

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成24年 10月 24日

厚生労働大臣 殿

| | | | |
|------|------------------|-----------------------------|--|
| 研究機関 | 所在地 | 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15 | |
| | 名称 | 大阪大学医学部附属病院 | 06-6879-6551 (電話番号) 06-6879-6549 (FAX 番号) |
| | 研究機関の長 役職名・氏名 | 大阪大学医学部附属病院長 | 吉川 秀樹 |



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 |
|--------------------------------|--|
| 重症心筋症に対する骨格筋筋芽細胞シート移植による治療法の開発 | 大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座 心臓血管外科学 教授 澤 芳樹 |



ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

| | |
|--------------|--|
| 研究課題名 | 重症心筋症に対する骨格筋筋芽細胞シート移植による治療法の開発 |
| 申請年月日 | 平成24年10月24日 |
| 実施施設及び研究責任者 | 実施施設：大阪大学医学部附属病院 研究責任者：澤 芳樹 |
| 対象疾患 | 重症心筋症（拡張型心筋症および虚血性心筋症） |
| ヒト幹細胞の種類 | 骨格筋筋芽細胞 |
| 実施期間及び対象症例数 | 登録期間 3年間 目標症例数：DCM 症例 20 例及び ICM 症例 20 例 |
| 治療研究の概要 | LVAS 装着を必要とする前段階、または年齢などにより心移植適応とならない重症心筋症患者に対し、自己の骨格筋から単離した筋芽細胞を、温度応答性培養皿を用いてシート化し、心臓外壁に移植する。 |
| その他（外国での状況等） | 申請者により、LVAS 装着患者に対する筋芽細胞シート移植の臨床研究が、指針施行以前より開始され、総括が行われている。2009年8月より開始された第Ⅰ相試験ではDCM 5例、ICM 7例にシート移植を実施し、安全性の観点から研究の継続に差し支えないとの中間報告がなされている。 |
| 新規性について | 骨格筋筋芽細胞シートによる第Ⅱ相臨床研究である。 |

骨格筋採取



麻酔下に内側広筋から骨格筋を3g以上採取



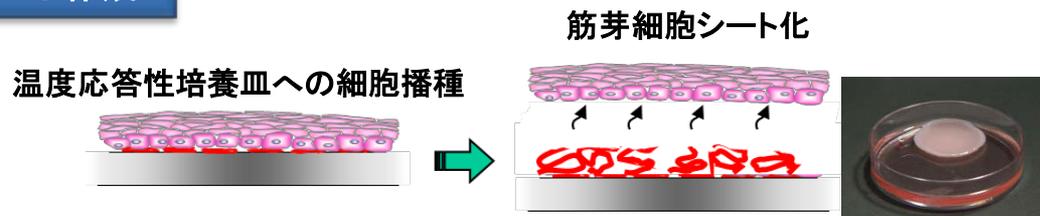
細胞培養・単離



Cell Processing Centerにて筋芽細胞を単離・培養



筋芽細胞シート作成



筋芽細胞シート化

温度応答性培養皿への細胞播種

シート移植術



全身麻酔下、側開胸で心表面に筋芽細胞シートを移植

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

| | | | | |
|----------------------------|--------|--|--|--|
| 臨床研究の名称 | | 重症心筋症に対する骨格筋筋芽細胞シート移植による治療法の開発 | | |
| 研究機関 | | | | |
| | 名称 | 大阪大学医学部附属病院 | | |
| | 所在地 | 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 | | |
| | 電話番号 | 06-6879-5111 | | |
| | FAX 番号 | 06-6879-5207 | | |
| 研究機関の長 | | | | |
| | 役職 | 病院長 | | |
| | 氏名 | 吉川 秀樹 | | |
| 研究責任者 | | | | |
| | 所属 | 大阪大学大学院医学系研究科外科学臨床研究医学専攻 外科学講座心臓血管外科学 | | |
| | 役職 | 教授 | | |
| | 氏名 | 澤 芳樹 | | |
| | 連絡先 | Tel/Fax | Tel : 06-6879-3160 /Fax : 06-6879-3159 | |
| | | E-mail | sawa@surg1.med.osaka-u.ac.jp | |
| | 最終学歴 | 大阪大学医学部 | | |
| | 専攻科目 | 心臓血管外科 | | |
| 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 | | | |
| | 所在地 | 〒 | | |
| | 電話番号 | | | |
| | FAX 番号 | | | |
| 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 | | | |
| | 氏名 | | | |
| 臨床研究の目的・意義 | | 重症心筋症患者を対象として、培養骨格筋筋芽細胞シート移植術に基づく再生療法の効果、安全性、及び実施可能性を評価することを目的とする。主要評価項目は左室全体の収縮機能（LVEF）を指標として、有効性を確認することである。副次評価項目は、筋芽細胞シート移植術の実施可能性、左室心筋局所の収縮性の改善、左室 | | |

| | | | | | |
|-----------|---|----|---------------------------------|------|---|
| | <p>リモデリング、心不全の重症度・症状の改善、及び、有害事象の観察（有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間）とする。</p> <p>本臨床研究の意義は、重症心筋症患者を対象とした自己細胞由来の筋芽細胞シート移植術の有効性、安全性を明らかにし、LVASの装着及び心臓移植が回避できる、新たな再生医療の確立の礎を築くことにある。</p> <p>この治療法の確立により、最終的には重症心筋症患者の生活の質の向上、及び早期の社会復帰の実現に大きく寄与することが期待される。</p> | | | | |
| 臨床研究の対象疾患 | | | | | |
| | <table border="1"> <tr> <td data-bbox="244 712 603 808">名称</td> <td data-bbox="603 712 1465 808">重症心筋症（拡張型心筋症（DCM）及び虚血性心筋症（ICM））</td> </tr> <tr> <td data-bbox="244 808 603 1384">選定理由</td> <td data-bbox="603 808 1465 1384"> <p>内科的治療に抵抗性の重症心筋症で心機能がある程度保たれ、他の臓器不全が進行していない心筋症患者に対しては、機能的僧帽弁閉鎖不全に対する僧帽弁形成術や、左室形成術などが行われているが、これらの術式が対象となるのは一部の患者のみである。また、心臓移植及びLVASの装着は、それぞれ深刻なドナー不足や合併症など多くの問題を抱えているという背景も考慮して、本臨床研究では重症心筋症としてDCM及びICMに焦点をあて、とくにLVAS装着が必要となる前の段階の重症心筋症（DCM及びICM）患者、あるいは高齢などの理由により心臓移植が適応とならない重症心筋症（DCM及びICM）患者を対象とする。また、ICMにおいては、極めて重症の、例えば高度肺高血圧症を有するようなICM患者を対象とする。</p> </td> </tr> </table> | 名称 | 重症心筋症（拡張型心筋症（DCM）及び虚血性心筋症（ICM）） | 選定理由 | <p>内科的治療に抵抗性の重症心筋症で心機能がある程度保たれ、他の臓器不全が進行していない心筋症患者に対しては、機能的僧帽弁閉鎖不全に対する僧帽弁形成術や、左室形成術などが行われているが、これらの術式が対象となるのは一部の患者のみである。また、心臓移植及びLVASの装着は、それぞれ深刻なドナー不足や合併症など多くの問題を抱えているという背景も考慮して、本臨床研究では重症心筋症としてDCM及びICMに焦点をあて、とくにLVAS装着が必要となる前の段階の重症心筋症（DCM及びICM）患者、あるいは高齢などの理由により心臓移植が適応とならない重症心筋症（DCM及びICM）患者を対象とする。また、ICMにおいては、極めて重症の、例えば高度肺高血圧症を有するようなICM患者を対象とする。</p> |
| 名称 | 重症心筋症（拡張型心筋症（DCM）及び虚血性心筋症（ICM）） | | | | |
| 選定理由 | <p>内科的治療に抵抗性の重症心筋症で心機能がある程度保たれ、他の臓器不全が進行していない心筋症患者に対しては、機能的僧帽弁閉鎖不全に対する僧帽弁形成術や、左室形成術などが行われているが、これらの術式が対象となるのは一部の患者のみである。また、心臓移植及びLVASの装着は、それぞれ深刻なドナー不足や合併症など多くの問題を抱えているという背景も考慮して、本臨床研究では重症心筋症としてDCM及びICMに焦点をあて、とくにLVAS装着が必要となる前の段階の重症心筋症（DCM及びICM）患者、あるいは高齢などの理由により心臓移植が適応とならない重症心筋症（DCM及びICM）患者を対象とする。また、ICMにおいては、極めて重症の、例えば高度肺高血圧症を有するようなICM患者を対象とする。</p> | | | | |
| 被験者等の選定基準 | <p>本臨床研究では、以下の2段階の症例登録（骨格筋採取前の症例登録並びに筋芽細胞シート移植術実施前の症例登録）を行う。</p> <p>【被験者一次登録時の適格基準】</p> <p>本臨床研究への一次登録時に、以下の一次登録選択基準のすべての項目を満たし、一次登録除外基準のいずれの項目にもあてはまらない患者を被験者とする。</p> <p>【一次登録選択基準】</p> <p>1) 臨床的診断による拡張型心筋症*、あるいは虚血性心筋症と診断されている患者</p> <p>*：特発性DCM、心筋炎後心筋症、産褥後心筋症、肥大型心筋症（拡張相）など</p> | | | | |

- 2) ジギタリス、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、β 遮断薬といった内科的治療によっても改善が見られない、New York Heart Association (NYHA) 分類 II 度以上の心不全が持続している患者
- 3) 一次登録前 4 週以内に心臓超音波検査で左室駆出率が 35%以下の患者
- 4) 同意取得時に年齢が 20 歳以上の患者。
- 5) 文書によるインフォームド・コンセントが得られている患者

【一次登録除外基準】

- 1) 筋変性疾患を有する患者
- 2) 活動性の感染症を有する患者
- 3) 登録前6ヵ月以内にアルコール中毒症又は薬物依存症の既往を有する患者
- 4) 登録前5年以内に悪性腫瘍を有する患者
- 5) HIV、HBV、HCV、HTLV陽性である患者
- 6) 妊娠あるいは妊娠している可能性がある患者
- 7) 精神病又は精神症状を合併しており本臨床研究への参加が困難と判断される患者
- 8) その他、研究責任者の判断により、当研究への参加が不適当と考えられる患者

【被験者二次登録時の適格基準】

以下の選択基準のすべての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にもあてはまらない被験者を二次登録する。

【二次登録選択基準】

- 1) 一次登録が完了している患者
- 2) 実施計画書「7.2.2. 規格」に規定された品質をみたす自己由来細胞（培養筋芽細胞シート）が作製されている患者
- 3) 温度感受性培養皿内で筋芽細胞シートが剥離している患者

【二次登録除外基準】

- 1) 自己細胞由来の筋芽細胞シート作製完了後の本臨床研究への参加継続を拒否した患者
- 2) その他、研究責任者の判断により、本臨床研究への参加継続が不適当と考えられる患者

臨床研究に用いるヒト幹細胞

| | |
|-----------------|--|
| 種類 | 骨格筋筋芽細胞 |
| 由来 | 自己 ・非自己・株化細胞 生体由来 ・死体由来 |
| 採取、調製、移植又は投与の方法 | <p>1) 外科手術の立案 一次登録完了後に、症例に応じて筋芽細胞シート移植術までに必要な外科手術（僧帽弁形成術、左室形成術、冠動脈バイパス術、及びそれらに付随する術式として僧帽弁乳頭筋間縫縮術、三尖弁形成術、両心室ペーシングリード装着術、メイズ手術、大網移植、PCIなど）の計画を立てる（外科手術を計画しないことも可能である）。</p> <p>2) 自己骨格筋からの筋芽細胞の採取 一次登録完了後に、手術室において、局所麻酔下あるいは全身麻酔にて内側広筋（vastus medialis）より、骨格筋を3g以上を採取する。</p> <p>3) 自己骨格筋から採取した筋芽細胞の培養 採取した骨格筋を保存溶液に浸漬し、大阪大学医学部附属病院未来医療センターの細胞分離培養システム（Cell Processing Center：CPC）に搬送し、同施設にて筋芽細胞を単離し、移植細胞数に達するまで、3-4週間程度の継代培養を行う。筋芽細胞が移植細胞数に達したら凍結保存液にて-150℃で凍結保存する。筋芽細胞凍結時に培養上清の細菌、マイコプラズマ、エンドトキシンのチェックを行う。なお、筋芽細胞凍結時に実施計画書「7.2.2. 規格」に規定された品質を満たさない場合には、「2）自己骨格筋からの筋芽細胞の採取」を再度実施する。2回実施しても実施計画書「7.2.2. 規格」に規定された品質を満たさない場合には実施計画書「12.1. 被験者毎の中止基準」に従う。</p> <p>4) 筋芽細胞シートの作製 筋芽細胞解凍後、温度感受性培養皿に播種する。培養終了後、温度感受性培養皿内で細胞シートが剥離していることを確認後、出荷判定を行い、二次登録の手続きを行う。その後、筋芽細胞シートを手術室へ搬入する。なお、筋芽細胞シートの作製時に実施計画書「7.2.2. 規格」に規定された品質を満たさない場合もしくは筋芽細胞シートの剥離が確認できない場合には、「2）自己骨格筋からの筋芽細胞の採取」を再度実施する。2回実施しても試験物概要書実施計画書「7.2.2. 規格」に規定された品質を満たさない場合には実施計画書「12.1. 被験者毎の中止基準」に従う。</p> |

| | | |
|----------------------|---|--|
| | | <p>5) 筋芽細胞シート移植術</p> <p>筋芽細胞シート移植術は、左側開胸又は胸骨正中切開にて筋芽細胞シート移植を行う。筋芽細胞シート移植術と他の必要な外科手術を同時に行う場合は、先に他の外科手術を行い、その後、同術野より筋芽細胞シートを移植する。</p> <p>虚血性心筋症の場合は、心筋梗塞部位とその周囲に移植を行うが、術野の確保が困難な場合には、心筋梗塞部位に近い部位に移植する。拡張型心筋症の場合には、左心室前壁から側壁にかけて移植する。移植後は、フィブリン糊を噴霧して、筋芽細胞シートを固定する。</p> <p>なお、これまでの臨床研究の結果から、懸念される重篤な不整脈の発生予測及びリスク低減のために、移植後少なくとも2週間は入院することとし、継続的な観察と速やかな対応が行える環境とする。</p> |
| | 調製（加工）工程 | 有・無 |
| | 非自己由来材料使用 | 有・無 動物種（ウシ） |
| | 複数機関での実施 | 有・無 |
| | 他の医療機関への授与・販売 | 有・無 |
| 安全性についての評価 | 有害事象の観察：骨格筋採取から、筋芽細胞シート移植後の有害事象を観察する（有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間）。 | |
| 臨床研究の実施が可能であると判断した理由 | <p>筋芽細胞シート移植術は、心機能改善効果を有することをラット心筋梗塞モデル^(14,15)、DCMハムスター⁽¹⁶⁾ならびに、イヌDCM様モデルを用いた大動物前臨床研究⁽¹⁷⁾において示されている。また、冠動脈の支配状態がヒトに近く、側副血行路が発達しないため慢性心不全モデルにより適したミニプタを用いた試験においても、低下した左室収縮機能は、プタ骨格筋芽細胞シートの心臓表面へ貼付することにより改善が認められた（試験物概要書3.1.1効力を裏付ける薬理作用）。</p> <p>既に終了したLVAS装着済みのDCM患者（4症例）を対象とした筋芽細胞シート移植術の臨床研究で、筋芽細胞シート移植術は、安全な治療法で、LVASからの離脱（2症例）、及び心臓移植（2症例、筋芽細胞シート移植後それぞれ594日後、560日後）に到達するという結果が得られている（試験物概要書参照）。また、現在、進行中のLVAS装着前の重症心筋症患者（DCM、ICM）を対象とした臨床研究でも、これまで筋芽細胞シート移植を行った患者に筋芽細胞シートに起因する重篤な有害事象は認められていなく、有効性を示唆する成績が得られつつある。すなわち、重症心筋症患者に対する筋</p> | |

| | |
|------------------|---|
| | <p>芽細胞シート移植は、安全かつ有効な治療法であるという結果が得られつつある。</p> <p>以上のような非臨床及び臨床研究の結果を踏まえ、安全性の検討の段階から、先進医療制度の下で、より多くの患者を対象として有効性と安全性の更なる検討へと進むことは可能と考えられた。</p> |
| <p>臨床研究の実施計画</p> | <p>デザインの型</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 単施設 2) 試験の相：第II相 3) デザインの型：単群 4) 対照：無 5) ランダム化：無 6) 遮蔽化：無 <p>目標登録被験者数・被験者登録期間・研究実施期間</p> <p>目標登録被験者数：二次登録被験者として、DCM症例20例及びICM症例20例</p> <p>被験者登録期間：3年（本実施計画書が承認され、病院長の実施許可が通知された日を研究開始とし、それから3年間、被験者一次登録を受理する）</p> <p>研究実施期間：4年（本実施計画書が承認され、病院長の実施許可が通知された日を研究開始とし、それから4年以内に最終被験者の研究参加を終了する）</p> <p>プロトコル治療の定義</p> <p>本臨床研究におけるプロトコル治療とは、以下の「自己骨格筋からの筋芽細胞の採取」開始から「培養骨格筋筋芽細胞シート移植術」完遂までとする。</p> <p>一次登録後、90日以内にプロトコル治療を開始する。</p> <p>併用治療</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 併用薬／治療 <p>心不全治療薬剤に関しては、本臨床研究の被験者の安全性確保のため、プロトコル治療終了後も術前に服用していた以下の薬剤の服用を継続する。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) β遮断薬 (2) ARB (3) ACE阻害薬 |

| | | |
|--|--|--|
| | | と ④参加した後でも、撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと ⑤研究の方法（研究対象者として選定された理由 等） ⑥期待される結果及び起こりうる危険性・不都合 ⑦他の治療方法 ⑧個人情報の取扱い ⑨研究結果の提供 ⑩研究成果の公表 ⑪費用負担に関すること ⑫臨床研究の資金源 ⑬知的財産権等の帰属 ⑭補償の有無 ⑮研究終了後の対応 ⑯試料(資料)の保存・保存期間及び使用方法 ⑰臨床研究の開示 ⑱問い合わせ先（研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先 等） |
| 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 |
| | 代諾者の選定理由 | |
| 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法 | 有害事象の発現に際しては、研究責任者は、適切な救急処置を施し、被験者の安全の確保に留意し、必要に応じて専門医師による診断を受けることにより原因究明に努める。また、被験者の本臨床研究参加中及びその後を通じて、臨床上問題となる本臨床研究に関連した重大な有害事象に対して十分な医療措置を講じる。 研究責任者は、症例報告書に有害事象名など必要事項を記載する。また、発生した有害事象、特に本臨床研究との因果関係が否定できない事象については、可能な限り追跡調査を行う。 重篤な有害事象が認められた場合は、研究責任者は、大阪大学医学部附属病院「ヒト幹細胞を用いる臨床研究における有害事象への対応に関する手順書」（以下「有害事象手順書」と記す。）に従い病院長に報告し、当該臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などの審議を受け、必要な場合は臨床研究を中止する。 さらに、「有害事象手順書」に従い、病院長は、本臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合等が発生した場合には、それに対する対応の状況と結果を公表し、厚生労働大臣に逐次報告する。研究期間のみならず研究終了後の追跡調査において重篤な有害事象や不具合が明らかになった場合も厚生労働大臣への報告を行う。研究期間のみならず研究終了後の追跡調査において「重 | |

| | | |
|---------------------------|--------------|--|
| | | <p>大な出来事」が明らかになった場合も厚生労働大臣への報告を行う。</p> |
| 臨床研究終了後の追跡調査の方法 | | <p>研究責任者は、研究終了後も有効性及び安全性の確保の観点から、定期的な経過観察のための診察等により、適当な期間の追跡調査を実施するとともに、必要に応じて、適切な措置を講ずるよう努める。</p> <p>研究責任者は、追跡調査の結果、重大な事態が認められた場合には、その結果について病院長に報告する。</p> <p>なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。</p> |
| 臨床研究に伴う補償 | | |
| | 補償の有無 | 有・ <input checked="" type="radio"/> 無 |
| | 補償が有る場合、その内容 | <p>臨床研究は補償保険が設定できないため、適切な補償保険への加入は不可能である。本臨床研究の実施に起因して有害事象又は不具合が発生し、被験者に健康被害が生じた場合は、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように研究責任者及び大阪大学医学部附属病院が誠意を持って対応する。</p> <p>なお、研究責任者及び実施医療機関は、当該臨床研究において一切の金銭的利益を受けず、臨床研究の実施も研究費によってまかなわれている。そのため、生じた健康被害においての医療費・医療手当の支給が困難であり、提供される治療等には、健康保険を適用し、その他の補償は行わない。</p> |
| 個人情報保護の方法 | | |
| | 連結可能匿名化の方法 | <p>被験者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。</p> |
| | その他 | <p>公表に際しては被験者の名前が直接公表されない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。</p> |
| 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>本臨床研究に関して、外部からの資金提供はない。本臨床研究に関連する経費は大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学講座への研究費など自己調達した資金を使用する。</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>研究責任者らは、すでに LVAS 非装着の重症心筋症（DCM 及び ICM）患者に対する筋芽細胞シート移植のヒト幹細胞臨床研究（以下、「現行臨床研究」とする）を実施中*である。現行臨床研究は、安全性の評価を目的として実施している。</p> <p>今回、研究責任者らは、本臨床研究を、現行臨床研究に続いて、多数の重症心筋症（DCM 及び ICM）患者を対象として、有効性をより検証的に評価する目的で計画した。</p> <p>すなわち、本臨床研究の新規性は以下の 2 点である。</p> <p>①有効性の評価を主要評価に置いたこと</p> <p>②有効性の評価に新たな項目を加えたこと</p> <p>なお、本臨床研究と現行臨床研究との間で、培養筋芽細胞シートの作製・移植手順に違いはない。</p> <p>*：厚生労働省「ヒト幹指針への適合性が承認され我が国で実施されているヒト幹細胞臨床研究の一覧」の 15 番</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○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
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 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
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 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
- 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
- その他（資料内容：院内承認実施計画書）
- その他（資料内容：症例報告書様式）
- その他（資料内容：ヒト幹細胞臨床研究審査委員会関連資料）
- その他（資料内容：参考文献）

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

【本研究の概要】

心筋症は、心筋の線維化が進行し心臓の収縮機能が低下する疾患群である。その中で、拡張型心筋症（DCM）は原因が不明であり、心筋の線維化とともに心室が拡張して、心機能が低下する。虚血性心筋症（ICM）は、主に心筋梗塞など冠動脈病変に基づく疾患で、心筋が壊死・線維化を起こすことにより心機能が悪くなる。いずれの疾患も、病気の進行とともに治療に抵抗性となり、全身の臓器不全が進行する。標準的治療に対して無効な場合、心臓移植を余儀なくされるが、臓器提供の不足や移植待機期間中の補助人工心臓装着に伴う合併症が大きな問題となっている。

本研究の目的は、これまで心臓移植しか治療法がなかった重症心筋症に対して、培養骨格筋筋芽細胞シート移植術に基づく再生療法の効果、安全性、及び実施可能性を評価することである。

【本研究の背景】

現在、DCM 罹患患者数は、全国で約 1 万 8 千人と推測される。高齢化社会の進行に伴って、患者数は増加傾向にある。また、ICM は、心筋梗塞などの重篤な冠動脈疾患に基づく疾患であり、食生活をはじめとした生活習慣の欧米化と相まって、患者数は増加傾向にあり、DCM とともに心筋症の多くの部分を占めている。

心筋症の対症的治療法としてはジギタリス、利尿薬、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬、 β 遮断薬といった内科的治療が存在する。外科的治療法としては、機能的僧房弁閉鎖不全症に対する僧房弁形成術や左室形成術などが一部の患者で有効である。しかし、これらの治療が有効なのは、ある程度心機能が保たれ、全身状態の良い患者に限られており、治療に奏効しない場合は心臓移植しか根治的治療法はない。しかし、我が国では臓器提供不足が問題で、移植待機期間が欧米と比べるとはるかに長い。また、移植待機期間中に補助人工心臓装着を行わざるを得ない場合もあるが、この治療は感染症や脳血管合併症など多くの合併症を抱えている。

我々は、自己の骨格筋から単離した筋芽細胞を、温度応答性培養皿を使用してシート化し、心機能の落ちた心臓表面に移植することにより心機能改善を目指す新たな治療法を開発してきた。ラット心筋梗塞モデル、DCM ハムスターならびに、イヌ DCM 様モデルに対する動物実験でも、温度応答性培養皿を用いて作成した筋芽細胞シートは心機能改善効果を示すことが明らかとなった。このような前臨床研究の結果に基づき、我々は DCM ならびに ICM 患者を対象とした筋芽細胞シート移植の 2 つの臨床研究及び 1 つの治療を行った。現在までに合計 16 例の患者にシート移植術を施行し、この治療法は、安全かつ有効な治療法であるという結果が得られつつある。

【本研究の目的と意義】

本臨床研究の意義は、重症心筋症患者を対象とした自己細胞由来の筋芽細胞シート移植術の有効性、安全性を明らかにし、補助人工心臓の装着及び心臓移植が回避できる、新たな再生医療の確立の礎を築くことにある。

この治療法の確立により、最終的には重症心筋症患者の生活の質の向上、及び早期の社会復帰の実現に大きく寄与することが期待される。

【対象疾患・目標症例数】

拡張型心筋症：20例、虚血性心筋症：20例

【評価項目】

主要評価項目：左室全体の収縮機能（LVEF）を指標として、有効性を確認すること。

副次評価項目：筋芽細胞シート移植術の実施可能性、左室心筋局所の収縮性の改善、左室リモデリング、心不全の重症度・症状の改善、及び、有害事象の観察（有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間）とする。

【観察スケジュール】

| 観察・検査・評価日 | スクリーニング | 一次登録 | 骨格筋採取前 | 骨格筋採取 | 筋芽細胞シート移植前 | 二次登録 | 筋芽細胞シート移植 | 筋芽細胞シート移植後 | | | | 中止時 |
|----------------|--|------|-------------|-------|------------|------|-----------|------------|-----|-----|-----|-----|
| | | | | | | | | 2週 | 4週 | 12週 | 24週 | |
| 実施許容期間 | 一次登録前4週以内 | | 骨格筋採取前90日以内 | | 移植前3週以内 | | | ±6日 | ±1週 | ±4週 | | |
| 被験者背景 | ○ | | | | | | | | | | | |
| 臨床症状の観察 | バイタルサイン | | ○ | | ○ | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | 臨床症状 | ○ | ○ | | ○ | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | 臨床症状-自覚症状 | | ○ | | ○ | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | 身体所見 | | ○ | | ○ | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 血液検査 | 血液学的検査 | | ○ | | ○ | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | 生化学検査 | | ○ | | ○ | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | ウイルス検査 | ○ | | | | | | | | | | |
| 十二誘導心電図 | | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| 心臓超音波検査 | 左室駆出室 | ○ | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | 左室拡張、収縮末期径 | ○ | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 胸部 X 線 | CTR | | ○ | | ○ | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 心臓同期 CT | LVESVI LVEDVI 左室拡張末期壁厚 左室収縮末期壁厚 LVEF | | | | ○ | | | | | | ○ | |
| 6分間歩行 | 6分間歩行距離 | | | | ○ | | | | | ○ | ○ | |
| 身体活動能力指標 (SAS) | Mets 数 | | | | ○ | | | | | ○ | ○ | |
| 有害事象 | | | | | | | | | | | | → |
| 併用治療 | | | | | | | | | | | | → |