

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

8.1. 有害事象の定義

有害事象 (Adverse Event) とは、本臨床研究の因果関係の有無に関わらず、本臨床研究中に生じた全ての随伴症状及び臨床検査値異常変動を示す。

重篤な有害事象 (SAE: Serious Adverse Event) とは、有害事象のうち、以下のものをいう。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながる恐れのあるもの
- 3) 入院または治療のために入院期間の延長が必要とされるもの
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのあるもの
- 6) 後世代における先天性の疾病または異常

8.2. 有害事象の評価

研究責任医師又は研究分担医師は、被験者に有害事象を認め、有害事象の治療が必要である場合は、その旨を被験者に伝え、適切な処置を講じるとともに、当該有害事象を評価し、以下の事項を症例報告書に記載する。なお、有害事象名は、可能な限り疾患名を記載する。

- 1) 有害事象名
- 2) 発現日 (又は症状・徴候の確認日)
- 3) 重症度 (軽度, 中等度, 高度)
 - a) 「軽度」とは、無処置で研究が可能であることを指す。
 - b) 「中等度」とは、何らかの処置により研究が可能であることを指す。
 - c) 「高度」とは、研究の継続が不可能であることを指す。
- 4) 重篤性 (重篤でない, 重篤 [重篤因子]) (「8.1 有害事象の定義」を参照)

- 5) 処置の有無
- 6) 転機及びその確認日 (回復 [転機日], 転快 [転機日], 未回復, 後遺症 [後遺症名], 死亡 [死亡日], 不明)
- 7) プロトコル治療との因果関係 (関連なし, 関連あるかもしれない, おそらく関連あり, 関連あり)
 - a) 「関連なし」とは, プロトコル治療と有害事象発現との間に時間的な合理性がない. 又は, 併用薬剤や原疾患・合併症等, 患者の要因の影響が大きいと考えられる.
 - b) 「関連あるかもしれない」とは, プロトコル治療と有害事象発現との間に時間的な合理性がある. かつ, 併用薬剤や原疾患・合併症等, 患者の要因を考えても, プロトコル治療との関連を否定できない.
 - c) 「おそらく関連あり」とは, プロトコル治療と有害事象発現との間に時間的な合理性がある. かつ, 併用薬剤や原疾患・合併症等, 患者の要因を考えても, おそらくプロトコル治療と関連が考えられる.
 - d) 「関連あり」とは, プロトコル治療と有害事象発現との間に時間的な合理性がある. かつ, 併用薬剤や原疾患・合併症等, 患者の要因を考えても, 明らかにプロトコル治療と関連が考えられる.

研究責任医師又は研究分担医師は, 有害事象の予後が明らかになるまで追跡調査するが, 追跡調査終了時期は研究責任医師又は研究分担医師の医学的判断による.

評価の時点については「7.2. 観察・検査・報告スケジュール」を参照. また, 有害事象の報告と対応については「⑮被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法」を参照.

8.3. 予期される有害事象

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. 筋芽細胞移植による不整脈の誘発は議論の多いところである. 注射針による筋芽細胞移植の場合は, 細胞数が多いと不整脈を発症する確率が高いことが報告されている(別紙 3 試験物概要書を参照)が, 針による心筋組織の損傷も不整脈の温床になりうるものと考えられる. また, 心筋組織内に不整脈の発生源となりうる筋芽細胞が存在することも不整脈発生の原因のひとつとも考えられる. ただし, 筋芽細胞シート移植は, 針による心筋組織のダメージはなく, 心外膜上に移植するため直接心筋細胞とコンタクトするわけで

はないので、従来法と比較して、不整脈の発生の確率は少ないものと考えられる。ブタおよびイヌを用いた実験においても、致死性不整脈の発生は認められず、すでに研究責任者が提案してきた二つの臨床研究においても、現在のところ致死性不整脈は検出されていない(別紙3参照)。

9. エンドポイントの定義及び評価

9.1. 主要評価項目

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とする。

9.2. 副次評価項目

9.2.1. 左室壁運動の経時変化

心臓超音波検査に基づいて、左室駆出率、収縮率、及び Color kinesis index による移植部位の局所収縮能、拡張能を定量化し、心機能を経時的に観察する。

9.2.2. 心拡大の経時変化

単純正面胸部 X 線に基づいて、心胸郭比を測定し、心拡大の程度について経時的に観察する。

9.2.3. 培養骨格筋筋芽細胞シート移植術の実施・完遂の可否

自己骨格筋からの筋芽細胞の採取から培養骨格筋筋芽細胞シート移植術成功までの被験者が辿った過程を明らかにし、培養骨格筋筋芽細胞シート移植術が実施及び完遂できたか否かを把握する。実施及び完遂できなかった場合の理由も収集する。

10. 症例報告書

10.1. 症例報告書の作成及び報告

- 1) 研究責任医師又は研究分担医師は、登録した被験者について症例報告書を作成し、記名捺印又は署名の上、データセンターに提出し、その写しを保存する。
- 2) 研究責任医師は、研究分担医師が症例報告書を作成した場合は、その内容を点検し、問題がないことを確認した上で記名捺印又は署名する。

3) 研究責任医師は、データセンターに提出する症例報告書が、正確かつ完全で読みやすく、提出の時期が適切であること、及び被験者の識別に登録番号を用いていることを保証する。

4) 症例報告書内の医学的判断を伴わない箇所への記載及び修正は、研究責任医師または研究分担医師の監督のもと、その他の者が行ってもよい。

10.2. 症例報告書の変更又は修正

研究分担医師が症例報告書を変更又は修正した場合には、研究責任医師はその変更又は修正を点検・確認する。

10.3. 症例報告書の記載及び修正方法

1) 黒色のボールペンまたはペンで記載する。

2) □は該当するものにレ印又は×印を記載する。

3) 観察・検査・評価未実施でデータがない場合には、記載欄に斜線 (/) を入れる。

4) データセンターへ提出前の症例報告書の変更又は修正方法

a) 変更又は修正箇所は、二重線 (=) で消し、捺印又は署名し、変更又は修正日を記載する。当初の記載内容を不明瞭にしないよう修正液、砂消しゴム等は使用しない。

b) 重要事項 [同意、エンドポイントの評価 (有害事象名、重症度、重篤性、転帰、プロトコル治療との因果関係、コメント、異常変動の判定)] に関する変更又は修正では、捺印又は署名、変更又は修正日に加えて変更又は修正の理由を記載する。

c) データセンターへ提出後の症例報告書の変更又は修正は、データセンターが指定する DCF (Data Clarification Form) を経由してこれを行う。ただし、データセンターがデータ固定を宣言した後の症例報告書の変更又は修正は認められない。

11. 被験者ごとの研究中止基準と手順

11.1. 研究中止基準

研究責任医師又は研究分担医師は、以下の項目のいずれかに該当する場合には、当該被験者の研究 (あるいはプロトコル治療) を中止する。

- 1) 自己骨格筋からの筋芽細胞の採取又は再採取を完遂できなかった場合.
- 2) 自己骨格筋からの筋芽細胞の採取を 2 回実施し、自己骨格筋からの筋芽細胞培養が 2 回とも不完遂にいたった場合.
- 3) 自己骨格筋からの筋芽細胞の採取を 2 回実施し、自己骨格筋の筋芽細胞培養の結果が 2 回とも凍結時に重要管理項目（別紙 9 参照）を満たなかった場合.
- 4) 自己骨格筋からの筋芽細胞の採取を 2 回実施し、培養骨格筋筋芽細胞シート作製時の結果が 2 回とも凍結時に重要管理項目（別紙 9 参照）を満たなかった場合.
- 5) 自己骨格筋からの筋芽細胞の採取を 2 回実施し、培養骨格筋筋芽細胞シート作製が 2 回とも不完遂であった場合.
- 6) 培養骨格筋筋芽細胞シート移植術が完遂できなかった場合.
- 7) 被験者が LVAS を装着した場合.
- 8) 被験者が心移植を受けた場合.
- 9) 1) から 8) の他、研究実施計画書を遵守したプロトコル治療が不可能となった場合.
- 10) 被験者が有害事象と関連する理由により同意撤回の申し出があった場合.
- 11) 被験者が有害事象と関連しない理由により同意撤回の申し出があった場合.
- 12) 有害事象の発現を認め、研究責任医師又は分担医師が研究の継続を困難と判断した場合.
- 13) プロトコル治療開始後、被験者が適格規準を満たしていなかったことが判明した場合.
- 14) 「15.2.1. 中止又は中断の基準」により研究全体が中止又は中断された場合.
- 15) その他、研究責任医師又は研究分担医師が、研究の中止を適切と判断した場合.

11.2. 研究中止手順

研究責任医師又は研究分担医師は、研究を中止する旨を当該被験者に速やかに説明し、適切な医療の提供その他必要な措置を講じる。また、研究中止時における所定の項目を評価するとともに、中止日及びその理由を症例報告書に記載する。

12. 被験者の内訳と研究実施計画書からの逸脱

12.1. 被験者の内訳

本研究では、被験者の内訳について以下の用語を定義する。

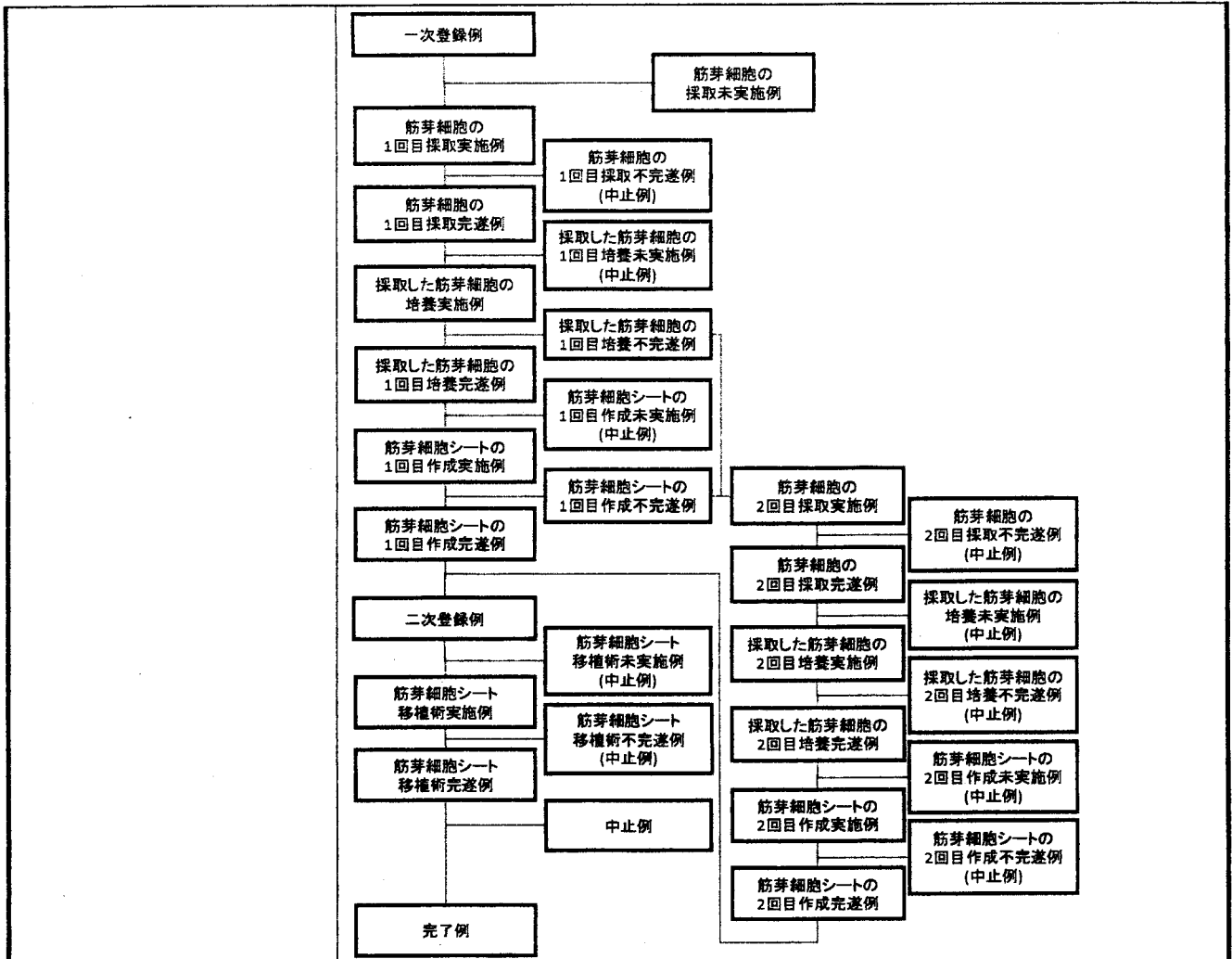
- 1) 一次登録例：一次登録時適格基準（「4. 適格基準」を参照）で規定した選択基準をすべて満たし、除外基準に該当しないと、研究責任医師等及びデータセンターが確認できた被験者。
- 2) 自己骨格筋からの筋芽細胞の採取未実施例：一次登録後、自己骨格筋からの筋芽細胞の採取開始までに研究が中止され、その後のプロトコル治療が全く実施されていない被験者。
- 3) 自己骨格筋からの筋芽細胞の 1 回目採取実施例：一次登録後、自己骨格筋からの筋芽細胞の採取が実施された被験者。
- 4) 自己骨格筋からの筋芽細胞の 1 回目採取不完遂例：自己骨格筋からの筋芽細胞の採取が実施されたが、それが完遂しなかった被験者。
- 5) 自己骨格筋からの筋芽細胞の 1 回目採取完遂例：自己骨格筋からの筋芽細胞の採取が実施され、それが完遂した被験者。
- 6) 自己骨格筋から採取した筋芽細胞の 1 回目培養未実施例：自己骨格筋からの筋芽細胞の採取完遂後、自己骨格筋から採取した筋芽細胞の培養開始までに研究が中止され、その後のプロトコル治療が全く実施されていない被験者。
- 7) 自己骨格筋から採取した筋芽細胞の 1 回目培養実施例：自己骨格筋からの筋芽細胞の採取完遂後、自己骨格筋から採取した筋芽細胞の培養が実施された被験者。
- 8) 自己骨格筋からの筋芽細胞の 1 回目培養不完遂例：自己骨格筋からの筋芽細胞の培養が実施されたが、それが完遂しなかった被験者。
- 9) 自己骨格筋からの筋芽細胞の 1 回目培養完遂例：自己骨格筋からの筋芽細胞の培養が実施され、それが完遂した被験者。
- 10) 培養骨格筋筋芽細胞シートの 1 回目作製未実施例：自己骨格筋からの筋芽細胞の培養完遂後、培養骨格筋筋芽細胞シートの作製開始までに研究が中止され、その後のプロトコル治療が全く実施されていない被験者。
- 11) 培養骨格筋筋芽細胞シートの 1 回目作製実施例：自己骨格筋からの筋芽細胞の培養完遂後、培養骨格筋筋芽細胞シートの作製が実施された被験者。

者。

- 12) 培養骨格筋筋芽細胞シートの 1 回目作製不完遂例：培養骨格筋筋芽細胞シートの作製が実施されたが、それが完遂しなかった被験者。
- 13) 培養骨格筋筋芽細胞シートの 1 回目作製完遂例：培養骨格筋筋芽細胞シートの作製が実施され、それが完遂した被験者。
- 14) 自己骨格筋からの筋芽細胞の 2 回目採取実施例：筋芽細胞凍結時に重要管理項目を満たさない場合、筋芽細胞シートの作製時に重要管理項目満たさない場合又は筋芽細胞シートの剥離が確認できない場合で、自己骨格筋からの筋芽細胞の 2 回目の採取が実施された被験者。
- 15) 自己骨格筋からの筋芽細胞の 2 回目採取不完遂例：自己骨格筋からの筋芽細胞の 2 回目の採取が実施されたが、それが完遂しなかった被験者。
- 16) 自己骨格筋からの筋芽細胞の 2 回目採取完遂例：自己骨格筋からの筋芽細胞の 2 回目の採取が実施され、それが完遂した被験者。
- 17) 自己骨格筋から採取した筋芽細胞の 2 回目培養未実施例：自己骨格筋からの筋芽細胞の 2 回目の採取完遂後、自己骨格筋から採取した筋芽細胞の 2 回目の培養開始までに研究が中止され、その後のプロトコル治療が全く実施されていない被験者。
- 18) 自己骨格筋から採取した筋芽細胞の 2 回目培養実施例：自己骨格筋からの筋芽細胞の 2 回目の採取完遂後、自己骨格筋から採取した筋芽細胞の 2 回目の培養が実施された被験者。
- 19) 自己骨格筋からの筋芽細胞の 2 回目培養不完遂例：自己骨格筋からの筋芽細胞の 2 回目の培養が実施されたが、それが完遂しなかった被験者。
- 20) 自己骨格筋からの筋芽細胞の 2 回目培養完遂例：自己骨格筋からの筋芽細胞の 2 回目の培養が実施され、それが完遂した被験者。
- 21) 培養骨格筋筋芽細胞シートの 2 回目作製未実施例：自己骨格筋からの筋芽細胞の 2 回目の培養完遂後、培養骨格筋筋芽細胞シートの 2 回目の作製開始までに研究が中止され、その後のプロトコル治療が全く実施されていない被験者。
- 22) 培養骨格筋筋芽細胞シートの 2 回目作製実施例：自己骨格筋からの筋芽細胞の 2 回目の培養完遂後、培養骨格筋筋芽細胞シートの 2 回目の作製が実施された被験者。
- 23) 培養骨格筋筋芽細胞シートの 2 回目作製不完遂例：培養骨格筋筋芽細胞シートの 2 回目の作製が実施されたが、それが完遂しなかった被験者。
- 24) 培養骨格筋筋芽細胞シートの 2 回目作製完遂例：培養骨格筋筋芽細胞シ

ートの2回目の作製が実施され、それが完遂した被験者。

- 25) 二次登録例：二次登録時適格基準（「4. 適格基準」を参照）で規定した選択基準をすべて満たし、除外基準に該当しないと、研究責任医師等及びデータセンターが確認できた被験者。
- 26) 培養骨格筋筋芽細胞シート移植術未実施例：二次登録後、培養骨格筋筋芽細胞シート移植術開始までに研究が中止された被験者。
- 27) 培養骨格筋筋芽細胞シート移植術実施例：二次登録後、培養骨格筋筋芽細胞シート移植術が実施された被験者。
- 28) 培養骨格筋筋芽細胞シート移植術不完遂例：培養骨格筋筋芽細胞シート移植術が実施されたが、それが完遂しなかった被験者。
- 29) 培養骨格筋筋芽細胞シート移植術完遂例：培養骨格筋筋芽細胞シート移植術が完遂した被験者。
- 30) 完了例：培養骨格筋筋芽細胞シート移植術が成功し、「7. 観察・検査・評価項目およびスケジュール」で規定した、観察・検査・評価及びスケジュールを完了した被験者。
- 31) 中止例：自己骨格筋からの筋芽細胞の採取が実施されたが、理由の如何に関わらず、上記の完了に到達せずに研究が中止された被験者。



<図 被験者の内訳>

12.2. 研究実施計画書からの逸脱

登録例について、以下の通り逸脱を定義する。

- 1) 不適格例：対象外疾患，選択基準あるいは除外基準に違反したにもかかわらず，一次あるいは二次登録され，プロトコル治療が一部でも実施された被験者。なお，プロトコル治療が一部でも実施された後に，対象外疾患，選択基準あるいは除外基準に違反していたことが判明した被験者を含む。
- 2) 登録後逸脱例：一次登録後に本研究実施計画書の規定を違反した被験者。具体的には以下の被験者が含まれる。
 - a) 「6.1. プロトコル治療」で規定したプロトコル治療を違反した被験者。

- b) 「7. 観察・検査・評価項目およびスケジュール」で規定した、観察・検査・評価及びスケジュールを違反した被験者.
- c) 「11. 被験者ごとの研究中止基準と手順」で規定した項目に該当しない中止例, 又はこの項目に該当するにもかかわらず中止しなかった被験者.

13. 目標症例数と研究期間

13.1. 目標症例数

DCM 症例 5 例及び ICM 症例 5 例とする.

13.2. 研究期間

登録期間を 2 年, 追跡期間を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とする. したがって, 研究期間は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となる.

14. 統計的考察

14.1. 目標症例数の設定根拠

我が国における DCM 及び ICM (急性心筋梗塞) の有病率は, それぞれ人口 10 万に対して 14.0 人^(2,3), 40.6 人⁽⁷⁾と報告されている. 大阪大学大学院医学部附属病院では, 2007 年において, LVAS 及び心臓移植術以外の外科治療実施数は, DCM 症例で 10 例, ICM 症例で 5 例である. 二次登録される被験者数が上記実施例の約半数と見積もると, 登録期間 2 年間で集積可能な被験者数は, DCM 症例, ICM 症例でおよそ 5 例程度と予測される.

本研究の主要評価項目は, プロトコル治療の安全性を評価することであり, その効果については副次評価項目としている. それ故, 本研究では, プロトコル治療の効果についての推定精度又は効果の有無の仮説に対する統計的検定に基づく定型的な例数設計の方法論で目標症例数を規定しなかった.

また, 本研究のように複数の仮説の探索を含意する早期の臨床研究に関

しては、プロトコル治療の安全性及び効果に及ぼす影響要因（患者基礎情報に関する要因，疾患要因，治療に関する要因等）を整理・把握し，臨床試験シミュレーション（Clinical Trial Simulation）に基づいて，本研究で獲得される結果を予測し，後続の第 II 相試験への橋渡しの可能性に関して議論することは有効な一つの方策である．ただし，本研究でのプロトコル治療のヒトでの成績は存在せず，また本研究に関係しそうな海外での注射針による筋芽細胞移植の臨床試験の諸報告では安全性及び効果に及ぼす影響要因に関する統計的考察もなされていないため，後続の第 II 相試験への橋渡しのための Clinical Trial Simulation を実施するのは困難であった．したがって，ここで設定した各疾患に関する症例数 5 例の適切性を，安全性及び効果について小規模のシミュレーションで吟味した．その結果を以下に示す：

安全性の視点：任意の一つの有害事象がプロトコル治療中もしくは追跡中に 1 被験者につき 1 回発現し，有害事象を発現した症例数が二項分布に従うと仮定すると，二次登録された DCM 症例数及び ICM 症例数の合計の水準を 3 例，5 例，10 例，当該有害事象の発現割合のパラメータの値の水準を 1/4，1/3，1/2 と設定したとき，これらの水準の組み合わせに対して，少なくとも 1 症例以上当該有害事象を観測する場合の確率は以下の表 1 で示される．

表 1. 少なくとも 1 症例以上有害事象を観測する確率

二次登録例数	発現割合のパラメータの値		
	1/4	1/3	1/2
3	0.58	0.70	0.86
5	0.76	0.87	0.97
10	0.94	0.98	0.99

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⁾，及び大阪大学医学部附属病院で実施中の LVAS 装着患者に対する筋芽細胞シート移植術の臨床研究では，予期される有害事象である重篤な不整脈は発現しておらず，このような実験又は研究のように有害事象の発現割合が低い場合には，今回の各疾患の目標症例数は有害事象を観測するのに十分な症例数とは言い難い（例えば，表

1に示されるように、発現割合のパラメータの値が1/4以下であれば、少なくとも1症例以上有害事象を観測する確率は80%を下回る[0.76以下である]。

一方で、注射針での移植による臨床試験では10例中4例に持続性心室頻拍が認められており⁽¹⁸⁾ (この理由で、その後のPhase II StudyであるMAGIC trial*⁽¹⁹⁾ではICDの装着が実施の要件となった)、発現割合のパラメータの値が0.4 (= 4/10) と想定すると、このような比較的頻回に観測される有害事象の場合には、今回の各疾患の目標症例数は十分な症例数といえそうである (例えば、表1に示されるように、発現割合のパラメータの真値が1/3以上であれば、少なくとも1症例以上有害事象を観測する確率は80%を上回る[0.87以上である])。

効果の視点：心機能の一つの効果指標として左室駆出率 (Left Ventricular Ejection Fraction; LVEF) を挙げるができる。MAGIC trial*では、高用量筋芽細胞移植群 (26例) および低用量筋芽細胞移植群 (27例)における6カ月の時点でのLVEFのベースラインからの差の中央値 [四分位範囲] は、それぞれ、5.2 [-4.4; 11.0]および3.4 [-0.3; 12.4]と報告されている。

ここで上記の成績を参考にして、本研究における各疾患の症例5例全員がプロトコル治療を完遂し、6カ月までLVEFを追跡できたと仮定し、対応のあるt検定において両側有意水準0.05で帰無仮説「6カ月の時点とベースラインの時点でのLVEFに差がない」に対して対立仮説「6カ月の時点とベースラインの時点でのLVEFに差が Δ [%]である」(Δ の値の水準は3, 5, 7, 9, 11, 13とし、 Δ の標準偏差の値の水準は3, 5, 10とした)を検出する確率 (検出力) を計算した。その結果を表2に示す：

表2. 検出力

Δ の 標準偏差	Δ					
	3	5	7	9	11	13
3	0.40	0.79	0.96	0.99	0.99	0.99
5	0.18	0.40	0.65	0.84	0.94	0.98
10	0.08	0.14	0.22	0.33	0.46	0.59

表2に示されるように、注射針による筋芽細胞移植のLVEFの改善よりも大きく (Δ が7あるいは9以上)、 Δ の標準偏差が小さい (Δ の標準偏差

が3あるいは5以上) ならば, 本研究の各疾患の目標症例数は, 上記の対立仮説を 0.80 以上の確率で検出するのに十分な症例数である。

*MAGIC trial は, これまでの注射針での移植の臨床試験として報告されているもののなかで最大の規模を誇る二重盲検ランダム化試験である. 主要評価項目は6カ月時とベースライン時の LVEF の差である. この主要評価項目に対してプラセボ群と移植群 (低用量筋芽細胞移植群+高用量筋芽細胞移植群) の差を検出するのに必要な症例数は 120 例と設計されたが, この試験での治療の無益性 (futility) が安全性評価委員会により指摘され, この試験は 97 例の割付を行った時点で早期中止されていることに注意したい。

14.2. 解析対象集団

本研究の解析対象集団は, 登録例のうち, 不適格例, 自己骨格筋からの筋芽細胞の採取未実施例, 登録後逸脱例のうち評価可能なデータが全くない被験者を除いた集団とする。

14.3. 解析項目・方法

14.3.1. 解析対象集団

DCM および ICM ごとに, 「11. 被験者の内訳と研究実施計画書からの逸脱」で定義した集団に属する症例数を集計する. 中止例についてはその理由別に集計する。

14.3.2. 被験者背景情報

DCM 症例および ICM 症例ごとに背景情報について記述統計量を算出する。

14.3.3. 評価項目

以下の評価項目に対する解析を主に行うが, 後続の第 II 相試験への橋渡しを意図して, 得られたデータに対して必要に応じて諸種の統計的方法を適用し, 探索的な解析も行う。

1) 主要評価項目

DCM 症例および ICM 症例ごとに有害事象の種類, 重症度, 安全度, 発現頻度, 発現期間を集計する。

2) 副次的評価項目

画像診断による左室壁運動の経時変化単純胸部 X 線による心拡大の経時変

化に関しては、各項目の経時変化を各被験者あるいは要約統計量を用いながらプロットする。さらに、図1の特性要因図も活用して心機能改善に及ぼす影響要因も探索する。

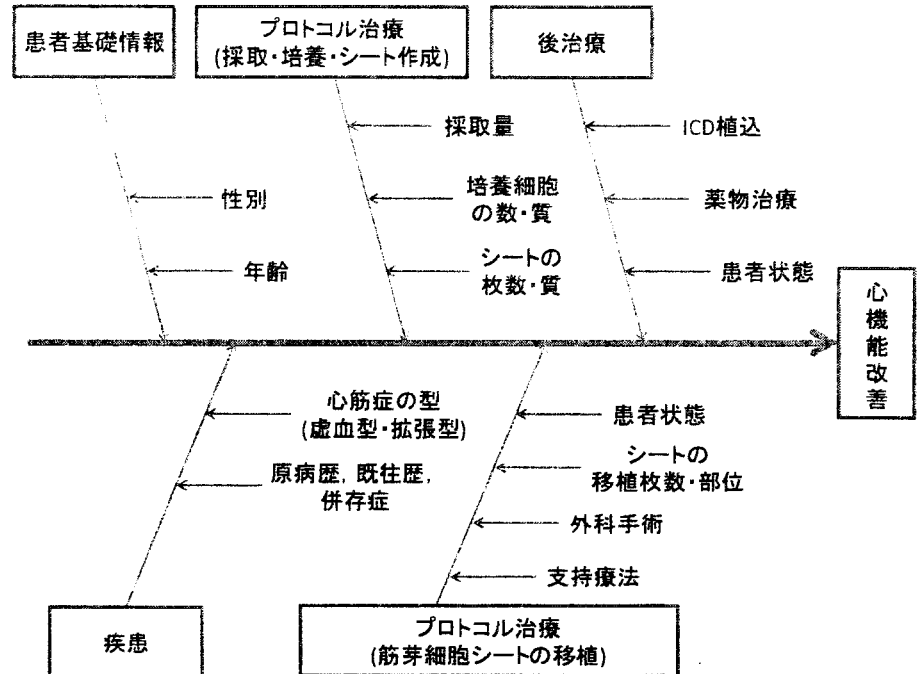


図1. 心機能改善に関する特性要因図

培養骨格筋筋芽細胞シート移植術の実施及び完遂の可否に関しては、自己骨格筋からの筋芽細胞の採取から培養骨格筋筋芽細胞シート移植術成功までの被験者が辿った過程を明らかにし、実施及び完遂の可否に及ぼす影響要因を探索する。

15. 研究の終了又は中断・中止

15.1. 研究の終了

最終登録症例の追跡終了およびデータベースの固定をもって研究の終了とする。研究責任医師は、研究を終了したときは、実施医療機関の長に研究が終了した旨を文書で報告する。その後、研究責任医師は、総括報告書を作成し、実施医療機関の長に提出する。

15.2. 研究全体の中止又は中断

15.2.1. 中止又は中断の基準

研究責任医師は、以下の場合に、研究全体を中止又は中断する。

- 1) 以下のプロトコル治療に関する情報
 - a) 因果関係が否定できない有害事象の発生を示す情報
 - b) がんその他の重大な疾病、障害もしくは死亡が発生するおそれを示す情報
 - c) 研究の対象疾患に対して効能もしくは効果を有しないことを示す情報を入手し、その内容を評価した結果、プロトコル治療の安全性に問題があると判断した場合、又は研究継続の意義がなくなると判断した場合。
- 2) 症例登録の遅れ、登録後逸脱例の頻発などの理由により、研究の終了が困難であると判断した場合。
- 3) 研究責任医師から提示される研究実施状況の報告及び 2) で示すプロトコル治療に関する情報についてのヒト幹細胞臨床研究審査委員会の審査の結果に基づいて、実施医療機関の長が研究を中止又は中断すべきと判断した場合。
- 4) その他、研究を中止又は中断すべきと判断した場合。

15.2.2. 中止又は中断の手続き

- 1) 研究責任医師は、研究全体の中止又は中断する場合には、被験者に対して速やかにその旨を通知し、適切な医療の提供その他必要な措置を講じる。
- 2) 研究責任医師は、研究全体の中止又は中断する場合には、実施医療機関の長にその旨を文書で報告する。
- 3) 研究全体の中断後、ヒト幹細胞臨床研究審査委員会が研究全体の続行に関する審議を行う。研究全体の続行が可能と判断された場合には、研究責任医師は研究を再開できる。不可能と判断された場合には、実施医療機関の長に研究全体の中止及びその理由を速やかに文書で通知する。

16. 被験者の費用負担について

当該臨床研究にかかる費用は病院が負担する。

17. 研究結果の公表に関する取り決め

本臨床研究結果は、総括報告書としてまとめることとする。また必要に応じて論文または学会発表として公表する。その場合、被験者の名前が直接公表されない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。

18. 研究実施計画書の遵守、逸脱又は変更、並びに改訂

18.1. 研究実施計画書の遵守、逸脱又は変更

大阪大学医学部附属病院「ヒト幹細胞を用いる臨床研究規定」に従う。

18.2. 研究実施計画書の改訂

大阪大学医学部附属病院「ヒト幹細胞を用いる臨床研究規定」に従う。

19. 研究の品質管理・品質保証

- 1) 本臨床研究に用いる筋芽細胞シートは、未来医療センターの定める各標準手順書に従い、臨床研究の品質管理及び品質保証を行う。
- 2) 臨床研究実施計画書の正確な理解、判定・評価の標準化を目的とし、研究チームと研究協力者間で研究開始前に十分に話し合いを行う。

20. 記録等の保存

本研究に関わるすべての記録のうち、被験者の同意に関する記録、症例報告書の基礎となった記録（診療録、検査データ等）は、大阪大学医学部附属病院の規定に従って適切に保存する。

申請書類、臨床研究審査・評価委員会の審査記録、臨床研究実施計画書、症例報告書、使用する医療材料等の管理・回収記録等については、大阪大学医学部附属病院未来医療センターおよび大阪大学大学院医学研究科心臓血管外科で適切かつ厳重に保存する。

⑬被験者に関するインフォームド・コンセント

手続

別紙5「インフォームド・コンセントに関する手順書」参照

説明事項 <small>(被験者の受ける利益と不利益を含む。)</small>	説明文書「臨床研究に参加される患者さんへ」、「インフォームド・コンセントのチェックシート」および同意書、同意撤回書書式参照
⑭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	
研究が必要不可欠である理由	該当しない
代諾者の選定方針	別紙5「インフォームド・コンセントに関する手順書」参照
⑮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、適切な救急処置を施し、研究被験者の安全の確保に留意し、また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。研究被験者の研究参加中およびその後を通じて、臨床上問題となる研究に関連した重篤な有害事象に対して十分な医療措置を講じる。</p> <p>また、研究責任医師は症例報告書に種類、発現日、程度、重篤か否か、経過及び臨床研究との因果関係等を記載する。また、発生した有害事象、特に本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>また、重篤な有害事象が認められた場合は別紙6「有害事象への対応に関する手順書」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る。さらに、「重篤な有害事象発現時の対応に関する手順書」に従い、研究との因果関係が認められ厚生労働大臣への報告の必要があると認められた場合、病院長は厚生労働大臣に報告する。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> <p>研究責任者は臨床研究期間中に当該研究に関わる新たな情報を得た場合、病院長に報告する。</p>
⑯臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無、有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。なお、院内特殊救急部や近隣救急指定病院などとの連携のもと速やかに対応できる体制を構築する。</p> <p>臨床研究終了後の追跡調査期間は「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」にもとづき、研究終了後10年間以上とし、定期的な外来受診を促す。この期間の有害事象に関しても研究期間内と同様に扱う。</p>

⑰臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有 <input type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/>
補償がある場合、その内容	この臨床研究に起因する有害事象が発生した場合、研究者は医学上最善の処置を取る事により被験者の回復に努める。この際には、日常の治療の場合と同様に、被験者の主治医の属する医療機関において検査および治療を行うことになり、別途、補償制度はない。
⑱個人情報保護の方法	
連結可能匿名化方法	連結可能匿名化の方法 以下を組み合わせることで被験者識別コードを決定し、氏名を記述した同意書に記載する。以後、症例の取り扱いにおいては、決定されたコードを使用することとする。 a) プロジェクト番号：HM**** b) 症例通し番号：001～ 匿名化コードと氏名の対照表およ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。
その他	本研究にかかわる者は被験者の個人情報の保護に最大限の努力を払わなければならない。また、本研究に関与した者は原資料の直接閲覧などにより被験者の個人情報に係わる事項を知り得た場合にも、その内容をいかなる第三者に漏洩してはならない。
その他の必要な事項	費用 当該臨床研究にかかる費用は大阪大学医学部附属病院が負担する。 本臨床研究の新規性について 虚血性心筋症に対する、注射針を用いた筋芽細胞移植は、これまでにいくつかの海外施設で臨床試験が開始されている。 当院において、左室補助人工心臓（LVAS）を装着した拡張型心筋症患者に対する筋芽細胞シート移植の臨床研究が現在進行中であるが、本臨床研究で対象としている LVAS 非装着の患者に対して筋芽細胞シート移植を行った報告はない。 海外での注射針による筋芽細胞移植の臨床試験状況は、以下のとおり。

- 米国第 I 相臨床試験 : CAuSMIC Trial で 23 症例実施。
2007 年 11 月 American Heart Association (AHA) で報告。
- 欧州第 I 相臨床試験 : MAGIC trial で 67 例実施。
2008 年 Circulation で報告。

研究の実施場所

大阪大学医学部附属病院を実施場所とする。その実施は、学内の各内科学、麻酔科の各講座、中央手術部、集中治療部、中央検査部、中央放射線部などの関連部門および看護部との綿密な連携のもとに行う。退院後は外来通院にて経過観察を行うが、特殊救急部及び近隣救急隊との連携のもと、救急時の搬送が速やかに行われるような配慮を行う。

参考文献

- (1). Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al.: Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. Circulation 1996, 93:841-842
- (2). Miura K, Nakagawa H, Morikawa Y et al.: Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide survey. Heart 2002, 87:126-130
- (3). Matsumori A, Furukawa Y, Hasegawa K et al: Epidemiologic and clinical characteristics of cardiomyopathies in Japan: results from nationwide surveys. Circ J 2002, 66:323-336
- (4). Burch GE, Tsui CY, Harb JM : Ischemic cardiomyopathy. Am Heart J 1972, 83:340-350
- (5). 土居 義典 他 : 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006 年度合同研究班報告) 肥大型心筋症の診療に関するガイドライン (2007 年改訂版)
- (6). 北畠 頭 他 : 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2004 年度合同研究班報告) 虚血性心疾患の一次予防ガイドライン (2006 年改訂版) .
- (7). 平成 16 年 厚生労働省 人口動態統計特殊報告 心疾患—脳血管疾患死亡統計の概況
- (8). 北畠頭他 : 心筋症 診断の手引きとその解説. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特発性心筋症調査研究班 2005, pp37-50
- (9). 松崎益徳他 : 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2004 年度合同研究班報告) 慢性心不全治療ガイドライン(2005 年改訂版). Circ J 2005, 66: suppl IV: 1351-141
- (10). Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al.: Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. Lancet. 360(9331):427-435, 2002
- (11). Kawamoto A, Tkebuchava T, Yamaguchi J, et al.: Intramyocardial transplantation of autologous