

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、責任医師が不相当と判断した患者</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 $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8$ 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</p> |

| | |
|---------------|---|
| | <p>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>CD133陽性細胞移植</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>骨髄穿刺に関する安全性</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 $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8$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。</p> <p>患者に投与する物質の純度及びその安全性</p> <p>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)。</p> <p>細胞移植に関する安全性</p> <p>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</p> |