

脳梗塞慢性期の患者様へ

当院で実施予定の治験のご案内

治験とは

新しい再生医療等製品が治療として使用されるまでには、長い年月とたくさんの人の協力が必要となります。まず多くの治療法の中から「再生医療等製品の候補」を選び出し、動物を用いて効果や副作用の問題は無いかについて調べます。この様な段階を得た後、健康な人や患者様にご協力いただき、適切な量や安全性を確認します。

この様にヒトでの安全性や有効性を確認する試験の事を「臨床試験」と呼び、その中でも厚生労働省に再生医療等製品として認めてもらうために行う臨床試験の事を「治験」と呼びます。

今回の治験製品は、患者さん本人の骨髄液由来間葉系幹細胞からなる製品を使用し、再生医療等製品として承認を目指しています。

ご参加いただける方

下記に当てはまる方

- 20歳以上70歳未満の方
- 脳梗塞発症後、6か月以上5年以内の方
- 片側の内頸動脈灌流域に生じた脳梗塞の方
- 中程度～重度の麻痺がある方
- 治験に参加する事に対して本人が同意できる方

下記に該当する方は参加いただけません

- 過去2年間にけいれん発作があった方
- 重度の貧血、血小板減少症を合併している方。
- 重度の循環器疾患や内科的合併症のある方
- その他、医師が安全性上の懸念があると考えられる方
- 授乳中、妊娠中あるいは妊娠を希望している方

～ご参加までの流れ～

- 募集期間：2024/12/1～
- お送りいただくもの：以下の資料4点を主治医に作成いただき、宛先までお送りください。
 - ① 治験への参加チェックリスト
 - ② 診療情報提供書
 - ③ MRI/CT画像（最新の画像と発症時の画像（ある場合））をCD-R 1枚に焼いたもの
 - ④ 上記MRI/CT画像のうち、皮質運動野を含むMRI画像（Axial）を紙印刷したもの
- 宛先：〒060-8648 北海道札幌市北区北14条西5丁目 北海道大学病院 臨床研究開発センター 治験支援部門 レインボー係
- 送付された資料を確認し、主治医へお手紙にてご連絡させていただきます。
- 治験候補となった方には、北海道大学病院の外来を受診していただき、詳しい検査を行って治験に参加いただけるかどうかを確認します。

自家骨髄間葉系幹細胞を用いた治験について

自家骨髄間葉系幹細胞とは？

Bone marrow stem cellの略でBMSCとも呼ばれます。患者さん本人の骨髄液の中に含まれる細胞で、骨・脂肪・軟骨など色々な細胞になる事が可能な幹細胞の一種と考えられています。

BMSCは脳内に投与されると、脳の細胞に変化したり、障害された脳細胞を保護したりすることで失われた脳機能を回復する事が多くの動物実験で報告されていて、患者さんの麻痺を改善させる効果が期待されると考えられています。

ヒトに対する使用経験は？

脳梗塞急性期の患者さんを対象に、自家骨髄間葉系幹細胞を脳内に投与した研究を先行して行っており、安全性に関する問題は生じていません。

どんな効果があるのですか？

現在、麻痺を改善させる治療法はありません。細胞を移植する事で脳内の神経細胞に変化したり、周辺の脳内環境を良くすることによって脳梗塞後遺症が改善できる可能性があると考えられます。

動物実験では幹細胞を投与しなかったグループに比べて麻痺が改善される事が示されています。

参加する期間は？

おおよそ1年半です。

- 血小板液の採血のために、2～3回程度、外来を受診していただきます。
- その後、3日程度入院いただき、骨髄液を採取します。その骨髄から、間葉系幹細胞を培養します。
- 製品の投与時には2～3週間入院していただきます。製品投与は、手術室にて麻酔下で行います。
- その後は、回復期リハビリ施設へ転院していただき、3か月間リハビリテーションを実施いただきます。
- 1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月、12ヵ月で外来を受診いただき、安全性と有効性を慎重に確認します。

どのような手術ですか？

手術当日、頭に専用のフレームと呼ばれる固定装置を取り付けます（麻酔したうえでネジで頭蓋骨に固定します）。その装置に、事前にコンピューターで計算したルートで針を通し、脳内に進めます。脳深部刺激療法という脳内に電極を入れる標準的な手術手法とほとんど同じ手法です。今回は全員の患者さんに製品が投与されます。

副作用の心配は？

自家幹細胞ですので、副作用の可能性は低いと考えていますが、使用した培養液などに対するアレルギー反応の可能性はあります。この場合、しばらく熱が出るなどが想定されます。一方、一番心配される幹細胞のがん化ですが、これまでの我々の研究では投与した細胞がガン化したという副作用は有りませんでした。脳内に針で細胞を戻すためそれによって新たな脳内出血を起こす危険性が考えられますが、事前に安全なルートをコンピューターによる解析で決定したうえで投与します。

治験についてのお問合せ

【治験責任医師】

北海道大学病院 脳神経外科
栗栖宏多

【相談窓口】

北海道大学病院
臨床研究開発センター
治験支援部門 レインボー担当
hcrmics@huhp.hokudai.ac.jp

〒060-8648

北海道札幌市北区北14条西5丁目
北海道大学病院
臨床研究開発センター
治験支援部門 レインボー係

(RAINBOW-2a 研究)

RAINBOW-2a 試験 患者様のご紹介に際して

治験参加希望者様

主治医師御侍史

北海道大学病院 脳神経外科

治験責任医師 栗栖宏多

拝啓 時下ますますご清祥のこととお喜び申し上げます。

北海道大学病院では、脳梗塞の慢性期の患者さんを対象とした再生医療等製品の医師主導治験を計画しております。

本治験の詳細を下記に記載いたします。内容をご確認いただき、先生が診ている患者様に本治験へのご参加の可能性があるかをご検討いただき、ご参加の可能性がありますらご紹介いただきたく存じます。

ご紹介いただく際は、治験参加基準確認のために患者さんの治療状況などを確認させていただく必要がございますので、お手数ではございますが①診療情報提供書(簡単な経過、服用中の薬の情報)、②最新のMRI/CT(必須)および発症時の画像(ある場合)、③別紙「治験への参加チェックリスト」2枚を記載、④皮質運動野を含むMRI画像(Axial画面)を1枚印刷していただき、送付をいただけますと幸いです。

ご多忙の折、大変恐縮ではございますが、何卒ご検討の程、お願い申し上げます。ご不明な点がございましたら以下までご連絡いただきますようお願いいたします。

まずは、略儀ながら書面をもちましてお願い申し上げます。

敬具

【治験課題名】

脳梗塞慢性期患者を対象とした自家 MSC (HUNS001-01) の脳内投与による再生治療の有効性及び安全性を検討する第 II a 相試験 (RAINBOW-2a 研究)

【治験の種類】

非盲検、非対照、探索的試験

【目的】

脳梗塞慢性期患者を対象として、脳梗塞周辺部位の脳内の健常部位に HUNS001-01 を投与した際の有効性及び安全性を評価する。

【対象疾患】

脳梗塞慢性期(片側の内頸動脈灌流域の脳梗塞)の患者

【送付先】

〒060-8648 北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

北海道大学病院 臨床研究開発センター 治験支援部門 レインボー係

別紙 治験への参加チェックリスト

患者名 _____

① 患者様の健康保険情報をお知らせください。

【 国保 ・ 健保 ・ 共済 ・ その他 () 】

② 下記、選択基準、除外基準についてご確認いただき、該当するほうに☑をお願いいたします。

選択基準

項目	Yes	No
(1) ご紹介時において年齢が 20 歳以上 70 歳未満の患者		
(2) ご紹介時において脳梗塞発症後、6 か月以上 5 年以内の患者		
(3) 片側の内頸動脈灌流域に生じた脳梗塞の患者		
(4) 脳梗塞による片側の麻痺によって中等度～重度の運動機能障害 (modified Rankin Scale 3 又は 4) かつ下肢の運動機能障害 (Brunnstrom stage III 又は IV) を有する患者		

Modified Rankin Scale	
0	全く症候が無い
1	日常の務めや活動は行える
2	発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りの事は介助無しに行える
3	何らかの介助を必要とするが、歩行は介助無しに行える
4	歩行や身体的要求には介助が必要である
5	寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする

Brunnstrom stage

等級ステージ	機能段階	詳細
ステージ I	随意運動なし (弛緩)	意図的に筋肉を収縮することができない
ステージ II	連合反応	意図的、反射的な筋収縮が少し見られる
ステージ III	共同運動	随意的で大きな運動が可能
ステージ IV	分離運動が出現	随所で機能的な動きが可能
ステージ V	分離運動の範囲拡大	自立した生活ができる
ステージ VI	意図的に分離運動が可能	正常に近い運動レベルまで達成

項目	Yes	No
(5) 自己報告又は家族の報告による脳梗塞発症前の modified Rankin Scale が 0 又は 1 である患者		
(6) 本治験スケジュールにおける外来通院及び入院が可能な患者		
(7) 本治験への参加にあたり十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られるもしくは意思表示ができる患者。		

除外基準

項目	No	Yes
(1) 過去 2 年間にけいれん発作の既往がある患者		
(2) 重度の貧血 (ヘモグロビン < 10.0 g/dL)、又は血小板減少症 (血小板数 < $150 \times 10^3 / \mu\text{L}$) を合併している患者		
(3) 悪性腫瘍疾患の合併、又は既往のある患者		
(4) Syphilis、HBV、HCV、HIV-1/2、HTLV-1、Parvo virus の検査が陽性の患者		
(5) 心臓ペースメーカー、金属製の心臓人工弁、除細動装置 (ICD) 等で MRI 検査を受けることができない患者		
(6) 紹介時の体重が、男性：45 kg 未満、女性：40 kg 未満の患者		
(7) 現在、治験又は介入を伴う臨床試験に参加中の患者		

このほか、重度の循環器疾患(虚血性心疾患、心不全、高血圧等)、肝機能障害、腎機能障害を有する患者様、授乳中・妊娠を希望される患者様は除外となります。

また、当院で行う MRI (特殊な DTI 法) による脳皮質の運動神経残存量の結果や下肢拘縮の程度が強い方に関する基準がございますため、患者様には他の条件にて入れない可能性がある事を事前にご説明いただけますと幸いです。

【記載日】 202 年 月 日 【担当医名】