

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 小児重症拡張型心筋症への bridge-to-transplantation を目指した骨格筋芽細胞シートの実践

2. 研究開発代表者： 国立大学法人大阪大学・大学院医学系研究科・教授 澤 芳樹

3. 研究開発の成果

小児拡張型心筋症は、予後不良な難治性疾患であり、重症例に対しては心臓移植しか治療法はない。しかし、臓器提供数は、臓器移植法の改正後も未だに少なく、特に小児ドナーからの臓器提供は進んでいないのが現状である。臓器提供数が限られた中で、2015年8月には小児用の補助人工心臓が保険償還され、標準的に使用できるようになったが、移植という出口のない現状では、長期間のデバイスサポートを余儀なくされ、今後は脳血管合併症や感染症などのデバイス関連合併症の発症が大きな問題となる。そこで、自己の心機能を改善させる新たな治療法を開発することで、心臓移植におけるドナー不足、補助人工心臓装着に伴う合併症などの問題を解決できる可能性がある。標準的心不全治療とは異なる観点で、我が国独自の小児心不全患者に対する新たな治療法の開発が必要となる。

重症心筋症患者に対する自己骨格筋芽細胞を用いた心筋再生療法は、当科において研究開発を進めてきた新たな治療法であり、これまでに数多くの臨床試験を通じてその安全性と有効性を示してきた。自己の骨格筋を採取し、筋芽細胞を単離、培養後に温度応答性培養皿を用いて、骨格筋芽細胞シートを作成する。骨格筋芽細胞シートを不全心に移植することで、細胞シートから抗線維化作用、血管新生効果などを有するサイトカインが分泌され、それらのパラクライン効果により心機能改善が得られる。この知見を基盤としてテルモ株式会社が、成人の虚血性心筋症による心不全患者を対象とした自己由来骨格筋芽細胞シート移植治療の企業治験を実施し、2015年9月製造販売承認を取得した。これまでに、臨床研究において、小児拡張型心筋症患者へも筋芽細胞シート移植を実施しており、その安全性と有効性を示してきた。本研究では、小児拡張型心筋症患者に対する骨格筋芽細胞シート移植治療の医師主導治験を実施し、薬事承認を得ることを目的とする。

平成25年度より、幼若動物を用いた非臨床試験を実施してきた。幼若ミニブタ虚血性心筋症モデルを用いて、筋芽細胞シート移植術の有効性を確認した。さらに、幼若動物からの筋芽細胞シートの生理化学的特性を確認したところ、成獣動物のものとは比べても、産生されるサイトカイン量が多く、より有効性を発揮することが示唆された。これらの結果を受け、医師主導治験の治験実施準備を行い、平成26年3月27日PMDA薬事戦略対面助言を実施。

平成27年度は、昨年度に引き続き、非臨床試験での安全性試験を実施。筋芽細胞シート移植による予想される有害事象として、心室性不整脈の増悪がある。幼若動物の細胞シートの生理化学的特性から、有効性の優位性は予想されるが、一方で、有害事象の発現も増える可能性が示唆されるため、これまでと同様に、幼若ミニブタ虚血性心筋症モデルを用いて、筋芽細胞シート移植前後での心室性不整脈の発生頻度と重症度の変化を確認した。その結果、治療前後において、心室性不整脈の増悪は認めなかった。平成27年9月には、テルモ株式会社が、成人虚血性心筋症患者に対する筋芽細胞シート移植治療が薬事承認を取得した。これを小児患者へ適応拡大すべく、上記、非臨床試験の結果を含め、平成27年12月大阪大学医学部附属病院治験審査委員会へ、本医師主導治験の申請を行い、実施承認を得た。

その後、テルモ株式会社との協議を続け、治験製品の作成、提供に関する契約の締結、治験終了後の適応拡大を含めた開発戦略を立てた。厚生労働省担当部署とも治験開始前に開発戦略の相談を実施した上で、平成28年3月15日治験実施の届け出を提出した。治験準備とともに、同時に被験者リクルートを実施した。治験では、3名の被験者登録を予定しているが、4名の被験者候補の適応に関して議論を行った。そのうち、1名の拡張型心筋症患者の治験への参加の可能性があると判断している。