

臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨

1. この臨床試験の目的

この臨床試験では、試験参加基準を満たす患者さんに対して自身の血液から採りだした CD34 陽性細胞を偽関節となった下肢骨折部にコラーゲンとともに移植することにより、新しい血管・骨をつくりだす（血管・骨再生）ことができるかどうか及び新しくできた骨により骨折治癒が得られるかどうかに関して、有効性と安全性を調べます。

2. 偽関節について

偽関節は、長期間にわたり骨折の治癒が認められない状態をいい、特に、下肢偽関節は歩行が大きく制限されるため、日常生活に著しい支障をきたします。さらに、多くの場合で治癒までに手術を繰り返すため、患者さんは大きな負担を強いられます。

3. これまでの治療法

下表のとおり、通常、下肢偽関節に対しては、再治療として外科的な髓内釘などによる再内固定術に骨移植（血管柄付き骨移植も含む）や骨皮質剥離手術を組み合わせで行います。この外科的手術と平行して低出力超音波パルス治療を行うこともあります。これらの治療により、骨折治癒が得られる可能性もありますが、確実な方法とはいえません。さらに、骨折治癒が得られるまで何度も手術を繰り返すことになる可能性があります。

また、研究段階の治療法もいくつか報告されていますが、いずれも確立された治療法ではありません。

従来の治療法	
外科的な手術	再内固定術(髓内釘等) 骨移植(血管柄付き骨移植も含む) 骨皮質剥離手術
保存的治療	低出力超音波パルス治療
研究段階の治療法	
細胞移植による骨再生療法	骨髓細胞
成長因子による骨再生療法	BMP-2, FGF-2

4. 自家末梢血 CD34 陽性細胞（末梢血幹細胞）移植による骨・血管再生治療法

CD34 陽性細胞という細胞は、骨髓や血液中に存在する未分化な細胞で、血管の閉塞した臓器や組織に注入されると血管を形成する細胞になる能力があると考えられています。これまでに、ヒトの CD34 陽性細胞を血管の閉塞したマウスの下肢に筋肉注射（細胞移植）することによって、新しい血管がつくりだされ（これを血管再生と呼んでいます）、血流が改善することが示されています。また、下肢以外の臓器（心臓）について、ブタにおける実験では血流が改善し臓器機能の改善が示されています。

さらに、これまでの動物実験で、ヒトの CD34 陽性細胞を骨折したラットに局所投与（細胞移植）することで新しい血管だけでなく骨もつくりだされ（これを骨・血管再生とよんでいます）、骨折の治癒が示されています。

よって、ヒト CD34 陽性細胞を用いた骨・血管再生治療法は、下肢偽関節に対する新しい治療法になる可能性があります。

5. 治療方法

この臨床試験で計画された治療の実施方法は、1)血液から CD34 陽性細胞（血管の幹細胞）を採り出す処置、と 2)手術時に下肢骨折部に細胞を注入する処置、の大きく 2 つに分けることができます。この臨床試験では、これら 1) 及び 2) の行為を先端医療センターで実施し、それ以外の検査・診察等については神戸大学医学部附属病院で実施いたします。

(1) 血液から血管の幹細胞を採り出す処置

血管の幹細胞は、通常は骨髄中に多数あり、血液中にはごく少数しか存在していません。そこで、治療に必要な数の細胞を自己の血液中から得るために、骨髄にある細胞を血液中に送り出す効果のある顆粒球コロニー刺激因子製剤(G-CSF)を1日に体重1kg当たり5 μ g（末期腎不全を合併する患者では半量の1日体重1kgあたり2.5 μ g）の用量で、5日間皮下注射いたします。

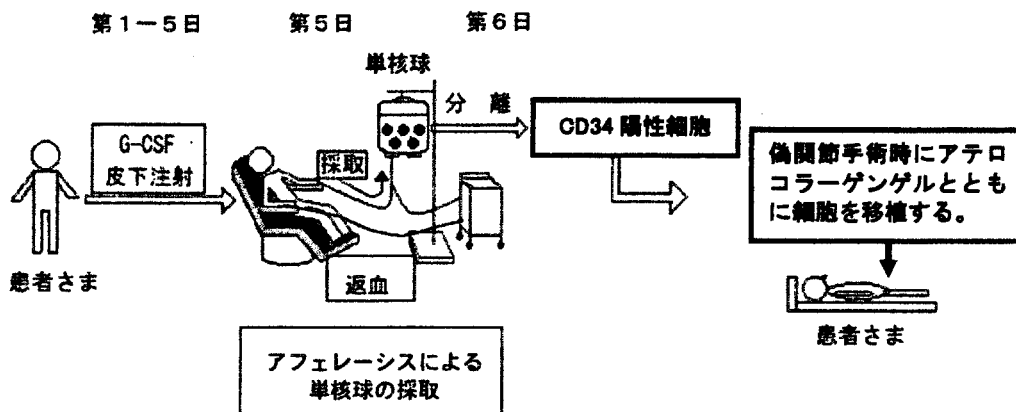
さらに、効率よく細胞を採り出すため、注射開始5日後に静脈から必要な成分を血液成分分離装置の使用により採り出します（この作業をアフェレシスといいます）。

以上の細胞のとり出し方は、既に一般的な治療法として確立されています。

また、アフェレシスで採り出した血液細胞には移植に用いる CD34 陽性細胞だけではなく、他の種類の細胞も含まれるため、磁気細胞分離装置の使用により、CD34 陽性細胞を分離します。使用する磁気細胞分離装置について、本邦では医療機器として未承認ですが、海外では多くの国（アメリカ合衆国、ヨーロッパ諸国など）で承認され実際に使用されています。

(2) 手術時に下肢骨折部に細胞を注入する処置

以上のような方法で分離された CD34 陽性細胞を従来の偽関節手術（髄内釘入れ替え、骨移植、骨皮質剥離手術）時に下肢の骨折部にコラーゲンとともに体重1kg当たり 5×10^5 個を移植します。なお、使用するコラーゲンはいわゆる狂牛病の感染リスクなしに分類される「皮」を使用して製造されています。



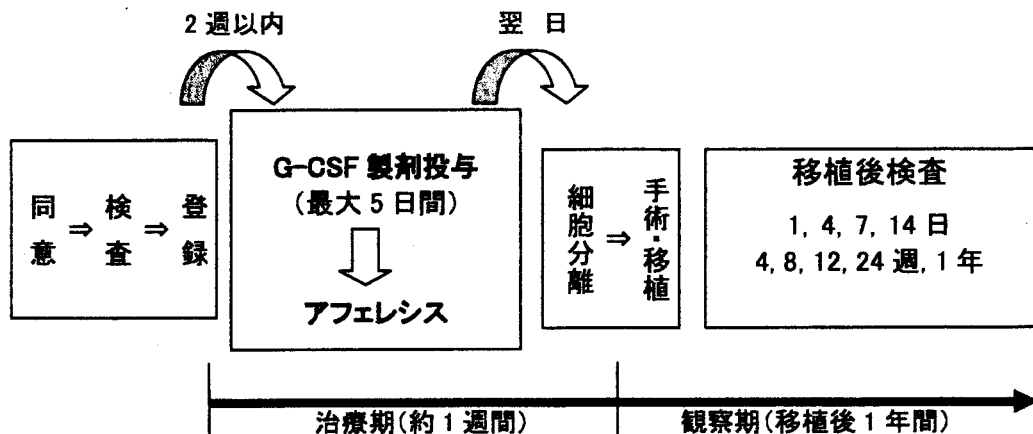
6. 臨床試験のスケジュール

はじめに、本臨床試験に参加する前に、医師により患者さんに対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し、本臨床試験の参加について自由意思による同意を文書により取得します。

そして、本臨床試験の対象者としての適格性を判断する検査を行い、適格と判断された場合には登録を行い、プロトコル治療を開始します。

登録から2週間以内に血液から血管の幹細胞を採り出す処置を開始し、続いて手術時に下肢骨折部に細胞を注入する処置を行います。

さらに、移植後1, 4, 7, 14日, 4, 8, 12, 24週及び1年時に規定の検査を実施します。



7. 併用禁止薬・併用禁止療法

以下の薬剤や治療は本臨床試験の評価に影響を及ぼすため、~~※細胞移植の日を0日目とする~~試験期間中は使用や実施を禁止します。

- (1) この臨床試験で規定しないG-CSFの使用
- (2) 他の臨床試験薬/治験薬の使用
- (3) この臨床試験で規定しない骨再生療法の実施

8. 併用制限薬

抗血小板薬及び抗凝固薬について、医師の指導により手術前後の期間における使用を制限します。

9. 有効性，機器性能及び安全性評価

(1) 有効性評価

1) 主要評価項目

治療後 12 週におけるレントゲンの骨折治癒の有無を評価します。

2) 副次評価項目

① 臨床症状

- ・ 治療後 12 週，24 週，1 年における臨床的骨折治癒の有無を評価します。
- ・ 臨床的骨折治癒期間：細胞移植時から臨床的骨折治癒に至るまでの期間を評価します。

② 下肢レントゲン所見

- ・ 治療後 24 週，1 年におけるレントゲンの骨折治癒の有無を評価します。
- ・ 治療後 12 週，24 週，1 年における骨癒合スコアを出して評価します。
- ・ レントゲンの骨折治癒に至った期間を評価します。

(2) 機器性能評価項目

磁気細胞分離機器の性能を総合的に評価します。

(3) 安全性評価項目

本臨床試験期間内に発現した全ての有害事象を評価します。



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	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 CAuAMIC 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。

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。この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。

3. 意義

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。
⑦臨床研究の対象疾患	
名称	重症心筋症 (DCM 及び ICM)
選定理由	<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>
⑧被験者等の選定基準	
	<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。 <p>選択基準の設定根拠</p> <ol style="list-style-type: none"> 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のであるため。
- 4) 転移による再発の可能性があるのであるため。
- 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、狭心症症状はおこらない。
- 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（「⑬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。