


ヒト幹細胞臨床研究重大事態等報告書

平成 24 年 11 月 28 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、別添のとおり重大な事態報告書に対する意見を求めます。

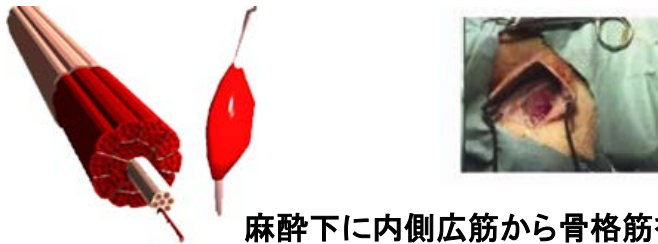
記

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自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発	大阪大学大学院医学系研究科 外科系臨床研究医学専攻 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自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発
申請年月日	平成20年12月25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 2年間 目標症例数：DCM 症例8例及びICM 症例8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）	注射針によって直接心臓に筋芽細胞を移植する方法は既にいくつかの海外施設で臨床試験が開始され、報告されている（米国 CAuAMIC Trial 23 症例、欧州 MAGIC Trial 67 症例など）。しかし、筋芽細胞をシート化して移植する方法についての報告はない。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、現在進行中。
新規性について	本研究は、指針施行後でははじめて筋芽細胞シートによる臨床研究である。また、対象を「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」としている点で新規性がある。

骨格筋採取



麻酔下に内側広筋から骨格筋を3g以上採取



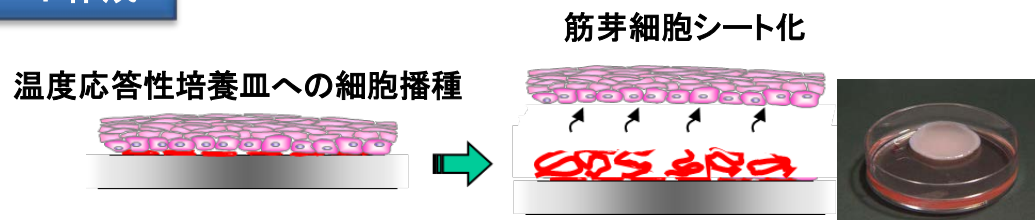
細胞培養・単離



Cell Processing Center にて筋芽細胞を単離・培養



筋芽細胞シート作成



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 重大な事態報告書

平成24年11月28日

厚生労働大臣 殿

研究機関の長 大阪大学医学部附属病院

職名・氏名 病院長 吉川 秀樹 印



研究責任者

所属 大阪大学大学院医学系研究科
心臓血管外科

職名・氏名 教授 澤 芳樹 印



臨床研究の名称	重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発				
被験者識別コード	※	■■■■■■■■■■	年齢	※	■■■■■■■■■■
性別	※	♂・女	診療区分	※	入院・外来

※ 臨床研究計画そのものと関連する場合は記載不要

重大な事態と判断した理由	<input type="checkbox"/> 死亡 <input checked="" type="checkbox"/> 死亡につながるおそれがある <input checked="" type="checkbox"/> 入院または入院期間の延長 <input type="checkbox"/> 障害 <input type="checkbox"/> 障害につながるおそれがある <input type="checkbox"/> 後世代における先天性の疾病又は異常 <input type="checkbox"/> ヒト幹細胞臨床研究の実施に影響を及ぼすおそれがある <input type="checkbox"/> その他()
--------------	--

重大な事態の概要

年月日	状況・症状・処置・場所などの具体的な経過や、関連する治療歴・検査データ等
	患者背景: 2009年6月1日から2011年2月11日まで、心不全治療及び心移植登録の目的にて当院入院。2009年7月6日両室ペースメーカー機能付き植込み型除細動器(CRT-D)植込み術実施。2009年7月13日心移植登録完了。■■■■■■■■■■に帰郷。
2010/4/14	本臨床研究参加の同意取得。
2010/4/16	骨格筋採取
2010/5/21	筋芽細胞シート移植。
2010/11/24	本臨床研究参加期間終了。以後、外来にて追跡調査継続中であり、■■■■■■■■■■大学医学部附属病院でも、
2012/7/24	当院外来受診。CRT-Dチェック。洞性頻脈の検知あるが心室頻拍、心室細動なし。
2012/10/15	10月13日、救急車にて緊急入院。 搬送時、ショック状態にて気管内挿管、心肺蘇生(胸骨圧迫)開始。経皮的な心肺補助装置(PCPS)、大動脈内バルーンポンピング(IABP)挿入を行い循環動態を維持した。離握手程度の意識回復は認められる。 同時に低体温療法開始、PCPS回路交換(回路不調のため)実施。 採血にて、クレアチニン(3.8mg/dL)、CPK(18260U/L)上昇認め、尿量乏しいため持続的血液濾過透析法(CHDF)開始。ショック状態遷延、多臓器不全出現にて、体外式補助人工心臓装着、僧帽弁縫縮術の予定となる。 (9月25日の■■■■■■■■■■大学医学部附属病院の心臓エコーにて、僧帽弁閉鎖不全の増悪、BNP:1592pg/mlと上昇認めていた) 明確な原因は不明であるが、搬送前日までに連日の飲酒、及び睡眠不足であった。今夏、海水浴に行き、全身軽度熱傷となり外来受診しており、自己管理の油断が生じていたと考えられる。
2012/10/16	補助人工心臓装着術(ニプロ)、僧帽弁輪形成術実施。以後、カテコラミン投与下で管理。 血圧50-60/30-40mmHg前後。術後は、血液ガス検査にて、著明な代謝性アシドーシス(BE-10mEq/L)を認めしたが、徐々に補正。無尿が持続するため、CHDF再開。 胸部X-Pにて肺うっ血軽度認め、依然として肝腎不全状態が持続(ビリルビン上昇傾向)

2012/10/25	補助人工心臓ポンプ、回路をニプロからジャイロ遠心ポンプに変更。無尿状態持続。炎症所見の上昇あり(WBC20000以上、CRP20以上)。血液培養検査実施にて、グラム陰性菌検出。抗生剤(メロペン、レボフロキサシ、バンコマイシン)投与を行っている。今後、長期呼吸管理のため、気管切開行い、鎮静剤を中止し意識レベルの確認を行うとの情報あり。
------------	---

倫理審査委員会 (研究機関内)の意見	<p>・患者コンプライアンス管理の徹底をし、他の被験者についても再度教育を検討すること。</p> <p>・また、予測される有害事象に心不全の悪化を追記すべきかと考えられるので検討をすること。</p> <p>エントリー再開については可能との判断がなされた。</p>
原因の分析	<p>当初は日常生活や仕事への配慮も十分されていて、コンプライアンス良好であった。しかし様々なきっかけにより、徐々に自己管理が悪化していった。心不全が増悪し搬送される前の日常生活を検討すると、飲酒・睡眠不足をはじめとした日常生活における自己管理が悪化していた。</p> <p>本来、筋芽細胞シート移植は心不全を治療するものというより、心移植や人工補助心臓までの期間を出来るだけ先へ延ばす、心不全の悪化を遅らせるといった側面が強い。しかし、心不全症状の改善により、活動の可能性が大きく広がる場合がある。そのような場合、どうしても無理したり自己管理が甘くなってしまうことがある。</p> <p>本例でも、そのように日常生活での負荷が原因となり心不全が悪化したものと考えられる。</p>
研究機関長の指示	<p><input type="checkbox"/> 臨床研究を中止を命じた</p> <p><input type="checkbox"/> 臨床研究の休止を命じた</p> <p><input type="checkbox"/> その他の必要な措置を講じた</p> <p>()</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)

- 実施計画書の写し(別紙1)
- 研究責任者から研究機関の長への報告書の写し(別紙2)
- 研究機関の長から研究機関における倫理審査委員会への諮問の写し(別紙3)
- 研究機関における倫理審査委員会から研究機関の長への意見の写し(別紙4)
- 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(様式自由)
- その他(資料内容: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(別紙5))
- その他(資料内容:ポンチ絵による説明(別紙6))
- その他(資料内容:ヒト幹細胞臨床研究審査委員会規程・手順書(別紙7~9))
- その他(資料内容:ヒト幹細胞臨床研究審査委員名簿(別紙10))
- その他(資料内容:ヒト幹細胞臨床研究審査委員会議事要旨(案)(別紙11))

要 約

項 目	内 容
研究課題	重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発
総括責任者	澤 芳樹
対象疾患	拡張型心筋症, 虚血性心筋症
ヒト幹細胞の種類	骨格筋筋芽細胞
実施期間および対象症例数	症例登録期間を 3 年間とし, 最終登録症例追跡完了までとする. 目標症例数は, 拡張型心筋症 8 例, 虚血性心筋症 8 例とする.
治療研究の概要	本研究の目的は, 左室補助人工心臓(LVAS)装着を必要とする前段階または年齢などの条件で心移植適応とならない重症心筋症患者(上記参照)に対して, 患者自身の骨格筋より単離した自己筋芽細胞を用いて作製した筋芽細胞シートを不全心に移植する治療法の安全性, 効果及び実施可能性を評価することである. 本研究の意義は, LVAS の装着や心移植を回避できる再生技術を確立し, 重症心筋症患者の生活の質の向上および早期の社会復帰を実現することである.
その他(外国での状況や新規性について)	<p>注射針による筋芽細胞移植は, これまでにいくつかの海外施設で臨床試験が開始されているが, 筋芽細胞をシート化して心臓に移植した報告はない.</p> <p>海外での注射針による筋芽細胞移植の臨床試験状況は, 以下のとおり.</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 米国第 I 相臨床試験 : CAuSMIC Trial で 23 症例実施. 2007 年 11 月 American Heart Association (AHA) で報告. ・ 欧州第 I 相臨床試験 : MAGIC trial で 67 例実施. 2008 年 Circulation で報告. <p>当院においては, LVAS 装着患者に対する筋芽細胞シート移植の臨床研究が, 現在進行中である.</p>

観察検査項目およびスケジュールの概要	臨床症状の観察，血液検査・尿検査，十二誘導心電図，心臓超音波検査，胸部レントゲンについては移植前，移植直後，移植後 2，4，12，24 週に，ホルター心電図，心臓カテーテルについては移植後 4，12，24 週に評価を行う。
主要評価項目 および副次的評価項目	主要評価項目は有害事象の有無，種類，重症度，安全度，発現頻度及び発現期間，副次評価項目は左室壁運動の経時変化，心拡大の経時変化，自己由来筋芽細胞シート移植術の実施及び完遂の可否とする。

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>

左室補助人工心臓(LVAS)装着を必要とする前段階または年齢などの条件で心移植適応とならない重症心筋症患者に対して、患者自身の骨格筋より単離した自己筋芽細胞を用いて作製した筋芽細胞シートを不全心に移植する治療法の安全性を評価することである。本研究の意義は、LVASの装着や心移植を回避できる再生技術を確立し、重症心筋症患者の生活の質の向上および早期の社会復帰を実現することである。

<本研究の背景>

LVAS 装着患者に対する筋芽細胞シート移植術の臨床研究を大阪大学医学部附属病院において実施したが、前臨床段階の研究において筋芽細胞シート移植術の効果は、いわゆるサイトカイン療法による効果が中心であると考えられ、残存している生存心筋細胞が多いほど、より高い効果を発揮する可能性が示唆されている。

<本研究の目的・意義>

本研究は、すでに実施した LVAS 患者に対する筋芽細胞シート移植術の臨床研究よりも心筋細胞の viability(生存度)の高い患者を対象とするため、より高い効果を発揮することが期待される。そこで、本研究では、LVAS 装着が必要となる前の段階の、あるいは心臓移植が適応とならない重症心筋症(拡張型心筋症及び虚血性心筋症)を対象とした新たな治療法として、自己由来細胞シート移植術による再生的治療法を実施し、その安全性、効果及び実施可能性を評価することを目的とした。

<対象疾患・目標症例数>

拡張型心筋症 8 例, 虚血性心筋症 8 例

<主要評価項目>

有害事象の有無, 種類, 重症度, 安全度, 発現頻度及び発現期間

<副次的評価項目>

左室壁運動の経時的変化, 心拡大の経時変化, 自己由来筋芽細胞シート移植術の実施及び完遂の可否

<観察検査項目およびスケジュールの概要>

臨床症状の観察, 血液検査・尿検査, 十二誘導心電図, 心臓超音波検査, 胸部レントゲンについては移植前, 移植直後, 移植後 2, 4, 12, 24 週に, ホルター心電図, 心臓カテーテルについては移植後 4, 12, 24 週に評価を行う。