

検討を行なう。

2) 対象患者：最大限の内科的治療及び外科的治療が行われた NYHA 心機能分類 III 又は IV 度に該当する虚血性心筋症を基礎疾患とする慢性心不全患者

3) 投与量・方法：4.0mg の HGF プラスミドを 2mL に希釈調製し、MIDCAB により左室側壁の心筋 10 箇所 に投与する (1 部位あたりの投与量が 0.2mL)。

4) 目標症例数：3 例

5) 選択基準：

- (1) 治験参加に本人の自由意思による文書同意が得られた患者。
- (2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 85 歳未満であること。性別不問。
- (3) 虚血性心筋症と診断された患者。
- (4) NYHA 心機能分類 III 又は IV 度の心不全患者。
- (5) 病変部位が特定可能で、心臓を脱転することなく投与可能な患者。
- (6) スクリーニング検査、又は治験薬投与前 8 週以内の心エコーのデータにおいて、安静時の左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF) が 40% 以下の患者。
- (7) ジギタリス、利尿剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬や β 遮断薬等による最大限の内科的治療が行われている患者。
- (8) 冠動脈バイパス術、左室形成術、僧帽弁形成術等の最大限の外科的治療が行われている患者。
- (9) 経皮的冠動脈インターベンション、両心室ペースメーカー心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy: CRT)、又は植込み型除細動器 (implantable cardioverter defibrillator: ICD) 等の措置が施され、当該治療効果が不十分で有症状の患者。若しくは、当該措置が適用されず、有症状の患者。

6) 評価項目：

・安全性 (有害事象、一般臨床検査、理学的検査による心不全症状、バイタルサイン及び心電図)

・探索的な有効性の検討項目：

- (1) 心機能評価：心エコー、CT、Gated SPECT (99mTc-MIBI)
- (2) 臨床評価：自覚症状、NYHA 心機能分類
- (3) 運動耐容能：6 分間歩行試験、Specific Activity Scale (SAS)
- (4) QOL 評価：SF-36
- (5) BNP 検査

(倫理面への配慮)

1) 研究対象者に対する人権擁護上の配慮、不利益、

危険性の排除や説明と同意に関する状況：本年度は人を対象とした研究を実施していないため該当しない。今後予定される臨床試験においては「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」(厚労省通知)、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP 省令)、ヘルシンキ条約などを厳守し被験者保護を最優先に実施する予定である。

2) 実験動物に対する動物愛護上の配慮：本研究で行ったすべての動物実験は、大阪大学実験動物倫理委員会の承認を受けており、最大限の配慮のもとに実施した。

3) 基礎的研究においては、遺伝子組み換え生物などの使用などの規制による生物多様性の確保に関する法律、カルタヘナ条約など各種法令・告示・通知に基づき研究を実施した。

C. 研究結果

PMDA 薬事戦略相談対面助言を実施して、遺伝子治療の確認申請制度廃止後の「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について」(平成 25 年 7 月 | 日薬食審査発 0701 第 4 号別添)の指針に規定された品質及び安全性に係る基本的な技術要件を満たす事を確認した。又、実施計画書の内容に関しても PMDA からの助言を受け、虚血性心筋症を基礎疾患とする慢性心不全を対象として HGF プラスミドの臨床での安全性の確認を目標に医師主導治験の準備を進めることとした。臨床試験デザインの詳細について検討し、各種手順書、治験実施計画書、試験薬概要書、患者説明文書を作成し、その他 IRB 申請に必要な書類を準備した。平成 26 年度に IRB の承認を受け、治験届を提出し、医師主導治験を開始した。現在、治験を継続している。

D. 考察

本剤は遺伝子治療用医薬品であるため、PMDA 薬事戦略相談対面助言を実施して、遺伝子治療の確認申請制度廃止後の「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について」(平成 25 年 7 月 | 日薬食審査発 0701 第 4 号別添)の指針に規定された品質及び安全性に係る基本的な技術要件を満たす事が必要である。

非臨床安全性に関しては、アンジェス社が米国の試験と同投与経路にて行っており、本医師主導治験を行うにあたり、提供された非臨床安全性試験情報で十分であることを薬事戦略相談対面助言で確認した。また、治験薬はアンジェス社より提供を受けて

おり、治験薬の品質に関しても基本的な要件を満たすことを薬事戦略相談の対面助言で確認した。

医師主導治験では胸部左側方に小切開を施行し、HGFプラスミドを病変部位の心筋内に直接投与する。米国第I相臨床試験において、既にヒトへの投与がなされており、特に本剤による副作用は問題となっていないことや、手技的にもより確実に投与できるため、開胸下投与での本剤によるリスクが増強する可能性は低いと考える。患者の安全性に配慮しながら医師主導治験を平成26年度に開始し、現在治験を継続している。選択基準を満たす患者がかなり限定されるため、現在候補を探している所である。

E. 結論

品質、及び非臨床部分は薬事戦略相談対面助言にてPMDAとの確認を行ない整備を終了した。臨床部分は平成26年度内の医師主導治験の開始に向け、体制を整備している。

F. 研究発表

論文発表

医師主導治験終了後速やかに臨床試験報告書を作成するとともに、内容を論文にまとめ投稿予定である。

学会発表

論文作成と平行して学会への発表も予定している。

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

1) 発明の名称：HGF遺伝子からなる医薬

PCT出願番号：PCT/JP96/02359

出願日： 1996年8月22日

出願人(権利者)：アンジェスMG株式会社

2) 発明の名称：心筋症遺伝子治療

PCT出願番号：PCT/JP/06947

出願日： 2000年10月5日

重点6:慢性心不全治療薬としてのHGFプラスミドの開発

UMIN UMIN CTR 臨床試験登録情報の閲覧

BACK TOP UMIN-CTRホーム 用語の説明(簡易版) 用語の説明(詳細版)一準備中 FAQ

試験進捗状況	一般募集中/Open public recruiting :(参加医療機関受診により、基準を満たせば被験者となれる)
UMIN試験ID	UMIN000012942
試験名	虚血性心筋症を基礎疾患とする慢性心不全患者を対象としたAMG0001-01の心筋内投与によるオープンラベル第I相臨床試験
登録日(=情報公開日)	2014/07/01
最終データ内容更新日時	2014/10/22 17:11:15

※ 本ページ収載の情報は、臨床試験に関する情報公開を目的として、UMINが開設しているUMIN臨床試験登録システムに提供された臨床試験情報です。
※ 特定の医薬品や治療法等については、医療関係者や一般の方に向けて広告することは目的としていません。

基本情報 (Basic information)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
試験名 (Official scientific title of the study)	虚血性心筋症を基礎疾患とする慢性心不全患者を対象としたAMG0001-01の心筋内投与によるオープンラベル第I相臨床試験	Open Label Phase I Trial of intramyocardial AMG0001-01 administration in chronic heart failure patients with ischemic cardiomyopathy
試験簡略名 (Title of the study (Brief title))	慢性心不全患者を対象としたAMG0001-01の心筋内投与試験	Clinical Trial of intramyocardial AMG0001-01 administration in chronic heart failure patients
試験実施地域 (Region)	日本/Japan	

対象疾患 (Condition)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
対象疾患名 (Condition)	慢性心不全	chronic heart failure
疾患区分1 (Classification by specialty)	血管外科学/Vascular surgery	
疾患区分2 (Classification by malignancy)	悪性腫瘍以外/Others	
ゲノム情報の取扱い (Genomic information)	いいえ/NO	

目的 (Objectives)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
目的1 (Narrative objectives1)	安全性及び忍容性の評価	Evaluation of safety and tolerability
目的2 (Basic objectives2)	安全性/Safety	
目的2-その他詳細 (Basic objectives -Others)		
試験の性質1 (Trial characteristics 1)		
試験の性質2 (Trial characteristics 2)		
試験のフェーズ (Developmental phase)		

評価 (Assessment)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
主要アウトカム評価項目 (Primary outcomes)	有害事象の頻度、発現率	frequency of adverse event incidence for adverse event
副次アウトカム評価項目 (Key secondary outcomes)		

基本事項 (Base)		
-------------	--	--

項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
試験の種類 (Study type)	介入/Interventional	

試験デザイン (Study design)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
基本デザイン (Basic design)	単群/Single arm	
ランダム化 (Randomization)	非ランダム化/Non-randomized	
ランダム化の単位 (Randomization unit)		
ブラインド化 (Blinding)	オープン/Open -no one is blinded	
コントロール (Control)	無対照/Uncontrolled	
層別化 (Stratification)		
動的割付 (Dynamic allocation)		
試験実施施設の考慮 (Institution consideration)		
ブロック化 (Blocking)		
割付コードを知る方法 (Concealment)		

介入 (Intervention)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
群数 (No. of arms)	1	
介入の目的 (Purpose of intervention)	治療・ケア/Treatment	
介入の種類 (Type of intervention)	医薬品/Medicine	
介入1 (Interventions/Control 1)	0.4mg/0.2mL/siteを10箇所投与。	10-spot administration of 0.4mg/0.2mL/site
介入2 (Interventions/Control 2)		
介入3 (Interventions/Control 3)		
介入4 (Interventions/Control 4)		
介入5 (Interventions/Control 5)		
介入6 (Interventions/Control 6)		
介入7 (Interventions/Control 7)		
介入8 (Interventions/Control 8)		
介入9 (Interventions/Control 9)		
介入10 (Interventions/Control 10)		

適格性 (Eligibility)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
年齢(下限) (Age-lower limit)	20 歳/years-old 以上/<=	
年齢(上限) (Age-upper limit)	85 歳/years-old 未満/>	
性別 (Gender)	男女両方/Male and Female	
選択基準 (Key inclusion criteria)	・虚血性心筋症と判断された患者 ・NYHA心機能分類Ⅲ又はⅣ度に該当する患者 ・左室駆出率(LVEF)が40%以下の患者	ischemic cardiomyopathy NYHA functional Class iii or iv LVEF<=40%
除外基準 (Key exclusion criteria)	・LVADを装着している患者 ・左室壁厚5mm未満の患者 ・高度の肺高血圧症の患者	patient implanted with an LVAD thickness of left ventricular wall<5mm severe pulmonary hypertension

<u>目標参加者数</u> (Target sample size)	3
---------------------------------------	---

責任研究者 (Research contact person)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<u>責任研究者名</u> (Name of lead principal investigator)	澤 芳樹	Yoshiki sawa
<u>所属組織</u> (Organization)	大阪大学医学部附属病院	osaka university hospital
<u>所属部署</u> (Division name)	心臓血管外科	Cardiovascular surgery
<u>住所</u> (Address)	大阪府吹田市山田丘2-15	2-15 Yamadaoka Suita,Osaka
<u>電話</u> (TEL)	06-6879-3154	
<u>Email</u> (Email)	sawa@surg1.med.osaka-u.ac.jp	

試験問い合わせ窓口(Public contact)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<u>担当者名</u> (Name of contact person)	宮川 繁	Shigeru miyagawa
<u>組織名</u> (Organization)	大阪大学医学部附属病院	osaka university hospital
<u>部署名</u> (Division name)	心臓血管外科	Cardiovascular surgery
<u>住所</u> (Address)	大阪府吹田市山田丘2-15	2-15 Yamadaoka Suita,Osaka
<u>電話</u> (TEL)	06-6879-3154	
<u>試験のホームページ URL</u> (Homepage URL)		
<u>Email</u> (Email)	miyagawa@surg1.med.osaka-u.ac.jp	

実施責任組織 (Sponsor)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<u>実施責任組織</u> (Name of primary sponsor)	大阪大学医学部附属病院	osaka university hospital

実施責任組織とは、「試験の計画、解析と結果公表、研究費調達を含めた実施のための運営管理に対して責任を持つ組織」です。英語名でスポンサーとありますが、通常イメージする資金提供者のことではありません。従いまして、「なし」という記載はありえません。

研究費提供組織(Funding Source)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<u>研究費提供組織</u> (Source of funding)	アンジェスMG株式会社	AnGes MG
<u>組織の区分</u> (Category of Org.)	その他/Other	
<u>研究費拠出国</u> (Nation of funding)	日本	JAPAN

その他の関連組織 (Other related organizations)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<u>共同実施組織</u> (Co-sponsor)		
<u>その他の研究費提供組織</u> (Name of secondary funder(s))		

他機関から発行された試験ID (Secondary study IDs)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<u>他機関から発行された試験ID</u> (Secondary study IDs)	いいえ/NO	

試験ID1 (Secondary study ID_1)
ID発行機関1 (Org. issuing Secondary study ID_1)
試験ID2 (Secondary study ID_2)
ID発行機関2 (Org. issuing Secondary study ID_2)
治験届 (IND to MHLW)

試験実施施設 (Institutions)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
試験実施施設名称 (Institutions)		

試験進捗状況 (Progress)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
試験進捗状況 (Recruitment status)	一般募集中/Open public recruiting (参加医療機関受診により、基準を満たせば被験者となる)	
プロトコル確定日 (Date of protocol fixation)	2014/07/01	
登録・組入れ開始(予定)日 (Anticipated trial start date)	2014/10/01	
フォロー終了(予定)日 (Last follow-up date)		
入力終了(予定)日 (Date of closure to data entry)		
データ固定(予定)日 (Date trial data considered complete)		
解析終了(予定)日 (Date analysis concluded)		

関連情報 (Related information)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
プロトコル掲載URL (URL releasing protocol)		
試験結果の公開状況 (Publication of results)	未公表/Unpublished	
結果掲載URL (URL releasing results)		
主な結果 (Results)		
その他関連情報 (Other related information)		

管理情報		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
登録日 (Date of registration)	2014/07/01	
最終情報更新日 (Date of last update)	2014/10/22 17:11:15	

閲覧ページへのリンク	
日本語URL	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000015119&type=summary&language=J
英語URL	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000015119&type=summary&language=E

※ 本ページ記載の情報は、臨床試験に関する情報公開を目的として、UMINが開設しているUMIN臨床試験登録システムに提供された臨床試

脳卒中後難治性疼痛に対する経頭蓋磁気刺激装置の開発

研究分担者 齋藤 洋一 大阪大学大学院医学系研究科 特任教授
研究協力者 細見 晃一 大阪大学大学院医学系研究科 特任助教

[研究要旨]

難治性神経障害性疼痛に対し、非侵襲で除痛効果が得られる在宅治療用反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)装置の実用化、及び実用化の前段階として、当該治療法の有効性及び安全性を検証するための医師主導治験を実施する。

平成26年度は、①治験プロトコル検討、及び治験実施体制の構築、②治験機器開発、及び安全性検証を行った。治験プロトコル確定に向けては、PMDA 対面助言を実施し、助言内容に従ってプロトコル見直しを行った結果、概ね合意を得ている。機器開発に関しては、安全規格対応、及び耐久性に関する課題が抽出されたこと、また PMDA 対面助言を踏まえ、盲検性確保を目的として、realistic sham 化する追加仕様が生じたことで、当初計画に対し約1年の開発遅延が生じたが、その後は、見直し開発計画に対し順調に進捗している。

A. 研究目的

難治性神経障害性疼痛に対し、非侵襲で除痛効果が得られる在宅治療用反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)装置の実用化、及び実用化の前段階として、当該治療法の有効性及び安全性を検証するための医師主導治験を実施する。

B. 研究方法

患者もしくは介助者が簡便に磁気刺激用コイルを装着可能であり、治療部位である一次運動野を刺激できるシステムを開発する。開発した機器を用いて、医師主導治験としてrTMSを5日連続施行し、視覚的評価スケール(VAS)低下量〔(介入後VAS平均値)－(介入前VAS値)〕による有効性評価と有害事象の有無を確認する。

(倫理面への配慮)

臨床研究において、「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省)を厳守し、さらに被験者保護を最優先に実施する。

C. 研究結果

①臨床開発

治験プロトコル確定に向け、平成26年6月4日にPMDA対面助言を行った。この際得られたPMDAの助言内容を踏まえ、プロトコルの見直しを実

施し、平成26年7月8日及び9月16日に行ったフォローアップ面談にて、見直したプロトコルに対して、概ねPMDAの合意を得た。見直したプロトコルは次の通り。

二重盲検並行群間試験、難治性疼痛患者144名を実刺激(5-Hz,90%安静運動閾値,500発)と偽刺激に割り付ける。偽刺激にはrealistic shamを採用する。連続5日間の反復経頭蓋磁気刺激(偽刺激群は偽刺激)を行い、有効性及び安全性を評価する。また連続5日間の評価期間でVAS低下量〔(5日間の介入後VAS平均値)－(1日目の介入前VAS値)〕が10mm以上であった被験者で、同意が得られた10名に対して非盲検の継続試験

(実刺激を週1回以上×4週間)を行う。主要評価項目はVAS(連日治療前後で測定)。副次評価項目としてSF-MPQ2、PGIC、BDI-2を用いる。また、多施設共同治験の委託先である近大堺病院、浜松医大との調整に着手するとともに、CRO選定、CRC費用見積もり等による治験に係る費用の算定など、治験実施体制の構築、及びその他治験準備を進めている。

②機器開発

これまでに策定した治験機器仕様に従い、試作器の設計、及び検証を実施中。原理試作器の検証に於いて、安全性規格対応、及び耐久性確保に向けた課題が確認されたこと、及びPMDA対面助言により、盲検性を確保するために、realistic sham化する追加仕様が生じたため、設計変更による追加試作が必要となり、当初計画に対し約1年の遅延

を生じたが、その後、各対策を完了した。コイル及び電源の耐久性については、本年度開発目標を達成することを確認済。

③要素研究

磁気刺激時の脳内誘導電流強度をシミュレーションする技術を開発中。被験者の MRI 画像を用いることにより、被験者固有の脳内誘導電流強度を計算し治療効果との関係を探る。SPFD 法によるシミュレーションソフトウェアを開発し、被験者毎の磁気刺激時脳内誘導電流強度値、及び分布を評価可能とした。2014 年 6 月の日本生体医工学会にて報告。

④その他

・H-Coil による下肢痛治療の有効性検討は 18 例終了し、論文作成中である。

・化学療法による末梢性神経障害性疼痛治療の可能性については、倫理委員会承認を受けて患者エントリーを開始した。

D. 考察

①臨床開発

平成 26 年 6 月 4 日に PMDA 対面助言および、平成 26 年 7 月 8 日及び 9 月 16 日に行ったフォローアップ面談にて、見直したプロトコルは概ね PMDA の合意を得た。対象疾患に対して、有効性・安全性を示すことができる治験デザインとすることができたと考えている。次年度に計画している追加対面助言に向けての準備を推進する。

②機器開発

原理試作器で発生した課題により、当初計画に対して遅延が生じたが、各対策および修正計画は適切であった。見直し計画通り順調に開発を進捗中である。

E. 結論

平成 26 年度は、①治験プロトコル検討、及び治験実施体制の構築、②治験機器開発、及び安全性検証を行った。治験プロトコル確定に向けては、PMDA 対面助言を実施し、助言内容に従ってプロトコル見直しを行った結果、概ね合意を得ている。機器開発に関しては、安全規格対応、及び耐久性に関する課題が抽出されたこと、また PMDA 対面助言を踏まえ、盲検性確保を目的として、realistic sham 化する追加仕様が生じたことで、当初計画に対し約 1 年の開発遅延が生じたが、その後は、見直し開発計画に対し順調に進捗している。

研究発表

1. 論文発表

- ① 齋藤洋一：反復経頭蓋磁気刺激による難治性神経障害性疼痛に対するニューロモデュレーション, 2014, 神経内科 80 (3) :299-307
- ② 齋藤洋一：疼痛に対する脳刺激療法の現状：ガイドラインを踏まえて, 2014, 脳21 17 (2) :81 (219)-6 (24)
- ③ 細見晃一、齋藤洋一：経頭蓋磁気刺激療法, 2014, ペインクリニック 35 (10) 1343-50
- ④ Koichi Hosomi, Ben Seymour and Youichi Saitoh : Modulating the pain network - neurostimulation for central poststroke pain Nature Reviews Neurology, 2015 in press

2. 学会発表

- ① 齋藤洋一：脊髄刺激療法の除痛メカニズムと新たな展開, 第36回日本疼痛学会, 2014/6/21, 大阪, ランチョンセミナー
- ② 齋藤洋一、細見晃一、清水豪士、圓尾知之、横江 勝、後藤雄子、松崎大河、増村成嗣、貴島晴彦、押野 悟、平田雅之：一次運動野刺激による難治性神経疾患の治療の可能性, 第44回日本臨床神経生理学会, 2014/11/21, 福岡, シンポジウム

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

<主要な特許出願>

「操作教示装置および経頭蓋磁気刺激装置」
(PCT/JP2014/067432 出願日：2014-6-30)
「脳内電流シミュレーション方法とその装置」
(PCT/JP2015/053390 出願日：2015-2-6)
「コイル装置及び経頭蓋磁気刺激システム」
(PCT/JP2015/054036 出願日：2015-2-13)

<主要な特許登録>

「磁気刺激装置」
(日本登録第5622153号 登録日：2014-10-03)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

(雑誌)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
齋藤洋一	反復経頭蓋磁気刺激による難治性神経障害性疼痛に対するニューロモデレーション	神経内科	80 (3)	299-307	2014
齋藤洋一	疼痛に対する脳刺激療法の現状：ガイドラインを踏まえて	脳 21	17 (2)	81 (219) -86 (224)	2014
細見晃一、齋藤洋一	経頭蓋磁気刺激療法	ペインクリニック	35 (10)	1343-50	2014
Koichi Hosomi, Ben Seymour and Youichi Saitoh	Modulating the pain network - neurostimulation for central poststroke pain	Nature Reviews Neurology	in press		2015

(書籍)

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
齋藤洋一	大脳皮質刺激による除痛	川真田樹人	痛みのScience&Practice 5. 痛み診療 キーポイント	文光堂	東京	2014	239
齋藤洋一	反復経頭蓋磁気刺激療法	表 圭一	痛みのScience&Practice 7. 痛みのインターベンション治療	文光堂	東京	2014	254-5

重症心筋症に対する骨格筋筋芽細胞シート移植治療、
小児重症心筋症に対する骨格筋筋芽細胞シートの移植治療

研究分担者（研究代表者） 澤 芳樹 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究分担者 宮川 繁 大阪大学大学院医学系研究科 特任准教授（成人）

研究協力者 平 将生 大阪大学大学院医学系研究科 助教（小児）

[研究要旨]

すでにヒト幹細胞臨床研究指針に適合した臨床研究として実施している、重症心不全に対する骨格筋筋芽細胞シート移植による再生細胞治療法の安全性・有効性を検証し、医師主導型治験、ひいては保険医療化することを究極の目的と見据え、重症心不全に対する新たな治療法として再生治療の確立を目指す。

A. 研究目的

難治性の拡張型心筋症の治療において、これまでの補助人工心臓より心臓移植への橋渡し治療のみでは、限界があるのが現状である。この限界を克服するために、本研究では、筋芽細胞シートの臨床応用の継続を行い、最終的には、その効果の検討と、保険医療化を目指している。

本年度は、拡張型心筋症に対する新規治療の開発のため、筋芽細胞シートの臨床応用を中心に研究、及び同細胞シートの拡張型心筋症に対する医師主導型治験の治験届けを行った。

B. 研究方法

1) 骨格筋筋芽細胞シート移植による臨床研究の実施

・平成 24 年度に実施した成人重症拡張型心筋症及び虚血性心筋症の患者に対する骨格筋筋芽細胞シート移植臨床研究 (HM0801 号) を終了し、同臨床研究に続いて、拡張型心筋症、虚血性心筋症に対する筋芽細胞シートの臨床研究 (HM1303 号、Prospective matched controlled study) を立案し、実施した。

・小児重症心筋症に対する骨格筋筋芽細胞シート移植臨床研究 (HM1401 号) の患者選定ならびにシート移植手術を実施した。

2) 骨格筋筋芽細胞シートの拡張型心筋症に対する医師主導型治験

PMDA との事前面談、対面助言を経て、治験届けを提出した。小児に関しては、対面助言終了後、医師主導治験実施のために、幼若動物を用いた非臨床安全性追加試験を実施した。

3) 幼若動物を用いた筋芽細胞シート移植術の有効性の検討

幼若ミニブタを用いた筋芽細胞シート移植での心機能改善効果ならびに幼若筋芽細胞シートの特性評価を行い、成獣動物のものと比較検討した。

（倫理面への配慮）

1. 臨床試験の実施に際しては、研究計画書（プロトコール）に関して医学部医学倫理委員会での承認を受け、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づき厚生労働大臣の意見を聴いた後、医学系研究科長の責任のもと実施することとし、本人の書面による informed consent を取得した患者のみを研究対象とする。
2. 基礎的研究において、遺伝子改変動物、プラスミド DNA あるいは遺伝子導入ウイルス等を用いる場合は、使用に際して遺伝子組み換え生物などの使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律、カルタヘナ条約等各種法令・

告示・通知に基づき研究を実施する。

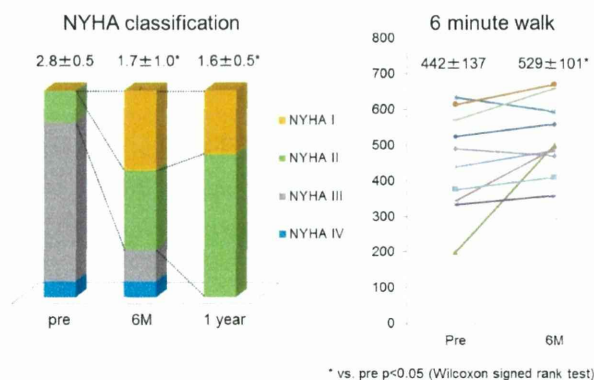
3. 動物操作に当たっては、本学の動物実験規定に従って行なう。

C. 研究結果

1. 心筋症患者に対する筋芽細胞シート移植

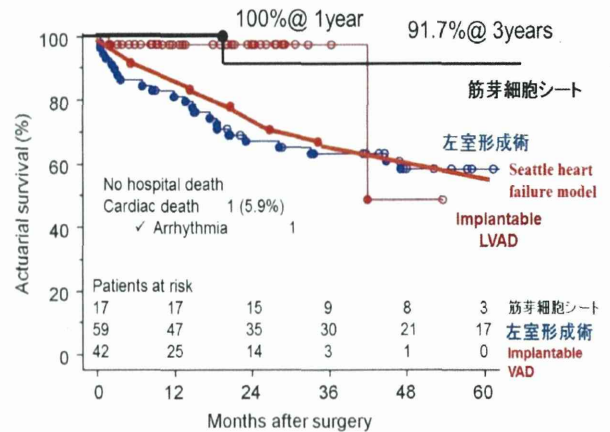
すでにヒト幹細胞臨床研究指針に適合した臨床研究で、安全性を主要評価項目として実施している、重症拡張型心筋症及び虚血性心筋症の患者に対する骨格筋芽細胞シート移植臨床研究において、症例数 15 例を完遂し、総括報告書を作成した。平成 26 年度においては、拡張型心筋症 6 例、虚血性心筋症患者 3 例、小児拡張型心筋症患者 1 例に対して筋芽細胞シート移植を行った。全ての症例で手術は安全に完遂し、術後筋芽細胞シートに関連した有害事象は認めていない。これまでの臨床研究にて、一部の筋芽細胞シート移植患者において左室のリバースモデリングが認められており、症状、運動耐用能の改善を認めている (図 1)。

自覚症状と運動耐用能



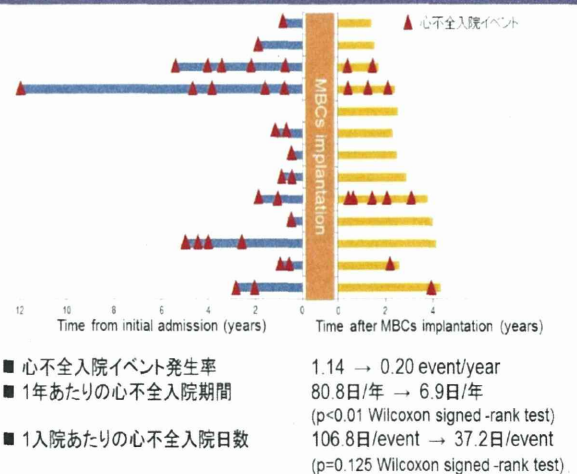
また、筋芽細胞シート移植を行った患者の術前のデータを参考に、“The Seattle Heart Failure Model”を用いて、予測生命予後を算出し、実際の生命予後と比較した。筋芽細胞シート移植を受けた患者は、予測生命予後と比較して、良好である可能性があり、今後のデータの蓄積により、さらに精度を増した解析が可能であると思われる (図 2)。

標準治療との比較



また、術前後の心不全入院歴を解析すると、筋芽細胞シート移植後に入院回数、入院期間が有意に減少した (図 3)。

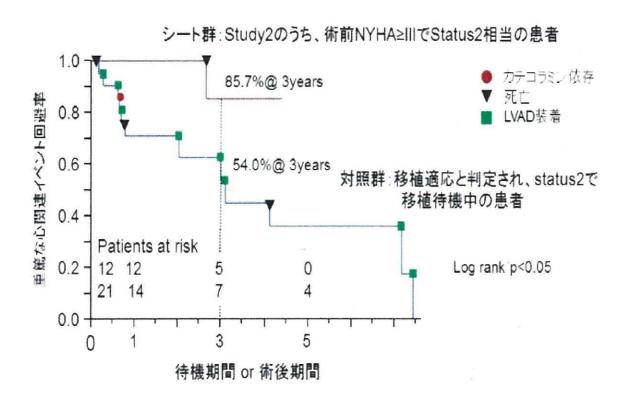
Heart failure requiring admission



今回の筋芽細胞シートを移植した心不全患者の中で、心移植登録施行済みもしくは、心機能的には心移植登録施行可能であるが、年齢、家族等の背景により、移植登録を施行しえなかった症例群と、これまでの移植登録を行い、status 2 の状態の患者で、人工心臓を装着された、またはカテコラミン依存状態になる確率に関して比較を行った。シート移植患者は、status 2 の状況で移植を待機している患者と比較して、人工心臓の装着率、カテコラミン依存状態になる率は有意に低値であった (図 4)。

重篤な心関連イベント回避率

重篤な心関連イベント: 死亡、心機能の悪化によるVAD装着、カテコラミン依存



2. 筋芽細胞シート移植治療の可能性、安全性を適切に評価できるようなシステムの開発

臨床研究を行い、様々な心不全に関するパラメーターを集積することができた。最終的に、筋芽細胞シート移植の効果に関するエンドポイントは生命予後の延長であると考えているが、生命予後の解析には時間を要するため、生命予後と関連するパラメーターを検索する必要がある。

また、本臨床研究にて、対象となる患者は全て、薬物治療、CRTD、外科的治療が行われたにもかかわらず、症状の改善を認めない患者を対象としているため、無治療のコントロール群の設定が倫理上難しい臨床研究であり、対象患者の様々なパラメーターを利用した生命予後予測と実際に筋芽細胞シートを移植した患者の生命予後を比較し、シングルアームにて細胞シートの有効性を探索する等の方法が必要であると思われる。

3. 骨格筋筋芽細胞シートの拡張型心筋症に対する医師主導型治験

平成 25 年 12 月 6 日事前面談、平成 26 年 3 月 27 日対面助言、平成 26 年 9 月 30 日 院内 IRB 承認を経て、平成 26 年 11 月 5 日に治験届けを行った。現在対象患者の選択中である。

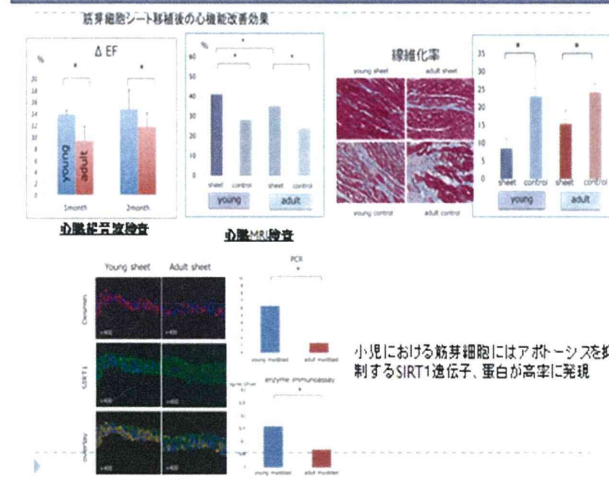
小児に関しては、平成 26 年 3 月 27 日対面助言を実施し、その後から、非臨床試験での追加安全性試験を実施している。治験デザイン並びにプロトコルの承認は得られており、治験文書の作成と CRO との治験業務契約締結などを行い、平成 27

年度の治験実施準備を整えた。

4. 幼若動物を用いた筋芽細胞シート移植術の有効性の検討

幼若動物に対する筋芽細胞シート移植では、成獣動物と比べ、心不全改善効果が認められることが分かった。幼若動物から作成された筋芽細胞シートからは、成獣のものと比べ、サイトカイン分泌が多く、アポトーシス抑制遺伝子の一つであるSirtuin1蛋白の発現も高率であることが明らかになった。（図5）

虚血性心筋症幼若ミニマモデルに対する筋芽細胞シート移植



D. 考察

本臨床研究に参加する患者は、既存の心不全治療を全て行っている、No option の患者であり、ほとんどの患者が筋芽細胞シート治療を希望している。本来、有効性評価の際、心不全患者のランダム化スタディーが妥当であるが、倫理的にコントロールをおいたランダム化スタディーは不可能であり、当臨床研究のような特異な特徴を持つ再生医療研究には、コントロールを置かなくても、有効性を統計学的に検証できるようなスタディーデザインの構築が必要である。

E. 結論

本プロジェクトにより、筋芽細胞シート移植の安全性を検証することが可能であり、有効性を探索可能であった。本グラントに支援された臨床研究をもとに、虚血性心筋症に対する企業治験による薬事申請、拡張型心筋症に対する医師主導型治

験を行うことが可能となり、良質な臨床研究の施行により、同製品の安全性、有効性が評価されるものと思われる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Cell-sheet therapy with omentopexy promotes arteriogenesis and improves coronary circulation physiology in failing heart.

Kainuma S, Miyagawa S, Fukushima S, Pearson J, Chen YC, Saito A, Harada A, Shiozaki M, Iseoka H, Watabe T, Watabe H, Horitsugi G, Ishibashi M, Ikeda H, Tsuchimochi H, Sonobe T, Fujii Y, Naito H, Umetani K, Shimizu T, Okano T, Kobayashi E, Daimon T, Ueno T, Kuratani T, Toda K, Takakura N, Hatazawa J, Shirai M, Sawa Y.

Mol Ther. 2015 Feb;23(2):374-86. doi: 10.1038/mt.2014.225. Epub 2014 Nov 25.

2. Targeted delivery of adipocytokines into the heart by induced adipocyte cell-sheet transplantation yields immune tolerance and functional recovery in autoimmune-associated myocarditis in rats.

Kamata S, Miyagawa S, Fukushima S, Imanishi Y, Saito A, Maeda N, Shimomura I, Sawa Y.

Circ J. 2014;79(1):169-79. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0840. Epub 2014 Nov 5.

3. Safety and Efficacy of Autologous Skeletal Myoblast Sheets (TCD-51073) for the Treatment of Severe Chronic Heart Failure due to Ischemic Heart Disease.

Yoshiki Sawa, MD, PhD1, Yasushi

Yoshikawa, MD, Koichi Toda, MD, PhD1; Satsuki Fukushima MD, PhD1, Kenji Yamazaki, MD, PhD2; Minoru Ono, MD, PhD3; Yasushi Sakata, MD, PhD4; Nobuhisa Hagiwara, MD, PhD5; Koichirou Kinugawa, MD, PhD6; Shigeru Miyagawa, MD, PhD1
Circ J. 2014 in press.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 特記事項なし
2. 実用新案登録 特記事項なし
3. その他

研究成果の刊行に関する一覧表

(雑誌)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kainuma S, Miyagawa S, Fukushima S, Pearson J, Chen YC, <u>Saito A</u> , Harada A, Shiozaki M, Iseoka H, Watabe T, Watabe H, Horitsugi G, Ishibashi M, Ikeda H, Tsuchimochi H, Sonobe T, Fujii Y, Naito H, Umetani K, Shimizu T, Okano T, Kobayashi E, Daimon T, Ueno T, Kuratani T, Toda K, Takakura N, Hatazawa J, Shirai M, <u>Sawa Y</u> .	Cell-sheet therapy with omentopexy promotes arteriogenesis and improves coronary circulation physiology in failing heart	Molecular Therapy	Feb;23(2):	374-386	2015
Kamata S, <u>Miyagawa S</u> , Fukushima S, Imanishi Y, <u>Saito A</u> , Maeda N, Shimomura I, <u>Sawa Y</u> .	Targeted delivery of adipocytokines into the heart by induced adipocyte cell-sheet transplantation yields immune tolerance and functional recovery in autoimmune-associated myocarditis in rats	Circulation Journal	Vol.79	169-179	2015
<u>Yoshiki Sawa</u> , MD, PhD1, Yasushi Yoshikawa, MD, Koichi Toda, MD, PhD1; Satsuki Fukushima MD, PhD1, Kenji Yamazaki, MD, PhD2; Minoru Ono, MD, PhD3; Yasushi Sakata, MD, PhD4; Nobuhisa Hagiwara, MD, PhD5; Koichirou Kinugawa, MD, PhD6; <u>Shigeru Miyagawa</u> , MD, PhD1	Safety and Efficacy of Autologous Skeletal Myoblast Sheets (TCD-51073) for the Treatment of Severe Chronic Heart Failure due to Ischemic Heart Disease	Circulation Journal	Vol.79	991-999	2015

重点8-a:重傷心筋症に対する骨格筋筋芽細胞シート移植治療(成人)

UMIN UMIN CTR 臨床試験登録情報の閲覧

BACK TOP UMIN-CTRホーム 用語の説明(簡易版) 用語の説明(詳細版) 準備中 FAQ

試験進捗状況 : 開始前/Preinitiation
UMIN試験ID : UMIN000015892
試験名 : 拡張型心筋症に対するYS0001の探索的試験
登録日(=情報公開日) : 2014/12/10
最終データ内容更新日時 : 2014/12/10 11:32:54

※ 本ページ掲載の情報は、臨床試験に関する情報公開を目的として、UMINが開設しているUMIN臨床試験登録システムに提供された臨床試験情報です。
※ 特定の医薬品や治療法等については、医療関係者や一般の方に向けて広告することは目的としていません。

基本情報 (Basic information)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
試験名 (Official scientific title of the study)	拡張型心筋症に対するYS0001の探索的試験	exploratory study for dilated cardiomyopathy using YS0001
試験簡略名 (Title of the study (Brief title))	拡張型心筋症に対するYS0001の探索的試験	exploratory study for dilated cardiomyopathy using YS0001
試験実施地域 (Region)	日本/Japan	

対象疾患 (Condition)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
対象疾患名 (Condition)	拡張型心筋症	dilated cardiomyopathy
疾患区分1 (Classification by specialty)	循環器内科学/Cardiology	
疾患区分2 (Classification by malignancy)	悪性腫瘍以外/Others	
ゲノム情報の取扱い (Genomic information)	いいえ/NO	

目的 (Objectives)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
目的1 (Narrative objectives1)	培養骨格筋筋芽細胞シート移植術に基づく再生療法の有効性評価方法の妥当性、安全性を評価すること	The objects are to evaluate the safety and validation of how to evaluate efficacy for autologous myoblast sheet
目的2 (Basic objectives2)	安全性・有効性/Safety,Efficacy	
目的2-その他詳細 (Basic objectives -Others)		
試験の性質1 (Trial characteristics 1)		
試験の性質2 (Trial characteristics 2)		
試験のフェーズ (Developmental phase)		

評価 (Assessment)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
主要アウトカム評価項目 (Primary outcomes)	移植後26週後のLVEFの変化量	LVEF change at 26 week from treatment
副次アウトカム評価項目 (Key secondary outcomes)		

基本事項 (Base)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
試験の種類 (Study type)	介入/Interventional	

試験デザイン (Study design)		
項目 (Item)	日本語 (Japanese)	英語 (English)
<u>基本デザイン</u> (Basic design)	単群/Single arm	
<u>ランダム化</u> (Randomization)	非ランダム化/Non-randomized	
<u>ランダム化の単位</u> (Randomization unit)		
<u>ブラインド化</u> (Blinding)	オープン/Open -no one is blinded	
<u>コントロール</u> (Control)	無対照/Uncontrolled	
<u>層別化</u> (Stratification)		
<u>動的割付</u> (Dynamic allocation)		
<u>試験実施施設の考慮</u> (Institution consideration)		
<u>ブロック化</u> (Blocking)		
<u>割付コードを知る方法</u> (Concealment)		

介入 (Intervention)		
項目 (Item)	日本語 (Japanese)	英語 (English)
<u>群数</u> (No. of arms)	1	
<u>介入の目的</u> (Purpose of intervention)	治療・ケア/Treatment	
<u>介入の種類</u> (Type of intervention)	医薬品/Medicine	
<u>介入1</u> (Interventions/Control 1)	自己筋芽細胞の培養、シートの作成。筋芽細胞シートの心臓への移植	Culture of autologous skeletal myoblasts and engineering myoblast sheets. Transplantation of myoblast sheets to heart
<u>介入2</u> (Interventions/Control 2)		
<u>介入3</u> (Interventions/Control 3)		
<u>介入4</u> (Interventions/Control 4)		
<u>介入5</u> (Interventions/Control 5)		
<u>介入6</u> (Interventions/Control 6)		
<u>介入7</u> (Interventions/Control 7)		
<u>介入8</u> (Interventions/Control 8)		
<u>介入9</u> (Interventions/Control 9)		
<u>介入10</u> (Interventions/Control 10)		

適格性 (Eligibility)		
項目 (Item)	日本語 (Japanese)	英語 (English)
<u>年齢(下限)</u> (Age-lower limit)	19 歳/years-old 以上/≥	
<u>年齢(上限)</u> (Age-upper limit)	適用なし/Not applicable	
<u>性別</u> (Gender)	男女両方/Male and Female	
<u>選択基準</u> (Key inclusion criteria)	・拡張型心筋症と診断されている患者 ・NYHA心機能分類がⅢ度以上の心不全が持続している患者 ・安静時におけるLVEF(心エコー図検査)が35%以下である患者	DCM NYHA Class => iii Ejection fraction =<35%
<u>除外基準</u> (Key exclusion criteria)	骨格筋疾患の徴候を示す患者 感染症(HIV, HBV, HCV, HTLV-1)に罹患している患者 悪性腫瘍を有する患者	skeletal muscle disease active infection (HIV,HBV,HCV,HTLV-1) Cancer within the past 5 years

目標参加者数 (Target sample size)	6
--------------------------------	---

責任研究者 (Research contact person)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
責任研究者名 (Name of lead principal investigator)	澤 芳樹	Yoshuki Sawa
所属組織 (Organization)	大阪大学医学部附属病院	Osaka University hospital
所属部署 (Division name)	心臓血管外科	Cardiovascular surgery
住所 (Address)	大阪府吹田市山田丘2-15	2-15 Yamadaoka, Suita, Osaka
電話 (TEL)	06-6879-3154	
Email (Email)	sawa@surg1.med.osaka-u.ac.jp	

試験問い合わせ窓口(Public contact)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
担当者名 (Name of contact person)	宮川 繁	Shigeru Miyagawa
組織名 (Organization)	大阪大学医学部附属病院	Osaka University hospital
部署名 (Division name)	心臓血管外科	Osaka University hospital
住所 (Address)	大阪府吹田市山田丘2-15	2-15 Yamadaoka, Suita, Osaka
電話 (TEL)	06-6879-3154	
試験のホームページ URL (Homepage URL)		
Email (Email)	miyagawa@surg1.med.osaka-u.ac.jp	

実施責任組織 (Sponsor)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
実施責任組織 (Name of primary sponsor)	大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科	Department of Cardiovascular Surgery, Graduate School of medicine, Osaka University

実施責任組織とは、「試験の計画、解析と結果公表、研究費調達を含めた実施のための運営管理に対して責任を持つ組織」です。英語名でスポンサーとありますが、通常イメージする資金提供者のことではございません。従いまして、「なし」という記載はありえません。

研究費提供組織(Funding Source)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
研究費提供組織 (Source of funding)	厚生労働科学研究費補助金	Health and Labor Sciences Research Grant
組織の区分 (Category of Org.)	厚生労働省/MHLW(Japan)	
研究費拠出国 (Nation of funding)		

その他の関連組織 (Other related organizations)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
共同実施組織 (Co-sponsor)		
その他の研究費提供組織 (Name of secondary funder(s))		

他機関から発行された試験ID (Secondary study IDs)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
他機関から発行された試験ID (Secondary study IDs)	いいえ/NO	

試験ID1 (Secondary study ID 1)
ID発行機関1 (Org. issuing Secondary study ID 1)
試験ID2 (Secondary study ID 2)
ID発行機関2 (Org. issuing Secondary study ID 2)
治験届 (IND to MHLW)

試験実施施設 (Institutions)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
試験実施施設名称 (Institutions)		

試験進捗状況 (Progress)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
試験進捗状況 (Recruitment status)	開始前/Preinitiation	
プロトコル確定日 (Date of protocol fixation)	2014/05/01	
登録・組入れ開始(予定)日 (Anticipated trial start date)	2014/11/01	
フォロー終了(予定)日 (Last follow-up date)		
入力終了(予定)日 (Date of closure to data entry)		
データ固定(予定)日 (Date trial data considered complete)		
解析終了(予定)日 (Date analysis concluded)		

関連情報 (Related information)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
プロトコル掲載URL (URL releasing protocol)		
試験結果の公開状況 (Publication of results)	未公表/Unpublished	
結果掲載URL (URL releasing results)		
主な結果 (Results)		
その他関連情報 (Other related information)		

管理情報		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
登録日 (Date of registration)	2014/12/10	
最終情報更新日 (Date of last update)	2014/12/10 11:32:54	

閲覧ページへのリンク	
日本語URL	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000016519&type=summary&language=J
英語URL	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000016519&type=summary&language=E

※ 本ページ収載の情報は、臨床試験に関する情報公開を目的として、UMINが開設しているUMIN臨床試験登録システムに提供された臨床試

Ⅲ. 研究成果の 刊行物・別刷

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iinuma S, Aikawa E, <u>Tamai K</u> , Fujita R, Kikuchi Y, Chino T, Kikuta J, McGrath J, Ishii M, Iizuka H, Kaneda Y.	Transplanted bone marrow-derived circulating PDGFR α ⁺ cells restore type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa mouse skin graft.	J Immunol	194(4)	1996-2003	2015
Fujita R, <u>Tamai K</u> , Aikawa E, Kikuchi Y, Kaneda Y	Endogenous mesenchymal stromal cells in bone marrow are required to preserve muscle function in mdx mice.	Stem Cells	33(3)	962-75	2015
Tomioka H, <u>Nakagami H</u> , Sano T, Takafuji K, Takashima S, Kaneda Y, and Morishita R,	Development of LC-MS/MS quantification of the novel antimicrobial peptide, SR-0379, and its pharmacokinetics in rats.	Immun,Endoc.& Metab. Agents i n Med.	14 No.1	26－31	2014
Yan Y, Tsukamoto O, Nakano A, Kato H, Kioka H, Ito N, Higo S, Yamazaki S, Shintani Y, Matsuoka K, Liao Y, Asanuma H, Asakura M, Takafuji K, <u>Minamino T</u> , Asano Y, Kitakaze M, Takashima S	Augmented AMPK activity inhibits cell migration by phosphorylating the novel substrate Pdlim5	Nat Commun	In press		2015
Hayashi T, Asano Y, Shintani Y, Aoyama H, Kioka H, Tsukamoto O, Hikita M, Shinzawa-Itoh K, Takafuji K, Higo S, Kato H, Yamazaki S, Matsuoka K, Nakano A, Asanuma H, Asakura M, <u>Minamino T</u> , Goto YI, Ogura T, Kitakaze M, Komuro I, Sakata Y, Tsukihara T, Yoshikawa S, Takashima S.	Higd1a is a positive regulator of cytochrome c oxidase	Proc Natl Acad Sci U S A.	In press		2015
Asanuma H, Sanada S, Asakura M, Asano Y, Kim J, Shinozaki Y, Mori H, <u>Minamino T</u> , Takashima S, Kitakaze M.	Carperitide induces coronary vasodilation and limits infarct size in canine ischemic hearts: role of NO	Hypertens Res..	Aug;37(8):	716-23.	2014
Matsuoka K, Asano Y, Higo S, Tsukamoto O, Yan Y, Yamazaki S, Matsuzaki T, Kioka H, Kato H, Uno Y, Asakura M, Asanuma H, <u>Minamino T</u> , Aburatani H, Kitakaze M, Komuro I, Takashima S.	Noninvasive and quantitative live imaging reveals a potential stress-responsive enhancer in the failing heart	FASEB J.	Apr;28(4)	1870-9.	2014