

その他	<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既に行わ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: SOPシステム管理基準、製造管理、品質管理、衛生管理基準書)
- 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7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。

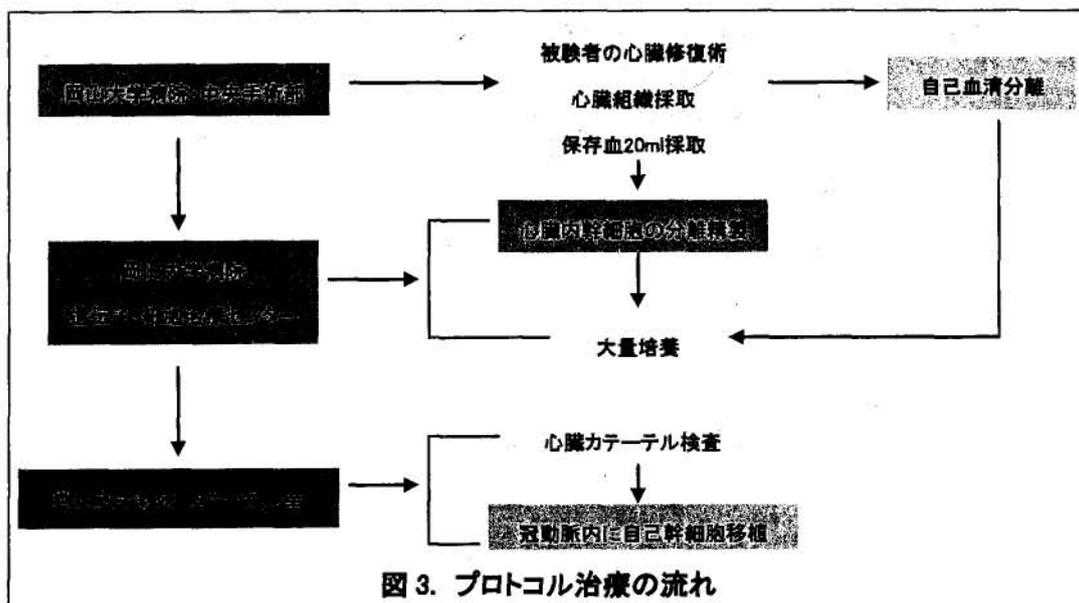
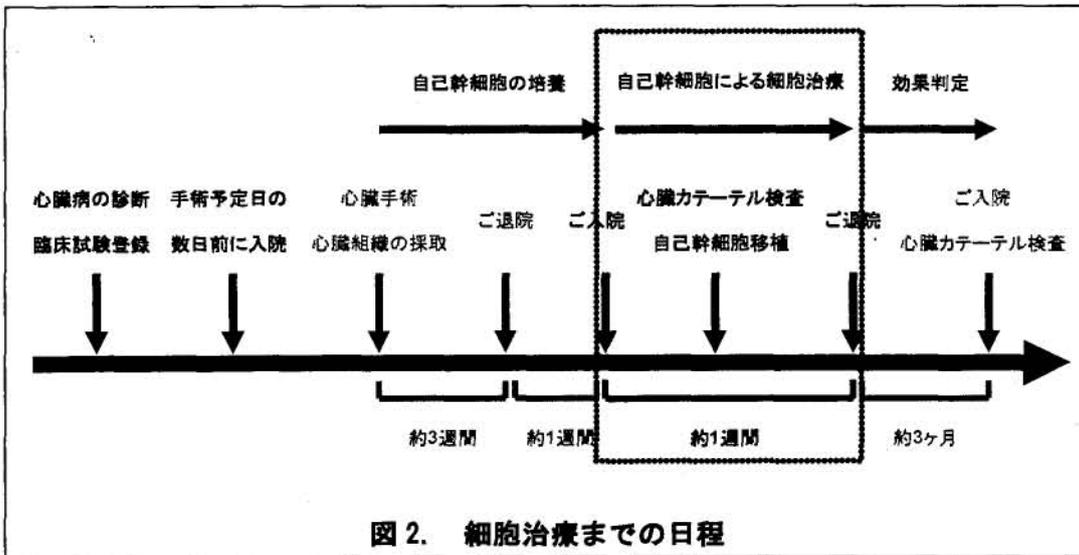
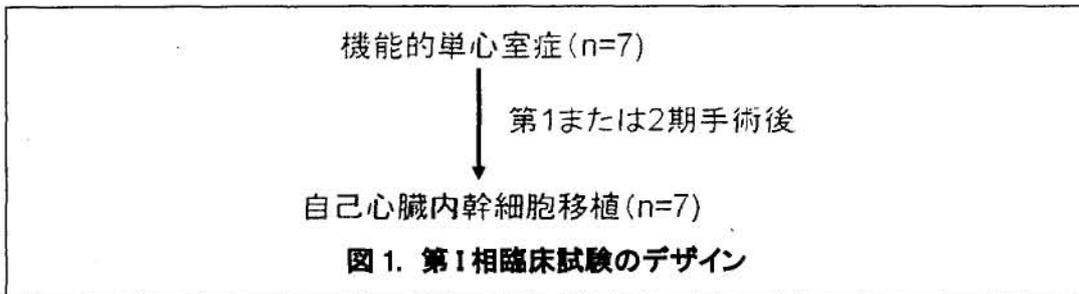
6. 適格基準と臨床試験のスケジュール

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

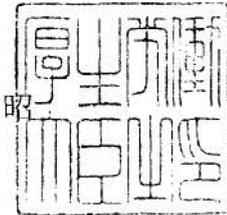




厚生労働省発医政 0603 第 8 号
平成 22 年 6 月 3 日

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28日に長崎大学大学院医歯薬学総合研究科長から提出された「末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験」計画