

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成23年 6月28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               | 財団法人田附興風会医学研究所<br>北野病院                                                                         | 06-6312-1221 (電話番号)<br>06-6361-0588 (FAX 番号) |
|      | 研究機関の長<br>役職名・氏名 | 病院長・藤井信吾<br> |                                              |

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に対する第I-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に対する第 I-II 相試験                                                                                                                                     |
| 申請年月日           | 平成 23 年 6 月 28 日                                                                                                                                                    |
| 実施施設及び<br>研究責任者 | 実施施設：財団法人田附興風会医学研究所北野病院<br>鈴木 義久                                                                                                                                    |
| 対象疾患            | 受傷後 3～12 週の脊髄損傷                                                                                                                                                     |
| ヒト幹細胞の種類        | 自家骨髄単核球                                                                                                                                                             |
| 実施期間、対象症例数      | 登録期間（試験開始から 2 年間）、10 症例                                                                                                                                             |
| 治療研究の概要         | 6 ヶ月間の観察期間で治療の安全性、有効性を評価することを目的とする。局所麻酔下に、腸骨より骨髄液を 100ml 採取し、比重遠心法にて単核球を分離する。腰椎穿刺の手技にて脳脊髄液を 2ml 吸引後、骨髄単核球を含む液を髄液腔に注入する。                                             |
| その他（外国での状況等）    | ヒトに対して嗅球由来細胞、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。2010 年には米国で ES 細胞を用いた臨床試験が開始された。当グループにより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が 2005 年より実施され、2010 年 6 月までに 5 例に実施されている。 |
| 新規性について         | 本研究は、骨髄単核球を用いている点で新規性がある。                                                                                                                                           |

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

|            |  |  |
|------------|--|--|
| 臨床研究の名称    |  |  |
| 研究機関       |  |  |
| 名称         |  |  |
| 所在地        |  |  |
| 電話番号       |  |  |
| FAX番号      |  |  |
| 研究機関の長     |  |  |
| 氏名         |  |  |
| 役職         |  |  |
| 研究責任者      |  |  |
| 氏名         |  |  |
| 役職         |  |  |
| 最終学歴       |  |  |
| 専攻科目       |  |  |
| その他の研究者    |  |  |
| 臨床研究の目的・意義 |  |  |
| 臨床研究の対象疾患  |  |  |
| 名称         |  |  |
| 選定理由       |  |  |
| 被験者等の選定基準  |  |  |

# 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                                         |  |
| 採取、調製、移植又は<br>投与の方法                        |  |
| 安全性についての評価                                 |  |
| 臨床研究の実施が可能であると<br>判断した理由                   |  |
| 臨床研究の実施計画                                  |  |
| 被験者等に関するインフォームド・コンセント                      |  |
| 手続                                         |  |
| 説明事項<br>(被験者の受ける利益と不利益を含む。)                |  |
| 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<br>理由                          |  |
| 代諾者の選定方針                                   |  |
| 被験者等に対して重大な事態が<br>生じた場合の対処方法               |  |

# 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 |                                                       |
| 臨床研究に伴う補償       |                                                       |
| 補償の有無           | 有 <input checked="" type="radio"/> 別紙7:試験実施計画書18. 3参照 |
| 補償が有る場合、その内容    |                                                       |
| 個人情報保護の方法       |                                                       |
| 連結可能匿名化の方法      |                                                       |
| その他             |                                                       |

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○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: )
- ☐ その他(資料内容: )

## 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。また、損傷した部位やその程度にもよりますが、これらの機能回復が期待できない場合もあります。

## 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、メチルプレドニゾロ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。その他の外科的処置等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。

## 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う病気に対して、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とう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。

## 2. この臨床試験の目的

この臨床試験では受傷後一定期間経過した脊髄損傷患者さんを対象に、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～C

(2)受傷後 1 から 4 ヶ月

(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)神経の中心部のみの脊髄損傷

(3)重い臓器障害がある

(4)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

(5)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

(6)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 ヶ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、最終的に計 100m L 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。

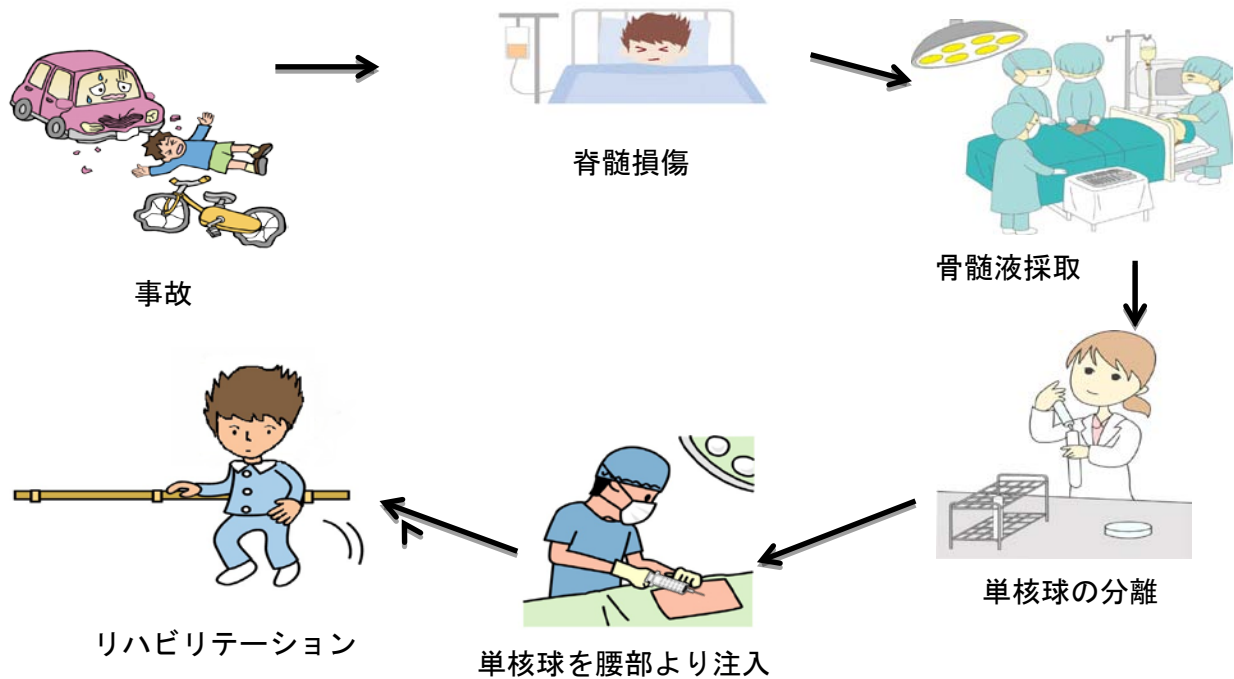
- (2) 分離した単核球細胞を専用の液体と混ぜて、腰の骨（腸骨）に専用の針を刺して注射器を使って注入します。目標とする細胞数よりも多くの細胞が採取され、患者さんから同意をいただけた場合には、後日に細胞の機能と治療効果との関連を **FACS 解析・PCR** などといった細胞の性質を検査する手法を用いて生物学的・免疫学的に調べるため、余った細胞を凍結保存させていただきたいと思います。今後の医学の発展にとって、これらの調査は非常に重要なものとなりますので、ご協力いただけますようお願いいたします。ただし、患者さんの遺伝子解析は行いません。また、上記の生物学的・免疫学的検討が終了すれば、保存された細胞を破棄致します。細胞の保存に同意されるかどうかはあなたの自由です。細胞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細胞を破棄致します。細胞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。



## 9. 治療計画

### 9.1 プロトコル治療

プロトコル治療は登録後 2 週間以内に実施する。プロトコル治療は、細胞移植終了までとし、細胞移植 6 ヶ月後に最終評価を実施する。



### 9.2 移植骨髄単核球の調製

#### 9.2.1 採取方法

##### (1) 局所麻酔

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）。

##### (2) 骨髄液採取

手術室において実施する。

- ① 生理食塩水 435mL＋ヘパリンナトリウム 25mL（25,000 単位）に 25%アルブミン 40mL の混合液を準備する。
- ② 5mL 注射器に①で準備した液を 1mL ずつ分注する。
- ③ 骨髄穿刺針を用いて両側腸骨の後腸骨棘より骨髄液を採取する。左右各 3－5 箇所，合計 6－10 箇所から，骨髄穿刺針と吸引用注射器を用いて 1 回に約 4mL（①で準備した液とあわせて計 5mL）吸引する。
- ④ 合計約 100mL の骨髄液を採取する。