

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	
研究責任者		
所屬	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	
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。	

被験者等の選定基準	<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>主な除外基準</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
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	<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>
由来	<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>
採取、調整、移植又は投与の方法	<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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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>
調整(加工)行程	<p><input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無</p>
非自己由来材料使用	<p>有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 動物種()</p>
複数機関での実施	<p>有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/></p>
他の医療機関への授与・販売	<p>有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/></p>
安全性についての評価	<p>細菌試験、真菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドキシン試験など、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形発生の有無の確認、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1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、致死性不整の発生を検証する。</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	<p>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。</p>
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ばらう。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>