

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画について

## 【岡山大学病院】

○諮問・付議・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・P1

○申請書・概要書・計画書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・P3

## 【長崎大学大学院医歯薬学総合研究科】

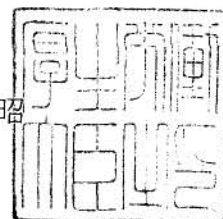
○諮問・付議・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・P16

○申請書・概要書・計画書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・P18

厚生労働省発医政 0528 第 8 号  
平成 22 年 5 月 28 日

厚生科学審議会会長  
垣 添 忠 生 殿

厚生労働大臣 長 妻 昭



諮 問 書

下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、その医療上の有用性及び倫理性に関し、厚生労働省設置法（平成11年法律第97号）第8条第1項イ及びヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成18年厚生労働省告示第425号）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

記

1. 平成22年5月13日に岡山大学病院長から提出された「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」計画



厚 科 審 第 8 号  
平成 22 年 6 月 4 日

科学技術部会部会長

永 井 良 三 殿

厚生科学審議会会長

垣 添 忠 生



ヒト幹細胞臨床研究実施計画について（付議）

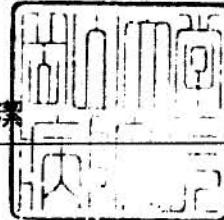
標記について、平成 22 年 5 月 28 日付け厚生労働省発医政 0528 第 8 号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第 3 条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

## 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 森田 潔
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Marbanらによって30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。

## 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くといわれています。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を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

