

ヒト幹細胞臨床研究実施計画について

【 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

平成21年6月9日

大阪大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞
臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

大阪大学医学部附属病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりまとめましたので報告いたします。

記

1. 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
申請者：大阪大学医学部附属病院 病院長 林 紀夫
申請日：平成20年12月25日

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	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20年12月25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	重症心筋症（拡張型心筋症および虚血性心筋症）
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	登録期間 2年間 目標症例数：DCM 症例5例及びICM 症例5例
治療研究の概要	左室補助人工心臓（LVAS）装着を必要とする前段階、または年齢などにより心移植適応とならない重症心筋症患者に対し、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）	注射針によって直接心臓に筋芽細胞を移植する方法は既にいくつかの海外施設で臨床試験が開始され、報告されている（米国 CAuSMIC Trial 23 症例、欧州 MAGIC Trial 67 症例など）。しかし、筋芽細胞をシート化して移植する方法についての報告はない。申請者により、LVAS 装着患者に対する筋芽細胞シート移植の臨床研究が、指針施行以前より開始され、現在進行中。
新規性について	本研究は、指針施行後でははじめて筋芽細胞シートによる臨床研究である。また、対象を「LVAS装着を必要とする前段階、または年齢などにより心移植適応とならない重症心筋症患者」としている点で新規性がある。

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

1) 第1回審議

①開催日時：平成21年2月20日（金）10:00～12:00

（第7回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

平成20年12月25日付けで大阪大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画「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」（対象疾患：左室補助人工心臓装着を必要とする重症心筋症患者）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

その際に論じられた疑義・確認事項について、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に持ち回りで審議することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

○ プロトコールについて「シートを12-32枚程度移植する」とあるが、具体的にどのように心筋表面に固定するのか（縫合？フィブリン糊のようなもの）？ また、拡張型心筋症では壁運動はdiffuseに低下しているが、心臓全体を覆うようにしてシートを固定するのか？ 固定方法と被覆範囲について具体的に記載してください。

○ 実施計画書の臨床研究の「背景と根拠」に、既に行われている当該研究の現状について、簡潔でよいがもう少し具体的に記載した方がよい。

○ 「自家骨格筋筋芽細胞シート 試験物概要書」について、一般名称（JAN）は無いはず。INNもJANも細胞治療薬には与えないことになっている。

○ 「概要書」について、QCサンプルは当該研究期間のみの保存で、参考品は10年とされていますが、この参考品の保存は将来何らかの有害事象発症の際に、検討を行うための保存をされると理解して良いか？

○ 「概要書」について、投与後に無菌性が否定された場合の対処を明らかにされたい。

○ 「概要書」について、工程由来不純物について、もし残存量を試験しておられれば明らかにされたい。例えば有害事象が出たときに、その判定のためにも、量を測っておいたほうが良い。

2) 第2回審議

①委員会の開催はなし

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの確認に対し、大阪大学医学部附属病院から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

(実施計画書)

- 筋芽細胞シートを移植する部位とその固定法についての記載を追加した。具体的には、「虚血性心筋症の場合は、心筋梗塞部位とその周囲に移植を行うが、術野の確保が困難な場合には、心筋梗塞部位に近い部位に移植を行う。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。」ことを明記。
- 「背景と根拠」に、現在行っている臨床研究の現状についての記載を追加した。

(試験物概要書)

- 指摘された部位をそれぞれ適切に返答、改正した。
- 製造工程由来不純物として問題視される細胞培養液中のウシ胎児血清の残存について、最終製品の骨格筋筋芽細胞シートの洗浄時におけるウシ血清アルブミン濃度を測定した。温度感受性培養皿から剥離した筋芽細胞シートを単層で3回、積層後4回以上洗浄することで残存するBSA濃度を5 ng/ml未満に低減できることを示した。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

大阪大学医学部附属病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、それらの結果を実施計画及び患者への同意説明文書に適切に反映させた。その上で、本審査委員会は本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成20年12月25日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	大阪府吹田市山田丘 2-15 (郵便番号 565-0871)
	名称	大阪大学医学部附属病院 06-6879-5111 (電話番号) 06-6879-5207 (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 病院長 林 紀夫

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
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研究科・外科学講座 心臓血管外科・教授 澤 芳樹

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>

(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; ARVCM) に分類され、それらのいずれにも属さないものは分類不能の心筋症 (unclassified cardiomyopathy) とされる。また、「原因または全身疾患との関連が明らかな心筋疾患」として、従来「二次性心筋症」と呼ばれていた特定心筋症 (specific cardiomyopathy; SCM) も存在する。

我が国では心筋症に関する系統的な疫学調査は、心筋症の発生頻度が低く、多数の集団検診に適用できる検査法がなく、疾患の概念や診断基準が確立されていなかった等を理由に実施が困難であったが、1998年に実施された厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班による病院受診者を対象とした全国調査^(2,3)で我が国における特発性心筋症の疫学像が明らかにされ、その1次調査で報告された症例数はDCMが6341例、HCMが7262例、RCMが112例、ARVCMが245例であり、全国推計患者数はそれぞれ17700例、21900例、300例、520例であった。そのなかでもHCMあるいはDCMは、日常診療では決して稀な疾患ではない心不全の大部分を占め、高齢化社会の進行に伴って増加していくことが予想される。

さらに、SCMのなかでの虚血性心筋症 (ischemic cardiomyopathy; ICM) は、心筋梗塞などの重篤な冠動脈疾患に基づく左室機能不全が原因疾患であり⁽⁴⁾、DCM及びHCMとともに、心筋症の大部分を占めている^(5,7)。このICMは、欧米では非常に多い疾患であるが⁽⁶⁾、日本でも食生活をはじめとした生活習慣の欧米化とあいまって増加傾向にある⁽⁷⁾。

これら心筋症の対症的治療法としてはジギタリス、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、β遮断薬といった内科的治療が存在するが、それらも奏功しないほど重症化した場合には、もはや根治的治療法として心臓移植しかない^(8,9)。現時点では、内科的治療に抵抗性の心筋症に対して、機能的僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術や、左室形成術などが一部の患者で有効である。しかし、これらの治療が有効なのは、まだある程度心機能が保たれ他の臓器不全が進行していない心筋症患者に限られており、術後心不全症状が残存する患者も多い。一方でショック状態や他臓器障害を伴うような場合においては、左室補助人工心臓 (left ventricle assisting system; LVAS) の装着が有効であるが、血栓形成、脳塞栓の合併が多く、また感染症・敗血症による死亡の危険性が高く、1年生存率は50%程度しかない。このように、心臓移植及びLVASの装着は深刻なドナー不足や合併症など多くの問題を抱えており、前述のように重症心不全患者が今後増加する状況においてLVASあるいは心臓移植を回避する、新たな治療

法の開発が待たれている。

最近、このような重症心不全に対する心機能回復戦略として、細胞移植法が有用であることが報告されており^(10,11)、すでに自己筋芽細胞による臨床応用が欧米で開始されている⁽¹²⁾。しかし、自己筋芽細胞を直接心筋内に注入する細胞移植方法では、移植細胞の損失が多く、その効果が十分に発揮できない点や、さらに不整脈等の副作用等の発生など種々の問題の解決が不可欠である。

そこでより広範囲な心筋への有効な細胞移植治療の開発をめざし、我々は、温度感応性培養皿を用いた細胞シート工学の技術⁽¹³⁾により、細胞間接合を保持した細胞シート作製技術の心筋再生治療への応用を試みてきた⁽¹⁴⁾。そして、温度感応性培養皿を用いて筋芽細胞シートを作製し、ラット心筋梗塞モデル⁽¹⁵⁾、DCM ハムスター⁽¹⁶⁾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⁽¹⁷⁾、リモデリング抑制をとともなう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、LVAS 装着患者に対する筋芽細胞シート移植術の臨床研究を大阪大学医学部附属病院において開始した。第1例目の拡張型心筋症56才の患者は、筋芽細胞シート移植後3ヶ月を経て左室駆出率36%から48%へ大幅に改善し、補助人工心臓を離脱し得た。移植後1年以上が経過したが、現在も自宅で日常生活を不自由なくおこなっている。第2例目については、現在経過観察中である。これらの結果から、臨床研究は現在進行中であるが、筋芽細胞シート移植術は重症心筋症患者に対して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。

前臨床段階の研究において筋芽細胞シート移植術の効果は、いわゆるサイトカイン療法による効果が中心であると考えられ、残存している生存心筋細胞多いほど、より高い効果を発揮する可能性が示唆されている。本研究は、すでに進行中の臨床研究である LVAS 患者に対する筋芽細胞シート移植術よりも心筋細胞の viability (生存度) の高い患者を対象とするため、より高い効果を発揮することが期待される。そこで、本研究では、LVAS 装着が必要となる前の段階のあるいは心臓移植が適応とならない重症心筋症 (DCM 及び ICM) を対象とした新たな治療法として、自己由来細胞シート移植術による再生的治療法を実施し、その安全性、効果及び実施可能性を評価することを目的とした。

	<p>3. 意義</p> <p>本研究の意義は、重症心筋症患者を対象とした自己由来細胞シート移植術の安全性を明らかにし、LVASの装着および心臓移植が回避できる、新たな再生医療の確立の礎を築くことにある。この治療法の確立により最終的には重症心筋症患者の生活の質の向上および早期の社会復帰の実現に大きく寄与することが期待される。</p>				
<p>⑦臨床研究の対象疾患</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="209 658 507 741"> <p>名称</p> </td> <td data-bbox="507 658 1481 741"> <p>重症心筋症 (DCM 及び ICM)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="209 741 507 1173"> <p>選定理由</p> </td> <td data-bbox="507 741 1481 1173"> <p>内科的治療に抵抗性の重症心筋症で心機能がある程度保たれ、他の臓器不全が進行していない心筋症患者に対しては、機能的僧帽弁閉鎖不全に対する僧帽弁形成術や、左室形成術などが行われているが、これらの術式が対象となるのは一部の患者のみである。また、「⑥ 臨床研究の目的・意義」で述べた背景も考慮して、本研究では重症心筋症として DCM 及び ICM に焦点をあて、とくに LVAS 装着が必要となる前の段階のあるいは高齢などの理由により心臓移植が適応とならない重症心筋症 (DCM 及び ICM) 患者を対象とする。</p> </td> </tr> </table>	<p>名称</p>	<p>重症心筋症 (DCM 及び ICM)</p>	<p>選定理由</p>	<p>内科的治療に抵抗性の重症心筋症で心機能がある程度保たれ、他の臓器不全が進行していない心筋症患者に対しては、機能的僧帽弁閉鎖不全に対する僧帽弁形成術や、左室形成術などが行われているが、これらの術式が対象となるのは一部の患者のみである。また、「⑥ 臨床研究の目的・意義」で述べた背景も考慮して、本研究では重症心筋症として DCM 及び ICM に焦点をあて、とくに LVAS 装着が必要となる前の段階のあるいは高齢などの理由により心臓移植が適応とならない重症心筋症 (DCM 及び ICM) 患者を対象とする。</p>
<p>名称</p>	<p>重症心筋症 (DCM 及び ICM)</p>				
<p>選定理由</p>	<p>内科的治療に抵抗性の重症心筋症で心機能がある程度保たれ、他の臓器不全が進行していない心筋症患者に対しては、機能的僧帽弁閉鎖不全に対する僧帽弁形成術や、左室形成術などが行われているが、これらの術式が対象となるのは一部の患者のみである。また、「⑥ 臨床研究の目的・意義」で述べた背景も考慮して、本研究では重症心筋症として DCM 及び ICM に焦点をあて、とくに LVAS 装着が必要となる前の段階のあるいは高齢などの理由により心臓移植が適応とならない重症心筋症 (DCM 及び ICM) 患者を対象とする。</p>				
<p>⑧被験者等の選定基準</p>	<p>本研究では、自己由来細胞シート移植術の効果及び実行可能性を評価することも目的としているため、2段階登録を採用する。したがって、被験者の選定基準を以下のように段階ごとに設定する。</p> <p>1. 一次登録時選定基準</p> <p>本研究への (一次) 登録時に、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患者を被験者とする。</p> <p>1.1. 選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 拡張型心筋症あるいは虚血性心筋症と診断されている。 2) ジギタリス、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、β 遮断薬といった内科的治療によっても改善が見られない、New York Heart Association (NYHA) 分類 III 度以上の心不全が持続している。 3) 登録前 4 週以内に心臓超音波検査で左室駆出率が 35%以下である。 				

- 4) 年齢 20 歳以上 75 歳以下である。
- 5) 文書によるインフォームド・コンセントが得られている。

選択基準の設定根拠

- 1) 「⑥臨床研究の目的・意義」を参照。
- 2) 最大限の内科的治療に抵抗性を示している。
- 3) 埋め込み型除細動機 (ICD) の埋め込み適応基準を満たす。
- 4) 成人でかつ手術に対する危険性を考慮した。
- 5) 臨床研究の内容を説明し、参加への同意を文書で残すため。

1.2. 除外基準

- 1) 筋変性疾患を有している。
- 2) 活動性の感染症を有する。
- 3) 登録前 6 ヶ月以内にアルコール中毒症又は薬物依存症の既往を有している。
- 4) 登録前 5 年以内に悪性腫瘍を有している。
- 5) HIV, HBV, HCV, HTLV 陽性である。
- 6) 本研究で使用する薬剤に対する過敏症の既往を有している。
- 7) 妊娠あるいは妊娠している可能性がある。
- 8) 精神病または精神症状を合併しており研究への参加が困難と判断される。
- 9) その他、研究責任医師の判断により、当研究への参加が不相当と考えられる。

除外基準の設定根拠

- 1) 筋芽細胞の単離、培養が困難である。
- 2) 筋芽細胞培養中の作業者の安全を考慮した。
- 3) 研究に対する正確な理解が不可能の可能性があるため。
- 4) 転移による再発の可能性があるため。
- 5) 筋芽細胞培養中の作業者の安全を考慮した。
- 6) 被験者の安全性を考慮した。
- 7) 母子への安全性を考慮した。
- 8) 臨床研究の内容を理解し、正しい意思決定ができない可能性があるため。

2. 二次登録時選定基準

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登録する。

2.1. 選択基準

- 1) 一次登録が完了している。
- 2) 製品標準書（別紙9参照）に規定された品質をみたす自己由来細胞（培養骨格筋筋芽細胞シート）が作製されている。

選択基準の設定根拠

- 1) 本研究への適格基準を満たしている。
- 2) 培養骨格筋筋芽細胞シート移植術の実施が可能である。

2.2. 除外基準

- 1) 被験者が、自己由来細胞（培養骨格筋筋芽細胞シート）作製完了後の本研究への参加継続を拒否している。
- 2) その他、研究責任医師の判断により、本研究への参加継続が不適当と考えられる。

除外基準の設定根拠

- 1) 被験者の意思による

⑨臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	骨格筋筋芽細胞 (詳細は「⑫臨床研究の実施計画」の「3. 本研究で用いるヒト幹細胞に関する情報」を参照).
採取, 調製, 移植又は投与の方法	<ol style="list-style-type: none"> 1) 自己骨格筋からの筋芽細胞の採取及び培養 2) 培養骨格筋筋芽細胞シートの作製 3) 培養骨格筋筋芽細胞シート移植術 (詳細は「⑫臨床研究の実施計画」の「6. 治療計画」を参照).
⑩安全性についての評価	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を評価する (詳細は「⑫臨床研究の実施計画」の「7. 観察・検査・評価項目とスケジュール」, 「9. エンドポイントの定義と評価」, 「14. 統計的考察」を参照).
⑪臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>研究責任者らは, 重症心不全に対して培養骨格筋筋芽細胞シート移植術が心機能改善効果を有することをラット心筋梗塞モデル⁽¹⁵⁾, DCM ハムスター⁽¹⁶⁾ならびに, イヌ DCM 様モデルを用いた大動物前臨床研究⁽¹⁷⁾において示してきた (詳細は別紙 3 試験物概要書を参照). また, 既に開始されている LVAS 装着済み DCM 患者を対象とした培養骨格筋筋芽細胞シート移植術の臨床研究で, 培養骨格筋筋芽細胞シート移植術が安全な治療法であるという結果が得られつつある(別紙 3 参照). また, 培養骨格筋筋芽細胞シート移植術の効果はサイトカイン療法による効果が中心であると考えられており, LVAS 装着前の重症心筋症では自己心筋細胞の生存率がより高く, 培養骨格筋筋芽細胞シート移植術後の心機能改善効果は高いものと期待される.</p>
⑫臨床研究の実施計画	<p>1. 研究の概要</p> <p>研究の概要は以下の通りである (シエーマを参照).</p> <p>1.1. 目的</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 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の評価. 2) 主要評価項目: 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. 3) 副次評価項目: 左室壁運動の経時変化, 心拡大の経時変化, 培養骨格筋筋芽細胞シート移植術の完遂の可否. <p>1.2. 対象</p> <p>重症心筋症 (DCM 及び ICM).</p>

1.3. 治療

培養骨格筋筋芽細胞シート移植術。ただし、本研究では自己骨格筋からの筋芽細胞採取から培養骨格筋筋芽細胞シート移植完遂までをプロトコル治療と定義する（定義の根拠は「6. 治療計画」の「6.1. プロトコル治療の定義」を参照）。

1.4. 目標症例数と研究期間

- 1) 目標症例数：DCM 症例 5 例及び ICM 症例 5 例。
- 2) 登録期間：2 年。
- 3) 追跡期間：被験者ごとに培養骨格筋筋芽細胞シート移植術後 24 週又は研究の中止まで。
- 4) 研究期間：登録開始から最終登録症例の追跡終了又は研究の中止まで。

1.5. デザインの概要

- 1) 試験の相：第 I 相。
- 2) デザインの型：単群。
- 3) 対照：無。
- 4) ランダム化：無。
- 5) 遮蔽化：無。

2. 本研究で用いる基準及び定義

2.1. 診断基準

- 1) 拡張型心筋症とは、病理組織学的検査にて、拡張型心筋症の所見を呈していることを指す。
- 2) 虚血性心筋症とは、登録時から 4 週間以上前に心筋梗塞の既往があることを指す。

2.2. 心不全の重症度分類

NYHA 分類

- I 身体活動を制限する必要のないもの、日常生活における身体活動では、疲れ、動悸、息切れ、狭心症症状は起こらない。
- II 身体活動を軽度ないし中等度に制限する必要があるもの、日常生活にお

ける身体活動でも、疲れ、動悸、息切れ、狭心症症状がおこるもの。

III 身体活動を中等度ないし高度に制限する必要があるもの、日常生活における軽い身体活動でも、疲れ、動悸、息切れ、狭心症症状がおこるもの。

IV 身体活動を制限し安静にしても、心不全症状や狭心症症状がおこり、少しでも安静をやめると症状が増悪するもの。

3. 本研究で用いるヒト幹細胞に関する情報

「別紙3 試験物概要書」を参照。

4. 適格基準

「⑧被験者等の選定基準」を参照。

5. 登録

5.1. 一次登録の手順

以下の手順に従い被験者を本研究へ一次登録する。

1) 同意の取得

研究責任医師又は研究分担医師は、本研究への参加候補となる患者本人に対して、同意説明文書を提供し十分な説明を行った後、本研究への参加の同意を文書で取得する（「⑩被験者に関するインフォームド・コンセント」を参照）。

2) 被験者名簿の作成

研究責任医師、研究分担医師は、研究参加に文書で同意を得た患者に対して、被験者識別コードを付与し、「被験者名簿」（別紙8参照）に記載する。研究責任医師は被験者名簿を実施医療機関内で保管する。

被験者識別コードは、プロジェクト承認番号を特定する6桁の英数字、実施医療機関ごとに被験者を特定する3桁の数字から構成される。後者の3桁は同意を取得した患者に001番から順に番号を付与する。

3) スクリーニング検査の実施

研究責任医師又は研究分担医師は、研究参加に文書で同意を得た患者に対して、「7. 観察・検査・評価項目及びスケジュール」に従ってスクリ

ーニングを実施する。

4) 一次症例登録票の作成

研究責任医師又は研究分担医師は、患者背景及びスクリーニング結果に基づいて、「4. 適格基準」で規定する一次登録時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該当しないことを確認し、「一次症例登録票」(別紙8参照)に必要事項をすべて記載する。

5) 一次症例登録票の送付

研究責任医師、研究分担医師は、「一次症例登録票」を複写して診療録とともに保管し、データセンターにその原本を送付する。

6) 適格性の判定

データセンターは送付されてきた「一次症例登録票」の記載内容に基づいて適格性を確認する。データセンターはこの記入済み「一次症例登録票」を保管しておく。

7) 被験者の一次登録

データセンターは、適格と判定した場合には、適格と判定された被験者に「登録番号」を付与し、登録番号を記載した「一次症例登録確認書」を研究責任医師に送付する。この「一次症例登録確認書」を送付した時点で、適格と判定した患者を被験者として「一次登録」したものとする。不適格と判定した場合には、「一次症例登録における不適格連絡書」を研究責任医師に送付する。

8) プロトコル治療の開始

研究責任医師または研究分担医師は、送付されてきた「一次症例登録確認書」に一次登録完了の旨が記載されていることを確認して、一次登録後の必要な検査及びプロトコル治療を開始する。

研究責任医師、研究分担医師は、「一次症例登録確認書」又は「一次症例登録における不適格連絡書」を保管し、「一次症例登録確認書」に記載された登録番号を被験者名簿に記載する。

5.2. 二次登録の手順

以下の手順に従い被験者を二次登録する。

1) 二次症例登録票の作成

研究責任医師又は研究分担医師は、培養骨格筋筋芽細胞シート作成完了後、「4. 適格基準」で規定する二次登録時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該当しないことを確認し、「二次症例登録票」(別紙 8 参照) に必要事項をすべて記載する。

2) 二次症例登録票の送付

研究責任医師、研究分担医師は、「二次症例登録票」を複写して診療録とともに保管し、データセンターにその原本を送付する。

3) 適格性の判定

データセンターは送付されてきた「二次症例登録票」の記載内容に基づいて適格性を確認する。データセンターはこの記入済み「二次症例登録票」を保管しておく。

4) 被験者の二次登録

データセンターは、適格と判定した場合には、「二次症例登録確認書」を研究責任医師に送付する。この「二次症例登録確認書」を送付した時点で、適格と判定した患者を被験者として「二次登録」したものとする。不適格と判定した場合には、「二次症例登録における不適格連絡書」を研究責任医師に送付する。

5) プロトコル治療の開始

研究責任医師または研究分担医師は、送付されてきた「二次症例登録確認書」に二次登録完了の旨が記載されていることを確認して、二次登録後の培養骨格筋筋芽細胞シート移植術を開始する。研究責任医師、研究分担医師は、「二次症例登録確認書」又は「二次症例登録における不適格連絡書」を保管し、二次症例登録の完了の可否について被験者名簿に記載する。

6. 治療計画

6.1. プロトコル治療の定義

本研究におけるプロトコル治療とは、以下の「6.1.1. 自己骨格筋からの筋芽細胞の採取」開始から「6.1.4. 培養骨格筋筋芽細胞シート移植術」完遂までとする。

6.1.1. 自己骨格筋からの筋芽細胞の採取

一次登録完了後(「5. 登録」参照)に、手術室において、局所麻酔下あるいは全身麻酔にて内側広筋(vastus medialis)より、骨格筋を約 10-20g を採取する。

6.1.2. 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センターの細胞分離培養システム (Cell Processing Center) 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、筋芽細胞凍結時に重要管理項目（別紙 9 参照）を満たさない場合には、「6.1.1. 自己骨格筋からの筋芽細胞の採取」を再度実施する。2 回実施しても重要管理項目（別紙 9 参照）を満たさない場合には「6.4. プロトコル治療の中止」に従う。

6.1.3. 培養骨格筋筋芽細胞シートの作製

筋芽細胞融解後、培養を行う。8 日以内に細胞を回収し、温度感受性培養皿に播種する。培養終了後、出荷判定を行い、温度感受性培養皿を手術室へ搬入する。温度感受性培養皿内で細胞シートが剥離していることを確認後、二次登録の手続きを行う（「5. 登録」を参照）。なお、筋芽細胞シートの作製時に重要管理項目（別紙 9 参照）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、「6.1.1. 自己骨格筋からの筋芽細胞の採取」を再度実施する。2 回実施しても重要管理項目（別紙 9 参照）を満たさない場合には「6.4. プロトコル治療の中止」に従う。

6.1.4. 培養骨格筋筋芽細胞シート移植術

二次登録完了後（「4. 登録」を参照）に、外科手術としては、僧帽弁形成術、左室形成術、冠動脈バイパス術、およびそれらに付随する術式として僧帽弁乳頭筋間縫縮術、三尖弁形成術、両心室ペーシングリード装着術、メイズ手術など症例に応じて必要な術式を行う。その後、同術野より筋芽細胞シート（約 4cm 径、 2.5×10^7 個/1 シートを 12-32 枚程度）を移植する。外科手術が適応とならない症例では、左側開胸または胸骨正中切開にて筋芽細胞シート移植を行う。なお、虚血性心筋症の場合は、心筋梗塞部位とその周囲に移植を行うが、術野の確保が困難な場合には、心筋梗塞部位に近い部位に移植する。拡張型心筋症の場合には、左心室前壁から側壁にかけて移植する。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。

6.2. 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そのものをプロトコル治療と定義することもできるが、その移植術に必要な筋芽細胞を被験者自身の骨格筋から採取

することを考えると、その採取開始から治療行為の一環としての被験者への介入が開始されているとも考えることができる。それ故、本研究ではプロトコル治療を上述のように定義した。実際に、この定義に基づくプロトコル治療が重症心筋症 (DCM 及び ICM) の標準的治療として確立し、重症心筋症 (DCM 及び ICM) 患者に本プロトコル治療が提示された場合を想定しても、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

	<p>赤血球, ヘモグロビン値, 白血球数, 血小板数, 白血球分画</p> <p>2) 生化学的検査</p> <p>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</p> <p>3) 尿検査</p> <p>尿蛋白, 尿糖 (定性), 潜血, ケトン, PH, 沈査</p> <p>7.1.3. 十二誘導心電図</p> <p>7.1.3.1. 検査時期</p> <p>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).</p> <p>7.1.3.2. 方法および注意点</p> <p>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.</p> <p>7.1.4. ホルター心電図</p> <p>7.1.4.1. 検査時期</p> <p>プロトコル治療後 (4 週後, 12 週後, 24 週後).</p> <p>7.1.4.2. 方法および注意点</p> <p>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.</p> <p>7.1.5. 心臓超音波検査</p> <p>7.1.5.1. 検査時期</p> <p>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).</p> <p>7.1.5.2. 方法および注意点</p> <p>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.</p> <p>7.1.5.3. 検査項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>7.1.6. 胸部 X 線検査</p> <p>7.1.6.1. 検査時期</p>
--	--