

臨床研究の目的・意義

背景

近年、我が国の死亡率第2位を占める心臓病のうち虚血性心疾患は、食生活の欧米化や社会的ストレスの増大、運動不足などの危険因子の増加により年々増加し、年間 100 万人以上にのぼるともいわれている。これに伴い、虚血性心疾患の診断・治療は著しく進歩し、経皮的冠動脈形成術(PTCA)や冠動脈バイパス術(CABG)等の内科的・外科的治療体系がほぼ確立されている。その治療患者数も PTCA で年間 13 万人以上、CABG で年間 1 万人以上にのぼり(日本冠動脈外科学会全国統計, 1998)、日常医療として定着している。しかしながら、PTCA や CABG の治療対象患者においても心筋障害は血管病変に応じて種々の程度に存在し、心筋の viability が残存するもののびまん性の血管病変を有するため、血行再建不可能な病変部位を約 10%の症例で合併し、術後も胸痛や心不全が残存し予後不良な重症例が見られる。このような症例に対する有効な治療法はなく、その管理に難渋する。最近、このような症例に対し、骨格筋芽細胞移植や骨髄単核球細胞移植が欧米で行われ、特に骨髄単核球細胞移植において急性心筋梗塞における心機能改善効果が報告されているが(資料 6-1)、重症心不全の治療効果は十分とはいえず、また、骨髄単核球細胞移植の場合、macrophage も同時移植され心筋障害をきたす場合もあるといわれ(論文非公開)、また非選択的な骨髄細胞移植では、高度の石灰化をきたしたとの報告もある(資料6-2)。

これに対し、CD133 陽性細胞は未分化な幹細胞であり、endothelial cell に分化すると報告されている(資料6-3, 4)。CD133 陽性細胞を stem cell growth factor (SCGF)、vascular endothelial growth factor(VEGF)存在下で 14 日間培養することにて、大部分の細胞が KDR、Tie-2、Ulex *europaeus* agglutinin-I、von Willebrand factor を発現し血管内皮細胞の性質を示すと報告されている。

Table 1. Percentages of positive cells in the adherent cell fraction derived from AC133<sup>+</sup> cells in liquid culture for 14 days in the presence of VEGF and SCGF

Patient	Antibodies								
	CD34	CD31	VE-Cadherin	KDR	Tie-2	Ulex	vWF	CD1a	CD14
1	31.0	28.5	48.0	99.5	99.5	99.5	99.5	0	0
2	30.4	15.6	52.3	99.8	99.8	99.8	99.8	0	0
3	35.0	32.2	55.5	99.7	99.8	99.7	99.7	0	0

The percentage of positive cells was obtained by calculating the number of positive cells per number of cells counted.

Abbreviations: SCGF = stem cell growth factor; Ulex = Ulex europaeus agglutinin-I; VEGF = vascular endothelial growth factor.

資料 3 より抜粋

また、欧米においては虚血性心疾患を対象疾患として、CD133 陽性細胞を直接心筋へ移植する臨床研究が行われており良好な成績を収めている。ドイツ、Rostock 大学の報告においては、当プロトコールと同様の冠動脈バイパス術による血行再建と併用した自己由来 CD133 陽性細胞の移植が 6 名の患者に施行され、悪性化や術後不整脈を来たした症例は認めず、死亡例は認めなかったと報告されている。また、5 例の患者において血流の改善が認められ、4 例の患者の左室機能の改善が認めれたと報告されている(資料 5)。

以上から、本臨床治療計画は、虚血性心疾患に対し、自己由来 CD133 陽性細胞の心筋内移植を本邦で初めて行い、本治療法の安全性を本邦においても確認することを目的とする。

#### 目的

本細胞治療臨床研究では、虚血性心疾患を対象疾患として、冠動脈バイパス術による血行再建と併用して、欧米ですでに安全性や有効性が報告されている自己由来 CD133 陽性細胞を、血行再建が不可能な部位へ移植し、自己由来 CD133 陽性細胞の心筋内投与の安全性を検討することを目的とする。安全性は、臨床症状のほか、心電図検査、ホルター心電図、負荷心電図検査、胸部レントゲン、胸部 CT 等にて評価する。

本臨床研究では、虚血性心疾患のため冠動脈バイパス術による血行再建が適応となるが一部これが不可能な部位を合併する患者を対象とする。尚、本臨床研究に使用される CD133 陽性細胞単離装置 (Clini MACS) はすでに欧米で市販されている。

#### 研究の医学的意義

本細胞治療臨床研究では、エンドポイントとして虚血性心疾患の治療に対する自己 CD133 陽性細胞による細胞移植療法の安全性を評価する。本治療法の安全性が確認できれば、本治療法の有効性を評価する症例数を増やした次の臨床研究にステップアップすることが可能であり、最終的には CD133 陽性細胞による細胞治療を受けた患者における血管新生による側副血行路形成および心機能改善と QOL の評価を併せて行うことが可能である

#### 研究の社会的意義

本細胞治療臨床研究により、虚血性心疾患の治療に対する自己 CD133 陽性細胞による細胞移植療法の安全性が確認しえ、さらに次の臨床研究にて CD133 陽性細胞による細胞治療を受けた患者における血管新生による側副血行路形成および心機能改善と QOL の改善が評価しえれば、胸痛発作を有する患者では症状の改善が期待できる。また、一部の患者では側副血行路の増加ないし拡張により心不全が改善し、日常生活における活動性が向上する可能性がある。さらに、最終的に虚血性心筋症として心臓移植や補助人工心臓を必要とする患者において、かかる治療を回避できる可能性も期待できるものと思われる。

このような患者では、代替療法がないために心臓移植、左室補助人工心臓装着の適応となることを考えれば、本臨床研究により、膨大な治療費の削減が可能となり、高騰した医療費の低減に結びつくと考えられる点から、社会的意義は大きいと思われる。

臨床研究の対象疾患	
名称	虚血性心疾患(冠動脈バイパス術を施行する症例)
選定理由	虚血性心疾患であり冠動脈バイパス術や PCI が不可能な領域を有する患者に対して本治療法が施行され、術後の胸痛を抑え、心機能改善が得られれば、生活の質の向上が可能である。
被験者等の選定基準	<p>(2)性別:男性及び女性(妊娠中及び妊娠の可能性のある女性を除く)。(性別による血管新生療法の効果が違うことは報告されていないが、妊娠中もしくは妊娠の可能性のある女性は胎児への細胞治療の影響が確立していないため、その対象から除く)</p> <p>(3)年齢:原則として、18歳以上75歳未満。</p> <p>(4)対象:上記疾患により、PCI や CABG が適さない虚血領域を有する症例。</p> <p>(5)適応除外事項:</p> <p>(A)インフォームドコンセントを得られない患者</p> <p>(B)悪性新生物を有するあるいは可能性のある患者及びその既往のある患者</p> <p>(C)肝硬変を合併する患者</p> <p>(D)敗血症あるいは全身性感染症</p> <p>(E)感染症(HIV、HBV、HCV、HTLV のいずれか陽性または RPR 定性検査陽性のもの)</p> <p>(F)慢性透析患者</p> <p>(G)その他、責任医師が不適当と判断した患者</p> <p>適応評価は、心臓血管外科、循環器内科で開催される心臓血管外科症例検討会において、適応患者の選定について検討する。申請者は、前述の選定基準に基づいて患者を選定し、インフォームドコンセントを得るものとする。</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	骨髄由来 CD133 陽性細胞(骨髄由来幹細胞)
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>採取方法</p> <p>一連の手技は、大阪大学附属病院手術室にて行う。全身麻酔下に約 250-300ml 程度の骨髄液(CD133 陽性細胞数 <math>1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8</math> 個程度)を採取する。骨髄液採取中は、循環動態の変化や術中骨髄液採取部位の出血に十分留意する。</p> <p>CD133陽性細胞単離</p> <p>バイパス術を行っている間に、CD133 陽性細胞の単離を行う。単</p>

	<p>離は、採取した骨髄液約 250-300ml を Clini MACS を用いて行う。Clini MACS は、ヨーロッパにおいて CE で認可を得ており、また、アメリカでも IDE (Investigational Device Exemptions)、IND (Investigational New Drug) の認可を得ている。骨髄液から、Clini MACS で精製するまでに使用するものは、バクテリア・真菌・マイコプラズマなどの混入をなくするために、無菌の容器を全ての段階において用いる。機械等のトラブルにより、CD133 陽性細胞の単離が行えなかった場合は、冠動脈バイパス術のみを行うものとする。術前の患者説明において、その旨を説明し了承を得る。また、術後にも患者に CD133 陽性細胞の単離が行えなかった旨を説明する。</p> <p>CD133 陽性細胞の単離後、細胞洗浄液を用いて無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ試験を施行する。これらの結果が判明するのは、細胞移植後であるため、異常値が出た場合は術後に結果を患者に説明し、臨床症状により、抗菌剤投与等の適切な方策をとることとする。</p> <p><b>CD133陽性細胞移植</b></p> <p>細胞移植は、26 ゲージの針を用いて、CD133 陽性細胞を約 30ヶ所の(各0.2ml;トータル6ml) 心筋内へ移植する。部位は ungraftable な病変領域にほぼ均等に(10mm 間隔)分散させて選択する。なお、術中心電図や血圧をモニターするとともに、食道エコーもモニターとして用いる。</p>
調製(加工)行程	有・○無
非自己由来材料使用	○有・無 動物種(マウス) 抗 CD133 抗体
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	<p><b>骨髄穿刺に関する安全性</b></p> <p>循環動態に悪影響を及ぼさないよう約 250-300ml 程度の骨髄液(CD133 陽性細胞数 <math>1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8</math> 個程度)を採取する。当科では、これまで骨髄単核球細胞の心臓への移植時に骨髄穿刺を行っているが、移植時における有害事象は発生していない。国立循環器病センターにおける臨床研究において、骨髄採取時に心不全が悪化、左室補助人工心臓を装着せざるを得ず、臨床研究より逸脱した症例があるとのことである。本申請に於いては、麻酔科医による全身管理が行われている中での骨髄採取であり、骨髄液採取中、循環</p>

動態に細心の注意を払い、もし循環動態の悪化が認められた場合、骨髄液採取を中止し、遅滞なく体外循環を行うとともに、可及的すみやかに冠動脈バイパス手術を行う。

#### 患者に投与する物質の純度及びその安全性

CD133 陽性細胞の単離は、骨髄から採取した骨髄液約 250-300ml を出発物質として、CliniMACS を用いて行う。CliniMACS は、ヨーロッパにおいて CE で認可を得ており、また、アメリカでも IDE (Investigational Device Exemptions)、IND (Investigational New Drug) の認可を得ている。骨髄液から、CliniMACS で精製するまでに使用するものは、バクテリア・真菌・マイコプラズマなどの混入をなくするために無菌実験室で精製し、無菌の容器を全ての段階において用いる。これまでに、同システムを用いた細胞移植により感染などの有害事象の報告はない(文献 5, 6, 7)。

#### 細胞移植に関する安全性

細胞溶液としては、総量 6ml と少量であり、移植部位は総数 30 箇所であるが、26G 針を使用し、1cm 以上の間隔をあけて、細胞移植を行うため、注射針による組織損傷は少なく、注射による移植の負荷は軽度と考える。

海外の報告では、術後合併症として出血、上室性不整脈が報告されているが、冠動脈バイパス術との同時手術でもあり、細胞移植との直接の因果関係はないと報告されている。

本申請者らは、骨格筋芽細胞と骨髄単核球細胞を併用した重症虚血性心筋症の患者への細胞注入移植を行っているが、これまで有害事象は認めていない。

#### 術後不整脈の検討

手術後 1 ヶ月間は心電図モニターやホルター心電図による不整脈のチェックを行い、万一、危険な不整脈が検出されれば、適切な投薬を行う。治療抵抗性である場合、植え込み型除細動器装着も考慮する。海外の報告では、術後合併症として出血、上室性不整脈が報告されているが、冠動脈バイパス術との同時手術でもあり、細胞移植との直接の因果関係はないと報告されている。また、CliniMACS を用いた自己 CD133 細胞移植では、細胞の注射による移植であるにも関わらず、重篤な不整脈は報告されておらず、危惧される不整脈による不利益よりも、患者が得られる利益がはるかに凌駕すると考えられる。加えて、本申請者らは、骨格筋芽

	<p>細胞と骨髄単核球細胞を併用した重症虚血性心筋症の患者への細胞注入移植を行っているが、これまで有害事象は認めていない。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>海外での注射針による CD133 陽性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"> <li>・ 独国:6例の心筋梗塞症例に CD133 陽性細胞を移植し、4例に左室駆出率の改善を認め、残る 2 例にはシンチでの血流改善を認めた。(Lancet.2003, 361;45-46)</li> <li>・ 伊国:2 例の心筋梗塞症例、2 例の虚血領域を有する症例に CD133 陽性細胞を移植し、心筋梗塞症例に viability の改善、虚血症例に血流改善を認めた。残る 2 例に関しては、未報告。(Ann Thorac Surg. 2004;78:1808-1813)</li> <li>・ 独国:5 例の心筋梗塞症例に CD133 陽性細胞を移植。心機能の改善に関しては未報告。(Cytotherapy. 2004;6:523-526)</li> <li>・ 米国:55 例の患者に CD133 陽性細胞を移植。冠動脈バイパス術と細胞移植群と冠動脈バイパス術を比較したところ、細胞移植を行った群において有意に心機能の改善、血流改善を認めた。(86<sup>th</sup> annual meeting, AATS, 2006)</li> </ul> <p>以上のごとく、CliniMACS を用いた虚血性心疾患に対する自己骨髄由来 CD133 陽性細胞移植に関する有効性、安全性に関し記載した。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>適応症例に対し、まず全身麻酔下に約 250-300ml 程度の骨髄液 (CD133 陽性細胞数 <math>1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8</math> 個程度) を採取する。骨髄液採取中、循環動態の変化や術中骨髄液採取部位の出血に十分留意する。</p> <p>骨髄液採取後、予定通り冠動脈バイパス術を行う。</p> <p>バイパス術を行っている間に、CD133 陽性細胞の単離を行う。単離は、採取した骨髄液約 250-300ml を Clini MACS を用いて行う。Clini MACS は、ヨーロッパにおいて CE で認可を得ており、また、アメリカでも IDE (Investigational Device Exemptions)、IND (Investigational New Drug) の認可を得ている。骨髄液から、Clini MACS で精製するまでに使用するものは、バクテリア・真菌・マイコプラズマなどの混入をなくするために、無菌の容器を全ての段階において用いる。機械等のトラブルにより、CD133 陽性細胞の単離が行えなかった場合は、冠動脈バイパス術のみを行うものとする。術前の患者説明において、その旨を説明し了承を得る。また、術後に</p>

も患者に CD133 陽性細胞の単離が行えなかった旨を説明する。

CD133 陽性細胞の単離後、細胞洗浄液を用いて無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ試験を施行する。これらの結果が判明するのは、細胞移植後であるため、異常値が出た場合は術後に結果を患者に説明し、臨床症状により、抗菌剤投与等の適切な方策をとることとする。

細胞移植は、26ゲージの針を用いて、CD133 陽性細胞を約 30ヶ所の（各 0.2ml；トータル 6ml）心筋内へ移植する。部位は ungraftable な病変領域にほぼ均等に（10mm 間隔）分散させて選択する。なお、術中心電図や血圧をモニターするとともに、食道エコーもモニターとして用いる。

なお、以上の骨髄液採取から細胞単離、細胞移植にかかる流れ図を資料 3 として添付している。

（細胞移植前、後評価）

(1)臨床検査項目及び観察項目(資料4 参照)

A 細胞移植前検査、観察事項(選定時検査終了後6ヶ月以内であれば、そのデータを用いる)

( i ) 臨床所見、症状: NYHA 分類、狭心痛重症度(Canadian Cardiac Score)

( ii ) 生化学的検査ほか:

a) 血液学的検査: 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、血沈、血清電解質 (Na、K、Cl、HCO<sub>3</sub>)、BUN、クレアチニン、血糖、尿酸、総タンパク、アルブミン、カルシウム、リン酸、総ビリルビン、抱合型ビリルビン、AST、ALT、アルカリフォスファターゼ、LDH、CPK、CRP、腫瘍マーカー (CEA、AFP、CA19-9)

b) 尿検査: 尿タンパク、尿糖(定量)、潜血、ケトン、pH、沈渣

c) 便: ヒト Hb

(iii) 心臓超音波検査

(iv) 血管造影

Rentrop Score (collateral grading score)

(v) 心筋血流イメージング(SPECT)

(vi) 胸部レントゲン

(vii) 心電図検査

(x) その他の検査等



	<p>a)胸部 CT b)頭部 CT</p> <p>B 細胞移植後検査、観察事項</p> <p>( i ) 臨床所見、症状:NYHA 分類、狭心痛重症度(Canadian Cardiac Score) : (術直後、術後 7,14日,1,2,3,6カ月,1,2年)</p> <p>( ii ) 生化学的検査ほか: (術直後、術後 7,14日,1,2,3,6カ月,1,2年))</p> <p>a)血液学的検査:赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、血沈、血清電解質 (Na、K、Cl、HCO3)、BUN、クレアチニン、血糖、尿酸、総タンパク、アルブミン、カルシウム、リン酸、総ビリルビン、抱合型ビリルビン、AST、ALT、アルカリフォスファターゼ、LDH、CPK、CRP、腫瘍マーカー (CEA,AFP,CA19-9;1ヶ月後のみ)</p> <p>(iii)心臓超音波検査(術後 7,14日,1,3,6カ月,1,2年)</p> <p>(iv)血管造影(術後3カ月以内、1年) Rentrop Score (collateral grading score)</p> <p>(v) 心筋血流イメージング(SPECT)(術後3カ月)</p> <p>(vi)ホルター心電図(術後7日、1ヶ月、3ヶ月)</p> <p>(vii)負荷心電図検査(術後1カ月、3カ月)</p> <p>(viii)胸部レントゲン(術直後、術後 7,14日,1,2,3,6カ月,1,2年)</p> <p>(vix)心電図検査(術直後、術後 7,14日,1,2,3,6カ月,1,2年)</p> <p>(x)その他の検査等</p> <p>a)胸腹部 CT(必要時) b)頭部 CT(必要時)</p> <p>(Xii)その他主治医が必要と判断した検査に関しては随時行う。</p> <p>その他</p> <p>本研究の実施・評価および倫理委員会への報告</p> <p>申請者は、発生した有害事象について心臓血管外科症例検討会に報告する。本臨床研究は、循環器内科、心臓血管外科で構成される心臓血管外科症例検討会の承認のもと、実施、及び評価を行う。治療の実施および心臓血管外科症例検討会による評価等については、逐次、当該科より倫理委員会に報告する。</p> <p>患者死亡後の病理解剖</p>
--	--

	<p>患者の死亡後の病理解剖について、治療前からの患者本人及び家族の同意のもとに実施し、以下の項目を検討する。退院後、自宅もしくは他病院にて死亡した際は、当該科に連絡してもらい、家族の同意のもとに、阪大病院にて病理解剖を行う。</p> <p>a. HE染色、マッソントリクローム染色による移植細胞や線維化の検討</p> <p>b. アルカリフォスファターゼ免疫染色による血管密度の検討</p> <p>死亡時には、肝臓、腎臓、脾臓、腸管、肺等主要臓器を摘出し、病理病態学教室に組織解析を依頼し、死因の検討を行う。</p>
<p>被験者等に関するインフォームド・コンセント</p>	
<p>手続</p>	<p>心臓血管外科、循環器内科で開催される心臓血管外科症例検討会にて、本研究の適応と診断された場合、別紙の「心臓、大血管手術を受けられる方へ」(資料5)に従って、「患者さんへ」(資料2)をもとに患者、家族に説明を行い、別紙の同意書(資料1)を対象患者本人から得た後、手術を施行する。</p> <p><u>倫理的問題点</u></p> <p>1. 同意書、及び本人の同意について</p> <p>ヘルシンキ宣言に則り、同意書を元に患者に説明し、本臨床研究のメリット、デメリットを十分理解されたうえで、患者本人が治療法を選択し、患者本人の同意を得た後、本臨床研究を実施する。</p> <p>患者に対する説明書には、当該治療及び当該治療以外の代替治療がないことを明記し、本治療のメリット、デメリットを記載している。</p> <p>本臨床研究のメリット、デメリットは以下のように考えている。</p> <p>メリット:冠動脈バイパス術やPCIができない領域が存在するため、出現する可能性のある術後胸痛や心不全を予防することができる。この結果、生活の質の向上、及び延命効果が得られる可能性がある。</p> <p>デメリット:骨髄穿刺部の出血等がデメリットになるが、当科でこれまで施行してきた限り、出血を認めた症例はない。</p> <p>2. 社会的、医学的妥当性について</p> <p>本臨床研究の対象となるのは、冠動脈バイパス術やPCIがで</p>

	<p>きない領域が存在する患者であり、冠動脈バイパス術と併用して行うため、これまで以上の効果を期待できる。</p> <p>3. 自己細胞を用いるため、拒絶反応のおそれがない。</p> <p>4. 被験者の人権保護への配慮</p> <p>患者には自由意志による参加であることを十分に説明し、不参加の場合、患者に不利益を与えるものでないことを告知する。また同意後の意思の撤回の自由も保障する。</p> <p>5. データ保存</p> <p>生物由来製品を使用しているため、改正薬事法(第68条の9)に準じ、この治療における患者のデータ保存は、20年間とする。</p>
説明事項	<p>添付資料2に基づき、</p> <p>①目的および方法</p> <p>②予想される効果及び副作用</p> <p>メリット:冠動脈バイパス術やPCIができない領域が存在するため、出現する可能性のある術後胸痛や心不全を予防することができる。この結果、生活の質の向上、及び延命効果が得られる可能性がある。</p> <p>デメリット:骨髄穿刺部の出血等がデメリットになる可能性があること。</p> <p>③当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその内容</p> <p>④治療に同意しない場合でも、不利益を受けないこと</p> <p>⑤治療に同意した場合でも、随時これを撤回でき不利益を受けないこと</p> <p>⑥その他の被験者の人権の保護に関し必要な事項</p> <p>についての事項に関し説明を行う。</p>
<p>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</p>	
研究が必要不可欠である理由	<p>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とはしない</p>
代諾者の選定方針	<p>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とはしないため、代諾者は選定しない。</p>
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処法	<p>重大な事態の定義</p> <p>本研究において、各被験者の登録した時点より生じた全ての有害事象又は副作用のうち、「重大な事態」は新GCP基準に基づき以下のように定義する。なお、臨床研究との因果関係は問わない。</p> <p>(1)死亡</p> <p>(2)死亡につながるおそれがある事態</p>

	<p>(3)入院または入院期間の延長  (4)障害  (5)障害につながるおそれがある事態  (6)後世代における先天性の疾病又は異常  (7)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事態  (8)その他</p> <p>倫理委員会への報告事項</p> <p>新 GCP 基準に基づく上記「重大な事態」に加え、以下の事象のうち「重大な事態」にあたらないと考えられた場合でも、ただちに研究機関長及び倫理委員会に申告し、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準拠し、厚生労働大臣に報告を行うか否かの判断を仰ぐ。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 心室細動等の重篤な不整脈の発生、及び不整脈の治療状況</li> <li>2. 組織検討により予期しなかった有害事象が発生した場合（移植細胞の腫瘍化等）</li> <li>3. 細胞単離の際の事象（細菌感染等）</li> <li>4. 術中の有害事象（骨髄穿刺時、及び細胞移植時の有害事象）</li> <li>5. 担当医師が本研究による有害事象であると推測しえた事項</li> </ol> <p>なお、厚生労働大臣への報告に当たっては、所定の様式に加え、「研究責任者から研究機関の長への報告」の写し、「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、ならびに「研究機関内倫理審査委員会から研究機関の長への意見」の写しを添えて報告する。研究期間のみならず、総括報告書の厚生労働大臣への提出の後10年間は厚生労働大臣へ報告することとしている。</p>
<p>臨床研究終了後の追跡調査の方法</p>	<p>退院後は外来通院にて経過観察を行うが、特殊救急部及び近隣救急隊との連携のもと、救急時の搬送が速やかに行われるような配慮を行う。</p> <p>臨床研究終了後の追跡調査は「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準拠して研究期間終了後10年間とし、GVP(Good Vigilance Practice)基準にのっとり、定期的な外来受診を促す。この期間中に何らかの有害事象(定義は新GCPの定義するところによる)</p>

	<p>が認められた場合は、すみやかに厚生労働大臣へ報告することとしている。</p> <p>なお、本申請は、生物由来製品(Clini MACS に用いられている抗 CD133 抗体部分)を使用した臨床研究であるため、改正薬事法(第 68 条の9)に準じ、この治療における患者のデータ保存は、20 年間とする。</p>
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	無
補償が有る場合、その内容	
個人情報保護法の方法	
連結可能匿名化の方法	国立大学法人大阪大学の保有する個人情報の管理に関する規程による
その他	
その他の必要な事項 (細則を確認してください)	<p>費用</p> <p>当該臨床研究にかかる費用は大阪大学医学部附属病院が負担する。</p> <p>新規性についての考察</p> <p>CD133 陽性細胞移植について</p> <p>海外での注射針による CD133 陽性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"> <li>・ 独国:6 例の心筋梗塞症例に CD133 陽性細胞を移植し、4 例に左室駆出率の改善を認め、残る 2 例にはシンチでの血流改善を認めた。(Lancet.2003, 361;45-46)</li> <li>・ 伊国:2 例の心筋梗塞症例、2 例の虚血領域を有する症例に CD133 陽性細胞を移植し、心筋梗塞症例に viability の改善、虚血症例に血流改善を認めた。残る 2 例に関しては、未報告。(Ann Thorac Surg. 2004;78:1808-1813)</li> <li>・ 独国:5 例の心筋梗塞症例に CD133 陽性細胞を移植。心機能の改善に関しては未報告。(Cytotherapy. 2004;6:523-526)</li> <li>・ 米国:55 例の患者に CD133 陽性細胞を移植。冠動脈バイパス術と細胞移植群と冠動脈バイパス術を比較したところ、細胞移植を行った群において有意に心機能の改善、血流改善を認めた。(86<sup>th</sup> annual meeting, AATS, 2006)</li> </ul>