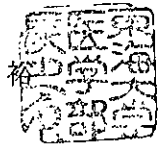


ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書


平成 24年 8月28日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143
	名称	東海大学 創造科学技術研究機構 医学部門
	研究機関の長 役職名・氏名	東海大学 医学部長 創造科学技術研究機構 医学部門長・今井 裕 

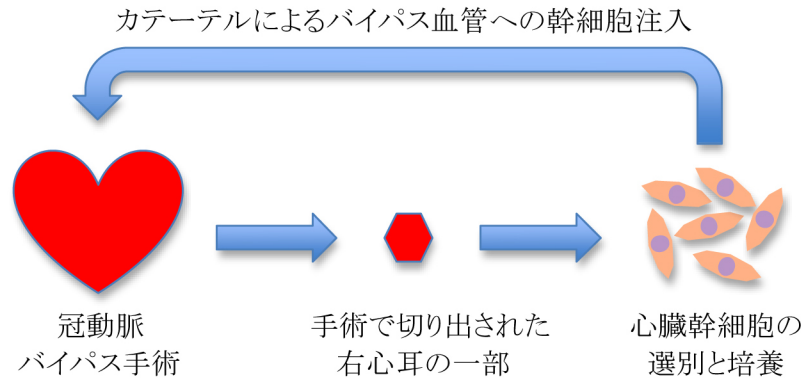
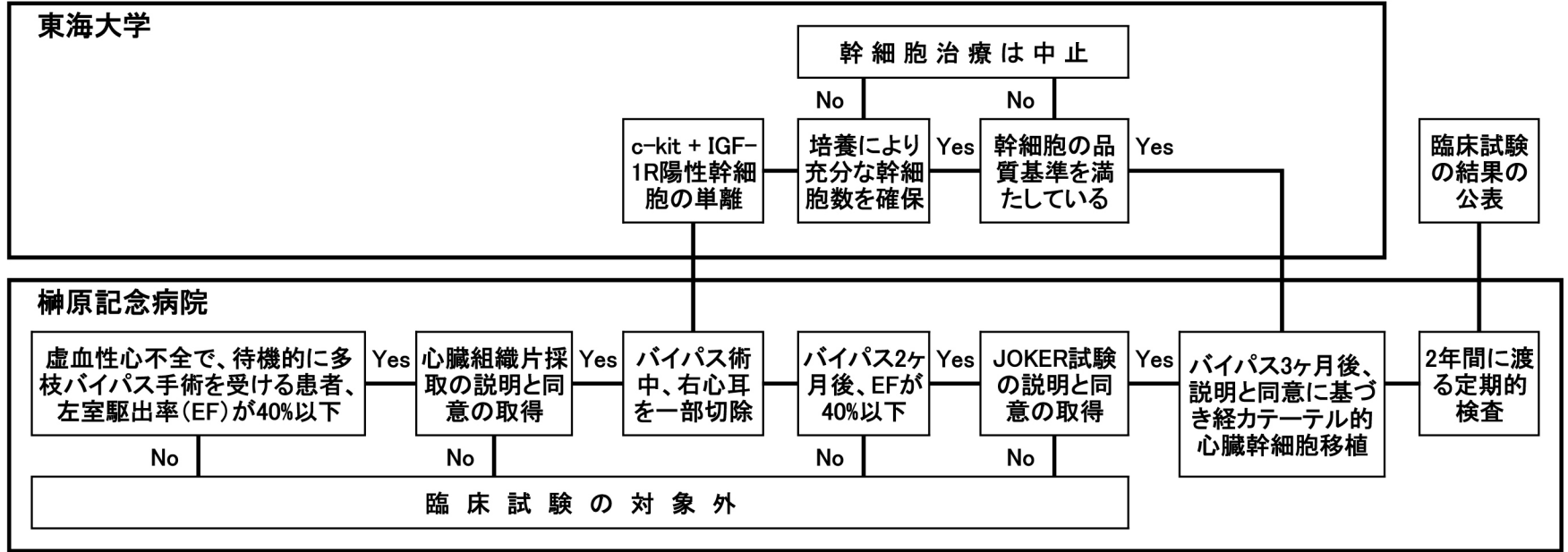
下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

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
JOKER (重症虚血性心不全に対する自家心臓幹細胞治療) 試験	東海大学 創造科学技術研究機構 医学部門 特任准教授・細田 徹 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	JOKER（重症虚血性心不全に対する自家心臓幹細胞治療）試験
申請年月日	平成24年8月28日
実施施設及び研究責任者	実施施設：東海大学 研究責任者：細田 徹
対象疾患	重症慢性虚血性心不全
ヒト幹細胞の種類	c-kit 陽性ヒト心臓幹細胞
実施期間及び対象症例数	承認日から2016年3月31日、6症例
治療研究の概要	待機的に冠動脈バイパス手術を行う症例より、切離される右心耳を利用し心臓幹細胞を単離する。バイパス手術後も左心室駆出率が十分に回復しない症例にカテーテルを用いて幹細胞を投与する。安全性と心不全に対する治療効果を確認する。当施設では、細胞培養を担当する。
その他（外国での状況等）	冠動脈内注入法による陳旧性心筋梗塞に対する心臓内幹細胞の移植には、研究責任者が関与している SCIP10 試験のほかに、コロニスフィア形成により精製した幹細胞を用いる CADUCEUS 試験があり、2009年から開始され、それぞれ安全性と有効性が報告されている。
新規性について	c-kit 陽性ヒト心臓幹細胞を国内で初めて臨床応用する。



ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	JOKER (重症虚血性心不全に対する自家心臓幹細胞治療) 試験		
研究機関			
名称	東海大学 創造科学技術研究機構 医学部門		
所在地	〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143		
電話番号	0463-93-1121 (内線 2784)		
FAX番号	0463-95-3522		
研究機関の長			
役職	東海大学 医学部長		
氏名	今井 裕		
研究責任者 (統括責任者)			
所属	東海大学 創造科学技術研究機構 医学部門		
役職	特任准教授		
氏名	細田 徹		
連絡先	Tel/Fax	Tel:0463-93-1121 (内線 2784) /Fax:0463-95-3522	
	E-mail	hosoda@tokai-u.jp	
最終学歴	2000年 東京大学大学院 医学系研究科 博士課程 修了		
専攻科目	内科学専攻 (循環器内科学)		
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	公益財団法人 日本心臓血圧研究振興会附属 榑原記念病院		
所在地	〒183-0003 東京都府中市朝日町3-16-1		
電話番号	042-314-3111		
FAX番号	042-314-3199		
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	病院長		
氏名	友池 仁暢		

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	近年まで心臓は終末分化臓器とみなされ、個々の心筋細胞は生後間もなく増殖能力を失い、収縮を繰り返しつつ個体の死まで生き続けると信じられて来た。この考えに拠れば、壊死した心筋等は置き換えられることなく、薬物治療等で心機能が維持できなければ、補助人工心臓や心臓移植が残された治療手段とみなされる。しかしながら、脳死ドナーの不足、移植後の拒絶反応、免疫抑制剤による副作用、医療費の高騰など、多くの問題が生じている。これに対し、統括責任者らの研究によりヒト心臓幹細胞の存在が示され、多くの動物実験や、米国で統括責任者らが実施した第I相臨床試験において非常に有望な結果が得られている。更に最近、統括責任者らは、心臓幹細胞のIGF-1受容体陽性分画の再生能力の高さを明らかにした。本研究では、臨床における本細胞治療の安全性と有効性を検証することを目的とする。
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	本疾患では冠動脈バイパス(CABG)手術等に拠る虚血の軽快にも関わらず、広範な心筋壊死や線維化の為に低心機能が持続し、生命予後やQOLの悪化を来す。病態の改善には再生心筋とそれを支持する再生血管、双方の形成が必須である。本研究では、待機的にCABGを行う症例を対象とし、手術時に切離される右心耳を利用することで、被験者の付加的な侵襲なく組織を採取し、心臓幹細胞を単離する。
被験者等の選定基準	単独でインフォームド・コンセントを与えられる者で、陳旧性心筋梗塞の為に心臓超音波または左心室造影により左心室駆出率が40%以下で、2週間以内に体外循環を用いた待機的冠動脈バイパス手術を施行予定の患者を対象とする。ただし、HIV抗体陽性、HbA1c>8.5%、妊娠している可能性のある女性、バイパス手術2(±1)ヶ月後の再評価で左心室駆出率が40%を超えた者(約8割と想定)は治療対象としない。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	c-kit陽性ヒト心臓幹細胞
由来	<input checked="" type="radio"/> 自己 非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来 <input type="radio"/> 死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	体外循環導入の際に切離される右心耳を無菌的に細切し、氷温の幹細胞培養液(別紙11参照)中に維持して東海大学に搬送。同学内のGMP準拠のCPCにて、コラゲナーゼ処理後、幹細胞培養液中で培養。マグネティック・ビーズを用いてc-kit陽性幹細胞を選別し、更にそのIGF-1受容体陽性分画を単離し培養する。手術3(±1)ヶ月後、バルーン・カテーテルとマイクロカテーテルを用いてバイパス血管内に細胞を投与する。
調製(加工)行程	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
非自己由来材料使用	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 動物種(ニュージーランド産牛血清)
複数機関での実施	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
他の医療機関への授与・販売	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
安全性についての評価	別紙3に示すように、c-kit陽性ヒト心臓幹細胞は最も良く性格付けされている心臓由来の組織幹細胞で、これまでに心筋梗塞のモデル動物130匹以上(この内IGF-1受容体陽性分画は15匹)に対する治療的移植に用いられ、宿主動物の免疫抑制状態にも関わらず、腫瘍形成は一例も認められていない。また、ブタ心臓幹細胞の冠動脈内自家移植による慢性虚血性心不全に対する前臨床試験でも有害事象は認められず、2009年より進行中の第I相臨床試験でも、予定されていた全20例が安全に細胞治療を受け、中間結果をLancet誌に報告した。本研究では同細胞の半分～3分の1程度を占める亜分画を用いるため、安全性はほぼ同様と想定出来るものと考えている。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	統括責任者は、ハーバード大学のAnversa教授の下で心臓幹細胞の研究に7年余り従事し、特にc-kit陽性ヒト心臓幹細胞に関しては、米国での第I相臨床試験を含めた全ての仕事に貢献し、この細胞の取り扱いだけでなく、幹細胞全般や再生医学に関して豊富な知識を有する。また林研究員もヒト腫瘍組織培養等の経験を持ち、加えてAnversa教授の研究室で4ヶ月間研修し、東海大学においてヒト心臓幹細胞の単離・培養を再現している。一方、内科と外科が協力して循環器診療に当たっている榊原記念病院では、過去の実績から上記の選定基準を満たす手術症例が年平均2例程度あり、約3年で目標とする6例の治療が可能であると判断した。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施計画	<p>対象患者本人に、待機的冠動脈バイパス手術に伴う右心耳の部分切除と幹細胞の単離・培養について説明し、自由意志に基づく同意(#1)を得る。バイパス手術時、体外循環導入の際に切離される右心耳の一部を手術室で無菌的に細切し、氷温の幹細胞培養液(別紙11参照)中に維持して東海大学に搬送する。同学内のGMP準拠の細胞調製施設(CPC)にて、以後の操作を無菌的に行う。コラゲナーゼで処理した後、単離された小細胞を幹細胞培養液中で約2週間培養する。米国での第1相臨床試験と同じ方法により、マグネティック・ビーズを使ってc-kit陽性心臓幹細胞(c-kit+)を選別し、その細胞から、同様にマグネティック・ビーズを使ってIGF-1受容体陽性分画(c-kit+/IGF-1R+)を単離し培養する。バイパス手術の2(±1)ヶ月後、心臓超音波検査を行い、左心室駆出率が40%以下の場合(約2割程度の症例と想定される)に限り、細胞治療の対象者として新たに説明を行い、同意(#2)を得る。培養細胞の一部を使い、別紙11に定める各品質基準を確認する。基準を満たさない場合は、当該症例を治療対象から除外する。ガドリニウム造影MRIと安静タリウム心筋シンチグラムを施行し、各バイパス血管の灌流領域の内、残存心筋が最も少ない一本を治療ターゲットとする。細胞投与につき再度説明し同意(#3)を得た後、バイパス血管内に、バルーン・カテーテルとマイクロカテーテルを併用して1,000,000個のc-kit+/IGF-1R+幹細胞懸濁液を投与する。治療1ヶ月後、3ヶ月後、以後3ヶ月毎に2年間に渡って、NYHA分類・PGAスコアによる自覚症状、聴診等の身体的所見、血清NT-proBNPと胸部レントゲンによる心不全評価、12誘導及びホルター心電図による不整脈評価、心臓超音波検査による局所壁運動を含めた左心室機能評価を行う。また幹細胞治療1年後と2年後にガドリニウム造影MRIと安静タリウム心筋シンチグラムを施行し、心筋再生の程度を検証する。全6症例の治療を通じ、安全性を主要評価項目とし、副次的に心不全に対する治療効果を評価する。治療2年後以降も、10年間を目安として定期的に外来でフォローし、最低10年間は記録を保管する予定である。</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	<p>試験に先立ち井口医師が被験者に対して文書を用いて十分に説明し、被験者になることについての本人の自由意思に基づく同意を文書により得る。同意後でも細胞投与前であれば参加の意思はいつでも撤回可能で、その場合でも以後の医療に支障を来すことはない。ただし、被験者保護の観点から細胞投与後の同意取り消しは認めない。</p>
説明事項	<p>「臨床研究に関する倫理指針」並びに「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準じ、本研究の目的・意義・方法や実施期間、予期される効果及び危険、被験者となることへの同意は自由であること、同意しない場合でも何ら不利益を受けないこと、同意した後でも撤回できること、健康被害が生じた際の措置について、文書に記載し説明する。</p>
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	該当しない。
代諾者の選定方針	該当しない。
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<p>被験者に対して重大な事態が生じた場合、「臨床研究に関する倫理指針」並びに「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準じ、研究責任者は、研究機関の長及び統括責任者に速やかに報告しつつ、必要に応じて、研究の中止又は暫定的な措置を講ずる。研究機関の長は、原因の分析を含む対処方針について、速やかに倫理審査委員会の意見を聴き、研究の中止その他の必要な措置を講ずるよう指示した上で、他方の研究機関の長とも情報を共有し、また重大な事態及び講じられた措置等について厚生労働大臣に報告し、その意見を聴く。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>治療後2年間の臨床研究期間終了後も、通常の保険診療として、10年間を目安に被験者を追跡調査する。有害事象が生じた場合には、適切な医療措置を行うと共に、原因の究明に努める。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に伴う補償	
補償の有無	(有) 無
補償が有る場合、その内容	臨床研究保険に加入する予定であり、本研究と、生じた有害事象との因果関係が否定されず、過失が認められない場合、臨床研究保険に規定された範囲内で補償が可能である。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	採取した右心耳及び培養幹細胞は、被験者識別番号により管理する。被験者識別番号と被験者を対応付けるコード表は、榊原記念病院にて井口医師の責任下で厳重に管理する。
その他	本試験の関係者は、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」「個人情報の保護に関する法律」等に基づき、個人情報の保護に最大限の努力を払う。特に、研究責任者等が本試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定されないよう十分に配慮する。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>本研究の資金には、東海大学創造科学技術研究機構医学部門、及び榊原記念病院が共同で取得を予定している、厚生労働科学研究費補助金を充当する見通しであり、これに伴う利害の衝突はない。</p> <p>②既に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> <p>2009年より米国で重症慢性虚血性心不全の第I相臨床試験に用いられているc-kit陽性ヒト心臓幹細胞を、国内で初めて臨床応用する。加えて、動物実験等においてより高い再生能力が示されている、心臓幹細胞のIGF-1受容体陽性分画を用いて、その治療における安全性と有効性を検討することを目的としている。</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)
- ✓ 研究の流れ図、及びポンチ絵(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(及び特に関連性の高い論文三編の別刷、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)
- ✓ 研究の概要を平易な用語を用いて記載した要旨(別紙5)
- ✓ 製品概要書・製品標準書(別紙6)
- ✓ 倫理委員会用研究計画書(別紙7)
- ✓ 倫理審査委員会関連書類(議事録、結果通知書、委員名簿、委員会規定)(別紙8)
- ✓ 研究機関の施設の状況(体制、別紙9)
- ✓ 研究機関の施設の状況(設備、別紙10)
- ✓ 標準操作手順書(SOP)、各種管理基準書、並びに管理様式(別紙11)

(別紙 5)

JOKER 試験の概要を平易な用語を用いて記載した要旨

2007 年、ヒトの心臓に幹細胞が存在することが、統括責任者らの研究によって初めて明らかにされ、成人の心臓でも他の臓器と同様に、古くなった細胞が幹細胞から作られた新しい筋肉や血管で置き換えられていることが分かって来ました。

c-kit というタンパク質を持つヒト心臓幹細胞は、これまでに、心筋梗塞すなわち心臓の筋肉が死んで心臓の働きが悪くなった(心不全)動物 130 匹以上に移植され、筋肉や血管を再生して心臓の働きを改善する能力を持つことが示されました。これに基づいて 2009 年、心筋梗塞により心不全を来した患者さんを対象として、統括責任者も参画し米国で世界初の第 I 相臨床試験が開始されました。予定された 20 名の患者さん全員が無事に細胞治療を受け、これまでのところ有害事象もなく、素晴らしい中間成績が得られています。

一方、2011 年、統括責任者らの研究により、c-kit に加えて IGF-1 受容体というタンパク質を持つヒト心臓幹細胞が、c-kit だけで選ばれた幹細胞と比べて、動物実験において更に優れた再生治療効果を持つことが示されました。

JOKER 試験では、本邦で心筋梗塞のために重度の心不全を来した 6 名の患者さんを対象として、冠動脈バイパス手術の際に切り去られる右心耳という部分の僅かな心臓組織から、c-kit と IGF-1 受容体を併せ持つ幹細胞を選び出して増やします。手術の 3 ヶ月後に、増やしておいた本人の幹細胞を、カテーテルという管を通してバイパス血管内に注入し、2 年間に渡って血液や画像を用いた様々な検査を行います。これにより、心臓幹細胞治療の安全性と、心不全に対する改善効果を評価します。