 _____ 印
 生年月日 _____
 住所・連絡先 _____

家族等氏名 _____ 印
 生年月日 _____
 被験者（患者）との続柄 _____
 住所・連絡先 _____

本研究に関して、私が説明し同意が得られたことを証します。

担当医師名 _____ 印
 所 属 _____

(注) 家族等とは、父母、親権者、後見人、保佐人をいう。

同 意 撤 回 書

岡山大学病院長 殿

私は、「機能的単心室症に対する自己心臓内幹細胞移植療法の第 I 相臨床試験」への参加に同意し同意書に署名しましたが、その同意を撤回することを岡山大学 心臓血管外科または小児循環器科の担当医師 _____ に伝え、ここに同意撤回書を提出します。

平成 年 月 日

(自署)

被験者 (患者) 氏名 _____ 印

生年月日 _____

住所・連絡先 _____

家族等氏名 _____ 印

被験者 (患者) との続柄 _____

生年月日 _____

住所・連絡先 _____

本研究に関する同意撤回書を受領したことを証します。

担当医師名 _____ 印

所 属 _____

(注) 家族等とは、父母、親権者、後見人、保佐人をいう。