

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書の修正について

【 大阪大学医学部附属病院 】

○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

- ・ 疑義内容及び回答 P1
- ・ 実施計画書（修正後） P2

【疑義内容 1】

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書の p20 に 2) 生化学検査の項目に CK、CK アイソザイムがないのはなぜか？

【回答】

骨格筋筋芽細胞を用いた臨床研究において、一般的に行なわれている、注射器を用いて心筋組織に直接筋芽細胞を注入する方法では、移植により心筋組織を障害するおそれがあることから、CK、CK アイソザイムの測定は必要と考えられます。今回申請いたしました臨床研究におきましては、培養骨格筋筋芽細胞シートを心臓の表面に移植を行なう方法であり心筋組織への障害は少ないと考え、また、ご存知のように心筋障害の指標であり、心機能の回復についての評価指標にはならないため検査項目に入れておりませんでした。

しかし、本臨床研究のエンドポイントが、「本研究における有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度及び発現期間」であることから、移植術による心筋への影響を評価する目的で CK、CK アイソザイムを測定することは、ご指摘の通り有用であると考えられます。CK、CK アイソザイムの測定は、心臓手術の全症例で行なっておりますので、実施計画書に評価項目への追記を行ないました。

【疑義内容 2】

同意書の p8 の臨床研究の流れ「金が細胞」誤字について

【回答】

ご指摘の通り「筋芽細胞」へ修正させていただきます。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

①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
②研究機関	
名称	大阪大学医学部附属病院
所在地	〒565-0871 吹田市山田丘 2-15
電話番号	06-6879-5111
FAX 番号	06-6879-5207
③研究機関の長	
氏名	林 紀夫
役職	病院長
④研究責任者	
氏名	澤 芳樹
役職	大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科 教授
最終学歴	大阪大学医学部
専攻科目	心臓血管外科
⑤その他の研究者	別紙1 参照
⑥臨床研究の目的・意義	<p>1. 目的</p> <p>重症心筋症 (拡張型心筋症, 虚血性心筋症) 患者を対象として, 自己由来細胞シート移植術に基づく再生療法の安全性, 効果及び実施可能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, 自己由来細胞シート移植術の完遂の可否とする.</p> <p>2. 背景と根拠</p> <p>心筋症 (cardiomyopathy) は, 従来「原因不明の心筋疾患」とされ「特発性心筋症」と呼ばれていたが, 近年では「心機能障害を伴う心筋疾患」と定義されている⁽¹⁾. 心筋症はその臨床病態に基づいて拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy; DCM), 肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy; HCM), 拘束型心筋症 (restrictive cardiomyopathy; RCM), 不整脈源性右室心筋症</p>

プロトコル治療を上述のように定義しておく方が自然であると考えた。

6.3. プロトコル治療の定義の根拠

培養骨格筋筋芽細胞シート移植術の完遂をプロトコル治療完了とする。

6.4. 併用療法及び支持療法

プロトコル治療に関連して予期される有害事象として不整脈が挙げられる(「8.3. 予期される有害事象」を参照)。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植込み型除細動器 (Implantable Cardioverter Defibrillator; ICD)を装着する。

6.5. 後治療

プロトコル治療終了後またはプロトコル治療中止後、致死性不整脈が検出された場合には「6.4.併用療法及び支持療法」と同様に適切な薬物治療を行い、治療抵抗性である場合には植込み型除細動器 (Implantable Cardioverter Defibrillator; ICD)を装着する。

6.6. 心臓移植に移行した際の摘出心臓及び患者死亡後の病理解剖

心臓移植に移行した際の摘出心臓の組織採取について、被験者本人及び家族の同意のもとに実施し、被験者死亡後の病理解剖時の心臓組織採取について、家族の同意のもとに実施し以下の項目を検討する。心臓移植時には摘出心の病理的検討を、死亡時には病理解剖を、学内の病理解剖担当医師に依頼する。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おこなうよう努める。

- ・ 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
- ・ Fast type MHC 染色による移植筋芽細胞シート生着の可否
- ・ 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

死亡時には、肝臓、腎臓、脾臓、腸管、肺等主要臓器を摘出し、大阪大学医学部附属病院病理部に組織解析を依頼し、死因の検討を行う。組織評価に関しては、心移植時または死亡時に採取した組織より上記項目を比較検討する。

7. 観察・検査・評価項目及びスケジュール

7.1. 観察・検査・評価項目

研究責任医師及び研究担当医師が、被験者の状態により検査をおこなうこと自体に危険が伴うと判断したときは、当該検査の中止や延期等を考慮する。

7.1.1. 臨床症状の観察

7.1.1.1. 検査時期

一次登録前，二次登録前，プロトコル治療直後，プロトコル治療後（2 週後，4 週後，12 週後，24 週後）。

7.1.1.2. 方法および注意点

平静状態で観察する。

7.1.1.3 観察項目

1) バイタルサイン

血圧（収縮期，拡張期），脈拍，体重，体温

2) 臨床症状

NYHA 分類

3) 臨床症状-自覚症状

安静時息苦しさ，労作時息切れ，睡眠時息苦しさ，動悸，倦怠感・易疲労感

4) 身体所見

湿性ラ音，浮腫，過剰心音

7.1.2. 血液検査・尿検査

7.1.2.1. 検査時期

一次登録前，二次登録前，プロトコル治療直後，プロトコル治療後（2 週後，4 週後，12 週後，24 週後）。

7.1.2.2. 方法および注意点

原則として大阪大学医学部附属病院臨床検査部にて測定をおこなう。

7.1.2.3. 検査項目

1) 血液学的検査

赤血球，ヘモグロビン値，白血球数，血小板数，白血球分画

2) 生化学的検査

血清電解質 (Na,K,Cl)，BUN，クレアチニン，総蛋白，アルブミン，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，CRP，BNP，CK，CK アイソザイム

3) 尿検査

尿蛋白，尿糖（定性），潜血，ケトン，PH，沈査

7.1.3. 十二誘導心電図

7.1.3.1. 検査時期

一次登録前，二次登録前，プロトコル治療直後，プロトコル治療後（2 週後，4 週後，12 週後，24 週後）。

7.1.3.2. 方法および注意点

平静状態で，ベッド上に仰臥位の状態で，検査技師，または担当医が，十二誘導心電図を計測する。

7.1.4. ホルター心電図

7.1.4.1. 検査時期

プロトコル治療後（4 週後，12 週後，24 週後）。

7.1.4.2. 方法および注意点

検査技師が，ホルター心電図を装着する。症状行動等を可能であれば患者に詳細に記載させる。平静状態で，ベッド上に仰臥位の状態で，担当医がホルター心電図を装着する。

7.1.5. 心臓超音波検査

7.1.5.1. 検査時期

一次登録前，二次登録前，プロトコル治療後（2 週後，4 週後，12 週後，24 週後）。

7.1.5.2. 方法および注意点

平静状態で，ベッド上で，担当医師が，心臓超音波検査装置を用いて各測定項目を計測する。

7.1.5.3. 検査項目

- 1) 左室駆出率
- 2) 左室拡張，収縮末期径
- 3) 局所収縮能，局所拡張能

7.1.6. 胸部 X 線検査

7.1.6.1. 検査時期

一次登録前，プロトコル治療直後，プロトコル治療後（2 週後，4 週後，12 週後，24 週後）。

7.1.6.2. 方法および注意点

立位もしくは仰臥位にて，検査技師が胸部 X 線を撮影する。正確に評価するために立位で撮影することを原則とするが，被験者の状態によって立位が困難な場合は，仰臥位での撮影も可とする。

7.1.6.3. 検査項目

心胸郭比

7.1.7. 心臓カテーテル検査

7.1.7.1. 検査時期

プロトコル治療後（4 週後(可能であれば施行する), 12 週後, 24 週後).

7.1.7.2. 方法および注意点

スワンガンツカテーテルを挿入し, 仰臥位にて心係数を測定する.

7.1.7.3. 検査項目

心係数

7.2. 観察・検査・評価スケジュール

以下のスケジュール表に従って, 観察・検査・評価を実施する.

観察・検査・ 評価日	一次登 録前	二次登 録前	プロトコ ル 治療完了 直後	プロトコル治療後			
				2 週	4 週	12 週	24 週
実施許容期間	3 週以内	3 週以内	+3 日	±6 日	±1 週	±4 週	
臨床症状の観 察	○	○	○	○	○	○	○
血液検査・ 尿検査	○	○	○	○	○	○	○
十二誘導心電 図	○	○	○	○	○	○	○
ホルター心電 図					○	○	○
心臓超音波検 査	○	○		○	○	○	○
胸部レントゲ ン	○		○	○	○	○	○
心臓カテーテ ル検査					△	○	○

○：被験者の状態により検査をおこなうこと自体に危険が伴うと判断されたときを除いて, 実施許容期間内に観察, 検査, 評価を必ず実施する.

△：可能であれば実施する.

8. 有害事象の定義及び評価

臨床研究の流れ

