

この薬剤を効率よくそして心臓に長期間(2週間)投与し続けるには、何らかの新しい方法が必要です。その為に使用されるのが、生体吸収性ゼラチンシートです。このシートはブタの皮膚から抽出したコラーゲンから作られており、完全に無菌的な状態にした後、非常に薄いシート状に加工し、さらにしみこませた薬物がゆっくりしみだす(徐放化)ような加工をしています。このシートに bFGF をあらかじめしみこませ、心臓幹細胞を移植した後にこのシートで心臓の表面を覆うことで、bFGF は2週間かけて徐々にあなたの体で溶けていき、最後には完全に吸収されてしまいます。このシートはゼラチンでできているため、アレルギーやアナフィラキシーが起こらない限りは体の中で溶けてアミノ酸という栄養素に分解されてしまうので全く健康には問題ありません(ブタの皮膚はウシの医療材料と異なり、狂牛病の心配もありません)。



### 生体吸収ゼラチン

### ハイドロゲルシート

私たちは、この治療法に用いる細胞(心臓幹細胞)と薬剤(bFGF)含有生体吸収性ゼラチンシートの有効性と安全性を確認するために、十分な予備実験を行いました。まずヒト心臓幹細胞の培養実験を行い、細胞を増殖させ保存することができ、かつ保存した細胞が心筋細胞を造る能力を維持していることを確認しました。続いて人間に近い大きさの動物(ブタ)を用いてヒトの重症慢性虚血性心不全と似た状態を作成し、心臓幹細胞を用いて治療する実験(bFGF 含有生体吸収性ゼラチンシート+心臓幹細胞移植)を行い、良好に心筋組織が再生されることを確認しました。そして治療によって再生された心筋組織により動物の心臓の機能は大きく(心機能評価のための定められた基準(駆出率)で 10%近く)も改善しました。この時、移植された動物には治療に関連した好ましくない事象(副作用)は認められませんでした。今回の臨床試験は、このような予備実験の結果に基づいて計画しました。この工夫により心筋組織再生が促進され、短期間で難治性の心不全を治療するに必要な心筋組織の再生が得られる可能性があります

もちろん、この心筋組織の再生を促す新しい治療方法はまだ研究段階であり、科学的にも有効だと認められていません。したがって、この治療法により本当に人間の体の中で心筋組織が増え、心臓の力が強くなり、心不全が治療できるかどうかについて調べるのが、この臨床試験の目的となっています。

## 5. 臨床試験への参加・辞退について

公平な立場で試験の内容を説明させていただくために、CRC(臨床試験コーディネーター)の同席のもと、試験についてのお話を聞いていただきます。

この臨床試験に参加することに同意された後でも、臨床試験が開始されてからでも、あなたが辞退を申し出た時はいつでも自由に辞退することができます。

辞退されてもあなたに最も適した治療を行いますし、あなたが不利な扱いを受けたりすることはありません。また、臨床試験に参加された後に新たに副作用などの情報が得られた場合は、あなたやご家族の方にお知らせします。その場合、この臨床試験を続けるかどうか、あなたの自由な意思で決めていただきます。

あなた自身が体調を崩された場合など、担当医師からあなたに移植手術の延期をお願いする場合があります。その場合は、あなたが臨床試験を継続するかどうかを担当医師が再度確認しますので、あなたの自由な意思で決めて下さい。

## 6. この臨床試験の対象者と臨床試験の予定期間と参加人数

この臨床試験は、京都府立医科大学医学部附属病院のみで行われ、実施予定期間は、2009年10月から2012年8月31日です。期間中に6名の患者さんに参加していただく予定です。また、治療が行われた後、最低1年間はスケジュールにしたがって検査を受けてもらうことになっております。

この臨床試験の対象となる方は、

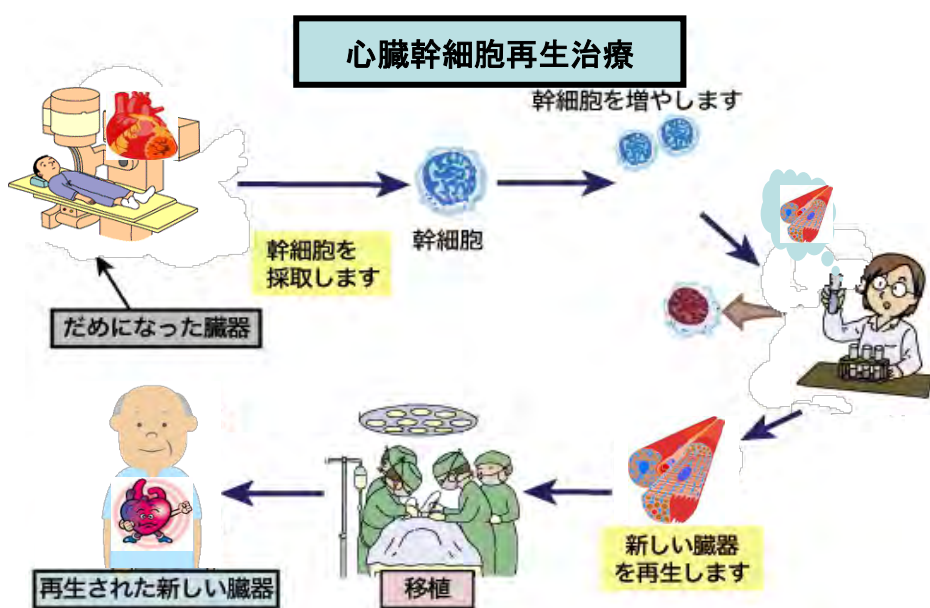
- ・20才以上 80才以下
- ・重症の虚血性心疾患をもち、冠動脈バイパス術の適応がある
- ・慢性心不全の病気進行度がステージ D(もつとも重症)
- ・心不全症状の分類でステージ 3 もしくは 4(4 がもつとも症状が重い)
- ・術前の検査で心機能が低く、定められた基準(駆出率 15%以上、35%以下)に当てはまる方

この基準にあてはまる方でも、下のいずれかにあてはまる方は対象となりません

- ・妊娠中、授乳中および妊娠の可能性のある方
- ・新たな心筋梗塞、不安定狭心症発症後 28 日以内の方
- ・障害を受けている心筋の部位が大きく、左心室を切除する手術や心臓の人工弁手術(弁形成術や弁置換術)が必要である
- ・心筋組織を取る検査(心筋生検)をすることができない
- ・現在治療中の悪性新生物がある、もしくは 3 年以内に悪性新生物が見つかった
- ・血液透析を行っている
- ・肝硬変がある
- ・コントロールの悪い糖尿病(HbA1c>8.0)がある
- ・5cm 以上の大動脈瘤(解離性大動脈瘤を含む)がある
- ・心原性ショック状態である
- ・活動性感染症(治療を必要とする感染)がある
- ・薬物依存症(アルコールを含む)である
- ・HIV 抗体陽性である
- ・活動性出血性疾患(消化管出血、外傷その他)がある
- ・ゼラチンやゼラチンを含む薬や食品でアレルギーが起きたことがある(事前に良くお話を聞いて、皮膚でゼラチンアレルギーを確かめる検査(パッチテスト)やゼラチン IgE の検査も行って確認します。)
- ・遺伝子に核型の異常がある

## 7. 臨床試験の方法について

この臨床研究は、重症慢性虚血性心不全の治療に関して豊富な経験を持つ循環器内科医と心臓外科医と、ヒト幹細胞の培養に関して十分な知識・技術をもつ研究者の共同で行われ、細胞培養は京都府立医科大学医学部附属病院における専門施設である再生医療・細胞治療研究センターにおいて厳密な管理のもとに以下の手順で行われます。臨床試験全体を添付した図に示し、以下その内容を説明します。

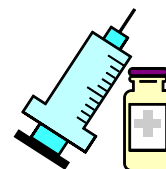


① 患者さんの同意書への署名

② 登録前検査: 患者さんの試験参加の決定

③ 自己血清作成のための末梢血採血: 心筋採取の1~2週間前

採血直前に貧血のチェックを行った後に、肘の静脈から血液を約400cc採血します。採血後、血清と呼ばれる成分を検査室で取り出します。血清は細胞を培養する際に、必ず必要な成分です。分離された血清は細胞培養時まで保存します。この間に感染の危険性がありますが、



検査を行い感染予防の対策を行います。

採取直前に貧血のチェックをして、基準値より低い場合は、採取を1週間延期します。

2度目の採取日にも基準値より低い場合は、試験中止となります。



④ 心筋組織の採取(15～20mg):移植手術 6～8週間前

心筋組織採取のため、あらかじめ循環器病棟に入院していただきます。検査棟にある血管造影検査室において、ふとももの付け根(鼠径部)の局所麻酔のもとで、静脈からカテーテルを挿入します。そのカテーテルから心臓の右心室と呼ばれる部屋から非常に少量の心筋組織を小さなはさみ(生検鉗子)でつまみとります。1ヶ所から2～3mg採取して、合計5～6ヶ所から合計15～20mg採取します。採取後はカテーテルを抜去し、穿刺部を手で圧迫止血して心筋組織採取は終了です。その後約5～6時間、固定帯で鼠径部を圧迫固定して問題がなければ固定を外します(詳しくは心臓カテーテル検査の説明書も御参照下さい)。術後、問題が無ければ3日後に退院可能です。つまみとった心筋組織は、再生医療・細胞治療研究センターに運ばれ、その中から心臓幹細胞が取り出されます。



⑤ 細胞培養:移植手術 6～8週間前より

細胞培養とは、細胞をプラスチック容器の中で分裂させて増やす技術です。心筋組織から取り出された心臓幹細胞は再生医療・細胞治療研究センターで、あなたの血清を含む栄養液(培養液と呼びます)により、移植に必要な数になるまで培養します(約3～6週間)。必要な量の細胞を培養できたら、手術日の7日以上前に再入院していただき、対応表に基づいてあなたの細胞の状態を確認して移植できるかどうかを判断したのち、あなたの体調に合わせて手術を行います。万が一、あなたの体調が優れなかった場合は、細胞を凍結させ、専用容器に管理責任者の管理のもと再生医療・細胞治療研究センターで保存します。凍結した細胞は30日以内であれば、再度解凍して

移植が可能ですので、体調が整い次第、手術の 7 日以上前にあなたの細胞を解凍し、対応表に基づいてあなたの細胞の状態を確認して移植できるかどうかを判断したのち、あなたの体調に合わせて手術を行います。

※培養中に予期せぬ事が起こり、培養した細胞が移植に使えなくなった場合、試験を続けるためには再度心筋組織を採取することが必要となります。担当医師があなたの意思を確認しますので、その際に自由意思で同意するかどうかを決めて下さい。



#### ⑥ 移植手術当日 (bFGF シート・心臓幹細胞移植)

手術予定日の 7～10 日前に心臓血管外科病棟に入院していただきます。手術は、全身麻酔のもとに、機能の低下した心筋組織に培養した心臓幹細胞を 30 回に分けて移植(筋肉注射)します。細胞移植が終了したら、bFGFを含んだ5×5cmの大きさのシートを細胞移植した心臓表面を覆うように 3 点で心臓に縫いつけます。シートは通常の心臓手術に用いる人工心膜と呼ばれる材料で覆われますので、約 2 週間かけてあなたの心臓表面でゆっくり溶けていきます。この人工心膜が原因であなたの心臓の動きが妨げられることはありません。シートを縫いつけた後、あなた自身の心膜を閉じて手術は終了です。術後は感染予防のための抗生物質の点滴を行います。



#### ⑦ 移植手術後当日～3 日後

手術後は集中治療室に入室し、経過を観察させていただきます。麻酔は通常、集中治療室に入ってから覚めますが、人工呼吸の管が外れるのはあなたの心臓と全身の状態が安定したと主治医が判断した後に行われます。これらの経過中、出血、血圧の低下などに充分留意し、必要であれば薬剤の投与や輸血などが行われる場合があります。予定される集中治療室での期間は手術後およそ 3 日間です。



⑧ 一般病棟から退院まで

集中治療室で状態が安定し、一般病棟への移動が可能と主治医が判断したら一般病棟に移ります。一般病棟では、術後の感染への経過観察や、心臓手術後のリハビリテーションを行います。体調が十分に回復して退院できるまでには術後約3週間が必要です。



移植手術後：経過観察及び検査

移植手術後は一ヶ月に一回、定期的に外来に通院していただき、経過観察と術前からの治療を継続いたします。また術後1ヶ月、6ヶ月及び1年後には手術後の経過観察と検査のために来院していただきます。術後6ヶ月目には治療効果の判定を行いますので、あらかじめ手順書に定められた検査を受けていただくことになります。

※移植に用いられなかった細胞の取り扱いについて

細胞を調べなおす必要がでてきた時のために、移植に用いられなかった細胞は、分子細胞医療センターで、10年間保管されます。保管期間が終わり細胞を廃棄する場合は、匿名のまま(誰の細胞か分からない状態で)密閉容器に入れて廃棄または焼却処分をします。このことは、ヒト幹細胞を用いた研究では義務とされていますので、細胞を保存することに同意いただけない場合は、研究への参加をお断りすることもあります

評価項目	登録時	血清採取日(採取前)	心筋組織採取日	心筋組織採取翌日	手術前(手術前～週間以内)	手術日(術前)	手術日(術後)	治療後1週目	治療後2週目	治療後3ヶ月目	治療後1年目	試験中止時
患者背景情報	○											
身体所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床病期	●								●	●		●
臨床症状	●				○				●	●		●
冠動脈造影	○											
心エコー図	●			○	○			○	●	●	○	●
24時間ホルター心電図	○								○	○	○	○
心臓MRI	●									●		●
胸部X線検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
心電図	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	血液	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	生化学①	○		○		○	○	○	○	○	○	○
	生化学②	○							○	○	○	○
	凝固系	○			○	○	○	○				
	感染症	○				○				○		
有害事象	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
併用療法	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

## ●検査のスケジュール

1)血液学的検査:白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

2)生化学検査:

① GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパクアルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質(Na、K、Cl)、CRP、CPK、BS

② ANP、BNP、CEA、CA19-9、HbA1c

3)凝固系:PT、APTT、D-dimer

4)感染症:HBs-Ag、HCV-Ab、TPHA、STS、HTLV-1、HIV

※ 感染症に関する検査について

通常の血液検査の他に、免疫血清学検査(梅毒定性や HIV 抗原抗体など)を行います。この検査を行う理由は、あなたから採取した心筋組織に含まれる細胞を培養するにあたり、他の患者さんの細胞との相互感染を防ぐためです。もし、いずれかの検査で陽性になった患者さんは細胞培養を行うことはできません。この場合、本臨床試験に参加することはできませんが、その検査結果についてのプライバシーは守ら



れ、外部に伝わることはありません。

※ 放射線学的検査について

病気の状態を正確に理解するために下記の検査を行います。

- ・ 胸部レントゲン検査
- ・ 心臓 MRI 検査(ペースメーカーの方は行われません)



## 8. この治療法の予想される効果と副作用

### 〈予想される効果〉

この治療法により、細胞移植を行わない今までの最新の治療でも改善しなかった心不全症状の改善が期待されています。

### 〈予想される副作用〉

治療中に以下の副作用がおきる可能性があります。

1) 血清を得るための採血の際の副作用

a) めまい、吐き気など

安静にしていただきます。

めまい、吐き気が強いときには点滴をします。

2) 心筋組織採取の際の副作用

a) 局所麻酔に関連する副作用

- ・ 麻酔薬に対するアレルギー反応検査担当の医師が迅速に処置します。血圧調節、ステロイド投薬等のアレルギー反応に対する処置を行います。
- ・ 麻酔薬による術後の肝臓あるいは腎臓の機能障害通常は軽度で治療を必要としません。

b) 穿刺部位からの出血

安静にさせていただきます。

c) 穿刺部位の疼痛

消炎鎮痛薬を処方します。

d) 穿刺部位の感染

抗生物質の処方を行います。感染が治まらない場合には切開し洗浄することもあります。

e) 心嚢液貯留

心筋組織を採取する際に、心臓自体に小さな傷ができます。組織を採取するわけですから、必ず小さな傷ができますが、稀に傷が小さくない場合にそこから血液が心臓の外の心嚢というところに漏れ出ることがあります。通常は少量漏れ出でも問題はなく、小さな傷は自然に塞がりますが、なかなか自然に塞がらない場合は血液を体の外から針を心嚢にさして抜くことがあります(心嚢ドレナージ)。それでもなかなか血液の漏れが減らない場合は、穴をふさぐ手術をすることがあります。

3) 移植手術の際の副作用

a) 全身麻酔に関連する副作用

通常の心臓手術の際のものと同じです。

b) 手術手技に関連する副作用

これは細胞移植を行わない通常の心臓手術において考えられる副作用と同じです。それ以外に細胞移植に関して予想される特別な副作用には以下のものがあります。

- ・ 不整脈:心臓に細胞を移植する際に一時的に不整脈が発生することがあります。予防のため、あらかじめアミオダロンという抗不整脈薬を注射してから手技を行います。必要な場合は電氣的除細動を行います。
- ・ 出血:心臓に細胞を移植する際に、注射した筋肉もしくは血管から出血することがあります。ただし、注射針がとても細いため出血はすぐに止まります。