

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24 年 12 月 26 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。

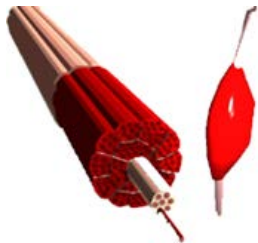
記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
小児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	小児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24年12月26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	小児重症心筋症
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	5年間 目標症例数：15例
治療研究の概要	標準的心不全治療を行っても改善が認められない小児重症心筋症患者に対し、自己の腓腹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）	申請者らは、小動物のみならずイヌやブタ心不全モデルに対して、筋芽細胞シート移植を行い有効性を確認している。またヒト成人の拡張型心筋症及び虚血型心筋症に対しても実施している（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：大臣意見2009年7月30日発出）。さらにテルモにより成人虚血型心筋症に対し治験が開始されている。
新規性について	本研究は、小児心筋症に対し筋芽細胞シート移植を実施する点で新規性がある。

骨格筋採取



麻酔下に腓腹筋から骨格筋を3g以上採取



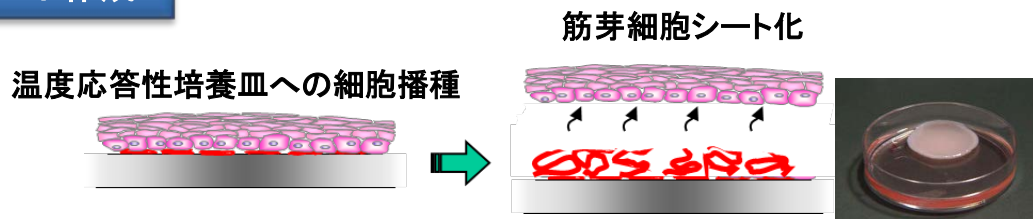
細胞培養・単離



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、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		小児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		
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		小児重症心筋症患者を対象として、標準的心不全治療を行って も有症状の患者に対して、培養骨格筋芽細胞シート移植術に基 づく再生療法の安全性を評価することを目的とする。主要評価項 目は有害事象の観察(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>本臨床研究の意義は、小児重症心筋症患者を対象とした、筋芽細胞シート移植の安全性を明らかにし、心臓移植医療までのブリッジ治療の一つとして本移植術による治療法を確立することであり、小児領域における再生医療の基礎を築くことである。この治療法の確立により、移植までの待機期間が長期に及んだ場合でもより安全に過ごすことができるほか、LVAS装着及び心臓移植を回避出来る可能性があるものとする。</p> <p>本臨床研究による治療法の確立により、小児重症心筋症患者の生活の質の向上、及び早期の社会生活への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="245 707 603 757">名称</td> <td data-bbox="603 707 1473 757">小児重症心筋症</td> </tr> <tr> <td data-bbox="245 757 603 1570">選定理由</td> <td data-bbox="603 757 1473 1570"> <p>内科的治療が奏効しない小児重症心筋症患者の根治的治療法は、心臓移植しかない。しかし、小児重症心筋症患者の移植適応判定後の平均生存期間は7.5ヶ月と短い。</p> <p>本邦では、小児心臓移植ドナーが絶対的に不足しているため、移植待機期間の長期化が懸念される。その一方で、本邦での小児重症心筋症患者に対する移植までのブリッジ治療は確立されていないため、待機期間中の症状の悪化も懸念される。</p> <p>これらのことから、小児重症心筋症患者に対し、新規の治療方法を確立する必要がある。</p> <p>また、小児期の重症心筋症では、患者への負担を鑑み、通常心筋組織の生検を実施されることが少ない。そのため、病理学的診断により厳密に判断することが難しいと考え、今回の臨床研究では、臨床的診断による心筋症を対象疾患として設定した。ただし、本臨床研究に参加した被験者が、心臓移植や補助人工心臓装着術を受ける際には、臨床研究の評価をより厳密するため、組織採取に関する同意を得た上で、心筋組織を採取し、病理診断を行うこととする。</p> </td> </tr> </table>	名称	小児重症心筋症	選定理由	<p>内科的治療が奏効しない小児重症心筋症患者の根治的治療法は、心臓移植しかない。しかし、小児重症心筋症患者の移植適応判定後の平均生存期間は7.5ヶ月と短い。</p> <p>本邦では、小児心臓移植ドナーが絶対的に不足しているため、移植待機期間の長期化が懸念される。その一方で、本邦での小児重症心筋症患者に対する移植までのブリッジ治療は確立されていないため、待機期間中の症状の悪化も懸念される。</p> <p>これらのことから、小児重症心筋症患者に対し、新規の治療方法を確立する必要がある。</p> <p>また、小児期の重症心筋症では、患者への負担を鑑み、通常心筋組織の生検を実施されることが少ない。そのため、病理学的診断により厳密に判断することが難しいと考え、今回の臨床研究では、臨床的診断による心筋症を対象疾患として設定した。ただし、本臨床研究に参加した被験者が、心臓移植や補助人工心臓装着術を受ける際には、臨床研究の評価をより厳密するため、組織採取に関する同意を得た上で、心筋組織を採取し、病理診断を行うこととする。</p>
名称	小児重症心筋症				
選定理由	<p>内科的治療が奏効しない小児重症心筋症患者の根治的治療法は、心臓移植しかない。しかし、小児重症心筋症患者の移植適応判定後の平均生存期間は7.5ヶ月と短い。</p> <p>本邦では、小児心臓移植ドナーが絶対的に不足しているため、移植待機期間の長期化が懸念される。その一方で、本邦での小児重症心筋症患者に対する移植までのブリッジ治療は確立されていないため、待機期間中の症状の悪化も懸念される。</p> <p>これらのことから、小児重症心筋症患者に対し、新規の治療方法を確立する必要がある。</p> <p>また、小児期の重症心筋症では、患者への負担を鑑み、通常心筋組織の生検を実施されることが少ない。そのため、病理学的診断により厳密に判断することが難しいと考え、今回の臨床研究では、臨床的診断による心筋症を対象疾患として設定した。ただし、本臨床研究に参加した被験者が、心臓移植や補助人工心臓装着術を受ける際には、臨床研究の評価をより厳密するため、組織採取に関する同意を得た上で、心筋組織を採取し、病理診断を行うこととする。</p>				
被験者等の選定基準	<p>筋芽細胞シート移植術に必要な筋芽細胞は、患者自身の骨格筋から採取される。すなわち、本臨床研究における患者への介入は、この骨格筋採取行為から開始されていると考えられ、この骨格筋採取から筋芽細胞シート作成までの過程も評価の対象とする。本臨床研究では、この過程を明確にして症例登録を行い、筋芽細胞シート移植術の安全性の評価を行うために、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）を行うこととする。</p>				

【被験者一次症例登録時の適格基準】

本臨床研究への一次症例登録時に、以下の一次症例登録選択基準のすべての項目を満たし、一次症例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。

【一次症例登録選択基準】

以下に挙げたすべての項目を満たす患者を対象とする。

- 1) スクリーニング時の年齢が18歳以下の患者
- 2) 臨床的に重症心筋症と診断されている患者
- 3) 標準的心不全治療によっても改善が認められないNew York Heart Association (NYHA) III度以上(又は6歳以下の小児はRoss心機能分類III度以上)の心不全が持続しており、薬物治療が無効な重度の心不全を有している患者
- 4) スクリーニング時に心臓超音波検査で左室駆出率が35%以下の患者
- 5) 患者の代諾者および患者(16歳未満の場合は代諾者のみ)の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

【一次症例登録除外基準】

- 1) 筋変性疾患を有している患者
- 2) 活動性の感染症を有する患者
- 3) 登録前5年以内に悪性腫瘍を有している患者
- 4) HIV、HBV、HCV、HTLV陽性である患者
- 5) 機能的単心室の患者
- 6) 拘束型心筋症の患者
- 7) 不可逆性の肝腎機能障害を有している患者
- 8) 高度精神神経障害や染色体異常を有している患者
- 9) 高度の肺高血圧を有している患者
- 10) その他、研究責任者の判断により本臨床研究への参加が不適当と考えられる患者

【被験者二次症例登録時の適格基準】

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症例登録する。

【二次症例登録選択基準】

- 1) 一次症例登録が完了している患者
- 2) 筋芽細胞シート移植術に対する、代諾者および患者(16歳未

	<p>満の場合は代諾者のみ) の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</p> <p>【二次症例登録除外基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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) 筋芽細胞シート移植術のリスクとなるような原疾患の急速な増悪を認める患者 3) 筋芽細胞シート移植術のリスクとなるような臓器不全が進行している患者 4) 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相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	<ol style="list-style-type: none"> 1) 外科手術の立案 一次症例登録完了後に、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（先天性心疾患手術、僧帽弁形成術、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、及びカテーテル治療など）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）。 2) 自己骨格筋からの筋芽細胞の採取 一次症例登録完了後に、手術室において、全身麻酔にて腓腹筋より、骨格筋3g以上を採取する。 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開発部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「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。 4) 筋芽細胞シートの作製

		<p>筋芽細胞解凍後、温度応答性培養皿に播種する。培養終了後、温度応答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。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。体重換算をすることにより総細胞数6×10^6 cells/kg以上のシートを移植する。</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	一次症例登録後から、研究参加期間終了までに生じたあらゆる有害事象を観察する（有害事象名、持続期間、重症度、重篤度、処置、転帰、プロトコル治療との因果関係）	
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	我々は、心筋細胞へのリモデリング抑制を伴う心機能改善治療法として、細胞移植治療を開発してきた。温度応答性培養皿を用いた細胞シート工学の技術により、細胞間接合を保持した細胞シート作成技術の心筋再生治療への応用を試みてきた。温度応答性培養皿を用いて筋芽細胞シートを作成し、ラット心筋梗塞モデル、DCMハムスターならびにイヌDCM様モデルを用いた大動物前臨床研究を行い、心機能改善効果を示すことを明らかにした。そして、これらの研究結果に基づき、成人LVAS装着患者に対する自己由来筋芽細胞シート移植術、成人LVAS未装着拡張型心筋症患者、虚血性心筋症患者を対象に、自己由来筋芽細胞シート移植術という新たな心不全治療を試みており、その安全性と有効性	

	<p>が確立されつつある。</p> <p>また、我々は、幼若ミニブタと成獣ミニブタの筋芽細胞シートの特性を比較した。その結果、筋芽細胞シートの基本的な特性(性状、生存率、純度等)に幼若ミニブタと成獣ミニブタでは相違は認められなかった。しかし、幼若ミニブタの筋芽細胞シートは、成獣の筋芽細胞シートに比べて、分化能が高く、生存期間が長いことが示唆され、放出されるサイトカイン量も多いことが示唆された。したがって、人間においても、成人と比べて、小児に対する治療効果の方がより良い事が予想される。</p> <p>さらに、小児の骨格筋は、成人の骨格筋よりも、効率よく筋芽細胞を単離できる。</p> <p>これらの前臨床研究及び臨床研究の結果から、小児期重症心筋症患者に対しても筋芽細胞シートを用いた細胞移植治療が可能であると判断した。</p> <p>なお、本臨床研究では、小児期の患者から自己骨格筋を採取することを鑑み、成長障害を起こす可能性が少ない腓腹筋より採取することとした。</p>
臨床研究の実施計画	<p>デザインの型</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 単施設 2) 試験の相：探索的臨床研究 3) デザインの型：単群 4) 対照：非対照 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：二次症例登録被験者として、15例</p> <p>被験者登録期間：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年間、被験者一次症例登録を受理する）</p> <p>研究実施期間：5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5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、「自己骨格筋からの筋芽細胞の採取」（全身麻酔による下肢腓腹筋採取）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>

一次症例登録後、90日以内にプロトコル治療を開始する。

方法

「採取、調製、移植又は投与の方法」参照。

併用治療

1) 併用薬／治療

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。

- (1) β遮断薬
- (2) ACE阻害薬
- (3) 利尿薬
- (4) 抗不整脈薬
- (5) その他の心不全治療薬

2) 外科手術

一次症例登録完了後に症例に応じて立案した、筋芽細胞シート移植術までに必要な外科手術（先天性心疾患手術、僧帽弁形成術、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、及びカテーテル治療など）については、併用を可能とする。

支持治療

1) 致死性不整脈出現の場合

プロトコル治療中に致死性不整脈が検出された場合にはニフェカランなどの抗不整脈薬等の適切な薬物治療を行う。治療抵抗性である場合には可能な場合植込み型除細動器（Implantable Cardioverter Defibrillator; ICD）を装着する。

後治療

プロトコル治療終了後又はプロトコル治療中止後、被験者に致死性不整脈が検出された場合には「併用治療」及び「支持治療」と同様に適切な薬物治療を行う。当該不整脈が治療抵抗性である場合には可能な場合植込み型除細動器（ICD）を装着する。

登録被験者の研究参加期間

被験者の研究参加期間は、一次症例登録日から移植後第24週の検

		<p>査終了日（中止の場合は中止時の検査終了日）までとする。</p> <p>前観察期間：骨格筋採取前3か月以内、及び移植前3週以内 プロトコル治療期間：骨格筋採取から筋芽細胞シート移植まで 後観察期間：筋芽細胞シート移植後から24週まで</p> <p>中間評価</p> <p>本臨床研究では、中間評価を実施する。</p> <p>二次症例登録被験者数10例の参加が終了した時点（第1段階）で、安全性評価を行う。安全性評価を行っている間、残り5例の被験者登録は継続する（第2段階）。</p> <p>研究責任者は、中間評価の結果をもって、効果安全性評価委員会に審議を依頼する。</p> <p>筋芽細胞シート移植後の組織採取</p> <p>本臨床研究に参加した被験者が、筋芽細胞シート移植後に心臓移植または補助人工心臓装着術を受ける際には、組織採取に関する同意を得た上で、心筋組織を採取し、病理診断を行う。病理診断は、当該被験者が研究参加を終了している場合でも実施する。</p> <p>なお、組織採取および病理診断にて得られた情報については、本臨床研究の解析には含まない。</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント		
	手続き	<p>研究責任者又は研究分担者は、本臨床研究への参加候補となる被験者（代諾者）に対して、同意説明文書（「臨床研究に参加される患者さんにご家族へ」参照）を提供し、十分な説明を行った後、本臨床研究への参加の同意を文書で取得する（「ヒト幹細胞を用いる臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」を参照）。</p> <p>本臨床研究においては18歳以下の患者を被験者とする。</p> <p>未成年からの同意取得については「ヒト幹細胞を用いる臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」に従い、同意取得時、16歳以上の場合は、親権者などの法定代理人である代諾者と被験者本人の両方の同意を、また、16歳未満の場合は、代諾者の同意を文書にて得ることとする。なお、その場合も研究責任者または研究分担者は、被験者本人にわかりやすく説明する。</p> <p>また、被験者本人にはアセント文書を用いて説明を行う。</p>
	説明事項	<p>①臨床研究の目的 ②臨床研究の意義</p> <p>③同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと</p>

		<p>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</p> <p>⑤代諾者からの同意取得の必要性</p> <p>⑥研究の方法（研究対象者として選定された理由等）</p> <p>⑦期待される結果及び起こりうる危険性・不都合</p> <p>⑧他の治療方法</p> <p>⑨個人情報の取扱い</p> <p>⑩研究結果の提供</p> <p>⑪研究成果の公表</p> <p>⑫費用負担に関すること</p> <p>⑬臨床研究の資金源</p> <p>⑭知的財産権等の帰属</p> <p>⑮補償の有無</p> <p>⑯研究終了後の対応</p> <p>⑰試料(資料)の保存・保存期間及び使用方法</p> <p>⑱臨床研究の開示</p> <p>⑲問い合わせ先（研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先等）</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>成人期の重症心筋症においては、LVASの装着等の治療法が有効とされ、移植までの待機期間のブリッジ治療として確立されており、加えて、筋芽細胞シートの臨床応用についても、検討が進んでいる。</p> <p>一方、小児期の重症心筋症に対しては、本邦では、移植待機期間の長期化、及び移植までのブリッジ治療の未整備が大きな問題である。これらの問題を解決するには、小児重症心筋症患者に対し、新規の治療方法を確立する必要がある。</p>
代諾者の選定理由		<p>小児の被験者を対象とするため、被験者の意思及び利益を最もよく代弁できる者として、親権者などの法定代理人が代諾者となるのが適切であると判断した。</p>
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法		<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

		<p>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 type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/>
	補償が有る場合、その内容	<p>本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ける医療費・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（代諾者）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ことがない等、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</p>

	への研究費など自己調達した資金を使用する。
	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>本臨床研究の新規性は、培養筋芽細胞シートの移植対象を小児重症心筋症患者に拡大することである。</p> <p>研究責任者らは、すでに成人の 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>小児期の重症心筋症に対しては、臓器提供の機会がきわめて少ないことによる心臓移植待機期間の長期化、及び心臓移植までのブリッジ治療としての補助人工心臓治療の未整備等の問題がある。これらの問題を解決するには、小児重症心筋症患者に対し、心臓移植までの待機期間を長期間より安全に過ごしてもらうことを目的に、新規の治療方法を確立する必要がある。研究責任者らは、現行臨床研究を小児重症心筋症患者に応用することで、小児重症心筋症患者に対する新規治療開発につながると考え、本臨床研究を計画した。</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「ヒト幹細胞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: アセント文書)
- 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。小児心筋症の原因には、拡張型心筋症（DCM）、肥大型心筋症（HCM）などの特発性心筋症、川崎病や冠動脈起始異常による虚血性心筋症（ICM）、先天的な形態異常に伴って起こる心筋症などがあげられる。いずれの疾患も、心筋の線維化が進み、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。標準的な内科的、外科的治療が無効な場合には、心臓移植を検討する。しかし、臓器提供の不足や、小児患者に対する補助人工心臓が未開発な点などが大きな問題となっている。

本研究の目的は、心臓移植しか治療法のない小児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医療の安全性を評価することである。

【本研究の背景】

2010年7月改正臓器移植法案施行後、小児からの脳死下臓器提供が可能となり、日本での小児心臓移植が可能となった。小児慢性特定疾患治療研究事業で調査した小児心筋症患者は485人（平成22年度）である。その中で、心臓移植を考慮する患者は現在30~40人程度であるが、毎年その数は増加傾向にある。

小児重症心筋症の対照治療法としては、利尿剤、 β 遮断薬、アンギオテンシン変換酵素阻害剤といった内科的治療が存在する。先天性形態異常を伴った心筋症には、外科的手術を行うことで心負荷を軽減させるといった治療を行う。しかし、これらの標準的治療法でも十分に奏効せず、心筋の線維化が進み心機能が低下する患者には、心臓移植しか根治的治療法がない。しかし、我が国では小児患者からの臓器提供の数は極めて少なく、移植待機期間は欧米と比べてもはるかに長期間になると予想される。移植待機期間中に心機能が増悪すれば補助人工心臓装着を余儀なくされるが、我が国では、体格の小さな患者に対して使用できる補助人工心臓がなく、また、大人用の補助人工心臓が装着可能な患者においても、感染症や脳血管合併症などの多くの問題を抱えている。

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つの治験を行った。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】

本研究の意義は、これまで成人に適応してきた再生医療を小児患者へも適応拡大して、小児重症心筋症患者と対象とした自己細胞由来の筋芽細胞シート移植術の安全性を明らかにし、小児領域における新たな再生利用の確立の礎を築くことにある。

この治療法により、最終的には小児重症心筋症患者の生活の質の向上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】

小児重症心筋症：15例

【評価項目】

主要評価項目：安全性評価：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：左心室機能の経時変化

培養骨格筋筋芽細胞シート移植術の完遂の可否

PedsQLTM を利用した被験者の QOL 評価

【観察スケジュール】

観察・検査・評価日	スクリーニング	一次症例登録	骨格筋採取前	骨格筋採取	筋芽細胞シート移植前	二次症例登録前検査	筋芽細胞シート移植	筋芽細胞シート移植後					中止時	
					移植前	移植後		2週	4週	12週	24週			
実施許容範囲	一次症例登録前4週以内	一次症例登録	一次症例登録後4週以内		移植前3週以内	二次症例登録前平日1日以内	登録		±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		○		○	○			○	○	○	○	○	○
	身長		○										○	
	臨床症状	○	○		○	○			○	○	○	○	○	○
	身体所見		○		○				○	○	○	○	○	○
PedsQL™			○		○					○		○	○	
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			○		○				○	○	○	○	○		
ホルター心電図			○								○		○		
心臓超音波検査		○	○		○	○				○	○	○	○	○	○
胸部 X 線	CTR		○						○	○	○	○	○	○	○
心臓カテーテル検査			○										○		
6 分間歩行 (可能な限り実施)					○								○	○	
有害事象															▶
併用治療															▶