

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とりまとめ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="177 645 488 725"> <p>名称</p> </td> <td data-bbox="488 645 1490 725"> <p>重症心筋症 (DCM 及び ICM)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="177 725 488 1182"> <p>選定理由</p> </td> <td data-bbox="488 725 1490 1182"> <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相当と考えられる。

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	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	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を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.
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。

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

赤血球, ヘモグロビン値, 白血球数, 血小板数, 白血球分画

2) 生化学的検査

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

3) 尿検査

尿蛋白, 尿糖 (定性), 潜血, ケトン, PH, 沈査

7.1.3. 十二誘導心電図

7.1.3.1. 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).

7.1.3.2. 方法および注意点

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.

7.1.4. ホルター心電図

7.1.4.1. 検査時期

プロトコル治療後 (4 週後, 12 週後, 24 週後).

7.1.4.2. 方法および注意点

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.

7.1.5. 心臓超音波検査

7.1.5.1. 検査時期

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).

7.1.5.2. 方法および注意点

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.

7.1.5.3. 検査項目

- 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

7.1.6. 胸部 X 線検査

7.1.6.1. 検査時期

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

スワングア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

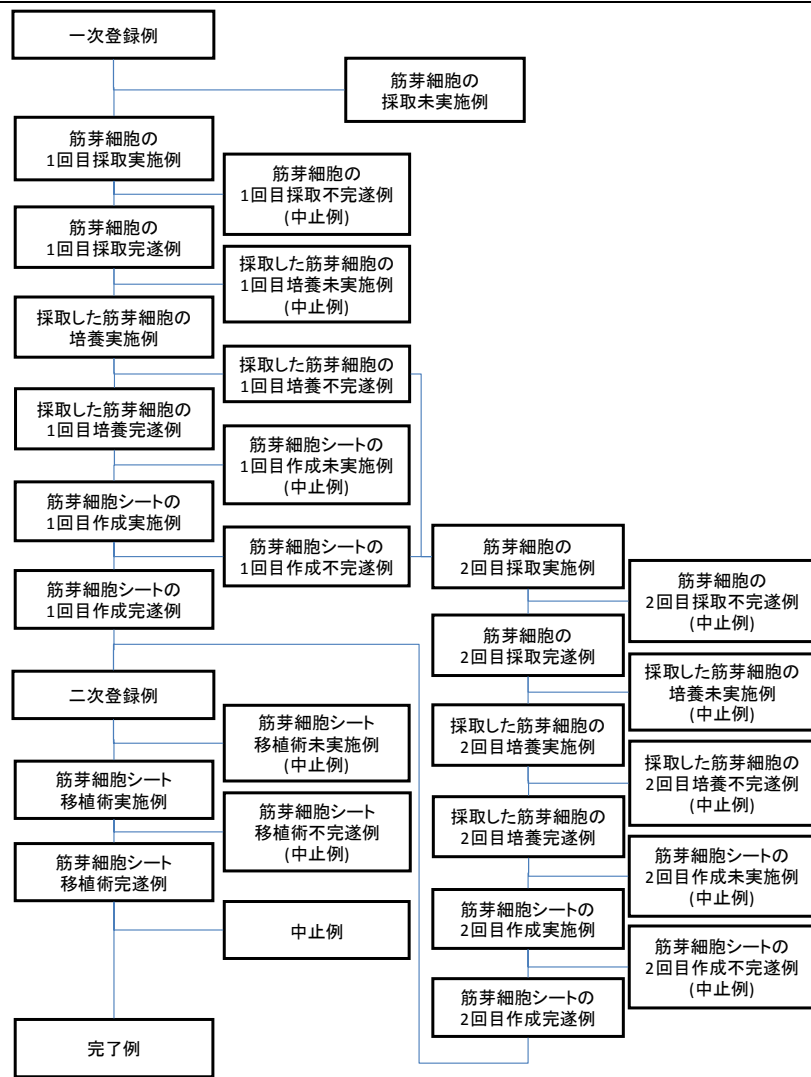
本研究では、被験者の内訳について以下の用語を定義する。

- 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

	<p>ートの2回目の作製が実施され、それが完遂した被験者.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
--	---



<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) を上げることができる。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。

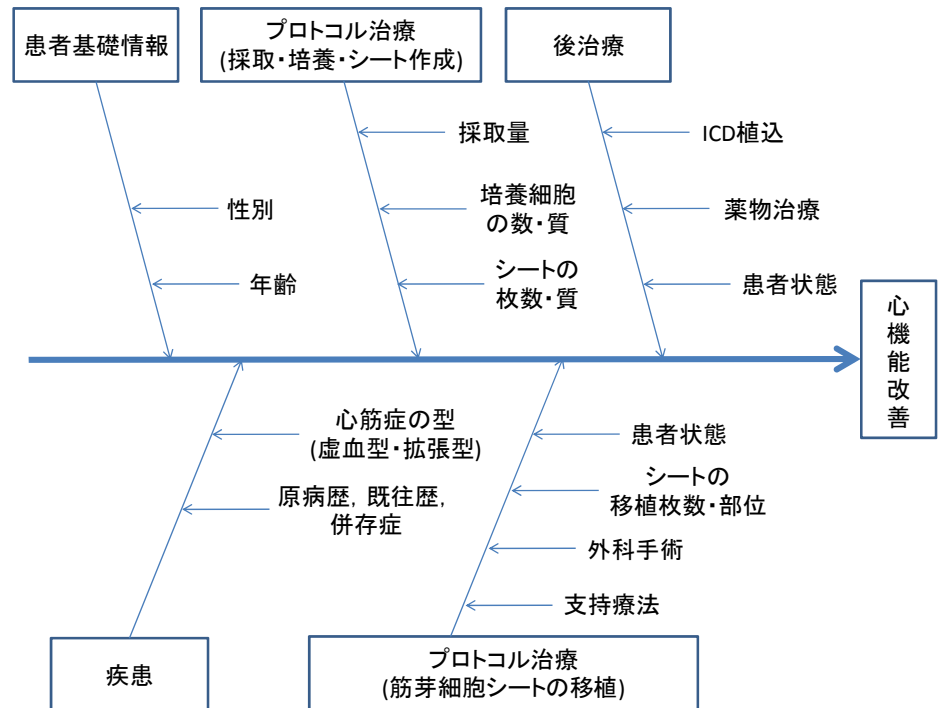


図1. 心機能改善に関する特性要因図

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ったと判断した場合。
- 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

<p>説明事項 (被験者の受ける利益と不利益を含む。)</p>	<p>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</p>
<p>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</p>	
<p>研究が必要不可欠である理由</p>	<p>該当しない</p>
<p>代諾者の選定方針</p>	<p>別紙5「インフォームド・コンセントに関する手順書」参照</p>
<p>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>	<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>
<p>⑯臨床研究終了後の追跡調査の方法</p>	<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	<p>連結可能匿名化の方法</p> <p>以下の項目を組み合わせて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。</p> <p>a) プロジェクト番号：HM****</p> <p>b) 症例通し番号：001～</p> <p>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。</p>
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	<p>費用</p> <p>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。</p> <p>本臨床研究の新規性について</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

- 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). 北島 顕 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). 北島顕他：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

- endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization of myocardial ischemia. *Circulation* 107(3):461-468, 2003
- (12). Hagege AA, Marolleau JP, Vilquin JT, et al.: Skeletal myoblast transplantation in ischemic heart failure: long-term follow-up of the first phase I cohort of patients. *Circulation* 114(1 Suppl):I108-113, 2006
- (13). Shimizu T, Yamato M, Isoi Y, et al.: Fabrication of pulsatile cardiac tissue grafts using a novel 3-dimensional cell sheet manipulation technique and temperature-responsive cell culture surfaces. *Circ Res* 90(3):e40, 2002
- (14). Miyagawa S, Sawa Y, Sakakida S, et al.: Tissue cardiomyoplasty using bioengineered contractile cardiomyocyte sheets to repair damaged myocardium: their integration with recipient myocardium. *Transplantation* 80:1586-1595, 2005
- (15). Memon IA, Sawa Y, Fukushima N, et al.: Repair of impaired myocardium by means of implantation of engineered autologous myoblast sheets. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130:1333-1341, 2005
- (16). Kondoh H, Sawa Y, Miyagawa S, et al.: Longer preservation of cardiac performance by sheet-shaped myoblast implantation in dilated cardiomyopathic hamsters. *Cardiovasc Res* 69(2):466-475, 2006
- (17). Hata H, Sawa Y, et al.: Grafted skeletal myoblast sheets attenuate myocardial remodeling in pacing-induced canine heart failure model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 132(4):918-24, 2006
- (18). Menasché P, Hagege AA, Vilquin JT, Desnos M, Abergel E, Pouzet B, Bel A, Sarateanu S, Scorsin M, Schwartz K, Bruneval P, Benbunan M, Marolleau JP, Duboc D. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Apr 2;41(7):1078-83.
- (19). Menasché P, Alfieri O, Janssens S, McKenna W, Reichenspurner H, Trinquart L, Vilquin JT, Marolleau JP, Seymour B, Larghero J, Lake S, Chatellier G, Solomon S, Desnos M, Hagege AA. The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation*. 2008 Mar 4;117(9):1189-200.

添付書類（添付した書類にチェックをいれること）

- 研究者の略歴及び研究業績（別紙 1）
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況（別紙 2）
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果（「別紙 3 試験物概要書」に記載）
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況（「別紙 3 試験物概要書」に記載）
- 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（別紙 4）
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式（別紙 5）
- その他（資料内容：別紙 6．有害事象への対応に関する手順書）
- その他（資料内容：別紙 7．骨格筋筋芽細胞単離方法及び FBS 等使用薬剤に関する安全性）
- その他（資料内容：別紙 8．一次,二次症例登録票, 被験者名簿見本, 症例報告書様式）
- その他（資料内容：別紙 9．製品標準書）
- その他（資料内容：別紙 10．大阪大学医学部附属病院ヒト幹細胞臨床研究審査委員会関係資料）
- その他（資料内容：別紙 11．手順書管理マスターリスト）

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

<本研究の概要>

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の条件で心移植適応とならない重症心筋症患者に対して、患者自身の骨格筋より単離した自己筋芽細胞を用いて作製した筋芽細胞シートを不全心に移植する治療法の安全性を評価することである。本研究の意義は、LVAS の装着や心移植を回避できる再生技術を確立し、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を実現することである。

<本研究の背景>

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進めているが、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。

<本研究の目的・意義>

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 (拡張型心筋症及び虚血性心筋症) 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。

<対象疾患・目標症例数>

拡張型心筋症 5 例, 虚血性心筋症 5 例

<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

<副次的評価項目>

左室壁運動の経時変化, 心拡大の経時変化, 自己由来筋芽細胞シート移植術の実施及び完遂の可否


<観察検査項目およびスケジュールの概要>

臨床症状の観察, 血液検査・尿検査, 十二誘導心電図, 心臓超音波検査, 胸部レントゲンについては移植前, 移植直後, 移植後 2, 4, 12, 24 週に, ホルター心電図, 心臓カテーテルについては移植後 4, 12, 24 週に評価を行う。

ヒト幹細胞を用いる臨床研究における
インフォームド・コンセントに関する手順書

承認年月日	2008.9.1
承認者署名	井 紀夫

改訂履歴表

改訂 番号	年月日	改訂内容	改訂理由	承認
00	2008. 9. 1	制定		

インフォームド・コンセントに関する手順

1 ヒト幹細胞・組織の提供者および移植の対象となる者を被験者と呼ぶ。

2 被験者等のインフォームド・コンセント

2. 1 手続き

研究責任者等（医師）は、ヒト幹細胞臨床研究に先立ちヒト幹細胞臨床研究審査委員会の承認を得た同意説明文書を用いて被験者に対し説明を行い、同意書に自ら説明実施医師として署名する。

研究責任者等は被験者本人の自由意思による同意を、被験者自ら署名し日付を記入した同意書により取得する。（また、同時に家族一名の署名をも取得する。）

同意署名取得の前に臨床研究協力者が補足的な説明を行った場合は、当該臨床研究協力者も同意書に署名する。

被験者が本臨床研究実施計画書の開示を要求した場合には、それに応じる。

2. 2 説明事項

同意説明文書には以下の項目の内容を明記する。

- 1) 一般的な治療の流れと治療が研究的な側面を持つことの説明。
- 2) 研究の目的、意義
- 3) この治療への参加・辞退について
- 4) 治療の方法（治療方法・観察項目・適格基準・除外基準・参加予定人数・この治療の変更、中止について・併用薬、併用療法・併用禁止薬、併用禁止療法）
- 5) 治療の効果・危険
- 6) 他の治療方法について
- 7) 個人情報の保護
- 8) 治療の費用について
- 9) 研究結果の開示・公表
- 10) 研究から生じる知的財産権について
- 11) 研究組織について
- 12) 健康被害が発生した場合について
- 13) 参加に伴い守っていただきたい事項
- 14) 担当医師への連絡
- 15) 研究機関

2. 3 単独でインフォームド・コンセントを取得することが困難な者を被験者とする場合

単独でインフォームド・コンセントを取得することが困難な患者は原則として被験者としな^い。なお、当該臨床研究の目的上そうした患者を被験者とする^{こと}がやむを得^ないと^考え^られる^場合^にはヒト幹細胞審査委員会の承認および病院長の許可を得なければ^なら^ない

1) 未成年者を被験者とする場合

① 被験者となるべき者が15歳未満の場合

法定代理人のみの同意署名を取得する。

この場合においても、研究責任医師等は被験者となるべき者にわかりやすい言葉で十分な説明を行い、理解が得られるよう努める。

② 被験者となるべき者が15歳以上20歳未満の場合

法定代理人の同意署名と、被験者となるべき者が当該臨床研究への参加についての説明を理解できる場合において被験者本人の同意署名を取得する。なお、被験者となるべき者と法定代理人の意思が異なる場合は、被験者本人の意思を尊重する。

2) 意識障害または重度の認知症の患者を被験者とする場合

親権者、配偶者、後見人及びそれに準ずる者で被験者となるべき者の最善の利害を図りうる者を代諾者とし、代諾者の同意署名を取得する。

3) 被験者となるべき者又はその代諾者となるべき者が、説明文書を読むことはできないが口頭又は他の伝達方法でその内容を理解することができる場合

説明に際して公正な立会人を要する。この場合には、被験者となるべき者、又は代諾者となるべき者に加え、立会人も同意文書に署名し、自ら日付を記入する。

なお、臨床研究責任者、分担者および臨床研究協力者は、立会人として適当ではない。

2. 4 同意書および同意説明文書の改訂と再同意の取得

当該臨床研究に継続して参加するか否かについて被験者の意思に影響を与える可能性のある情報や、被験者の同意に関連しうる新たな情報を入手した場合

1) 研究責任者等は、当該情報を直ちに口頭で被験者に伝え、情報提供した旨を診療録に記録し、被験者が当該臨床研究に継続して参加するか否かを確認する。

2) 研究責任者等は、速やかに当該情報に基づき同意説明文書を改訂し、改めてヒト幹細胞臨床研究審査委員会の承認を得る。

3) 研究責任者等は、すでに当該情報を口頭で伝えた被験者に対しても、2)の規定により改訂した同意説明文書を用いて改めて説明し、被験者または代諾者より研究への参加の継続について文書で同意署名を得る。研究責任者等は、同意を得た後、同意書を初回同意取得時と同様に取得し、その写しを被験者に交付する。

3. 同意説明文書の遵守

ヒト幹細胞臨床研究は「ヘルシンキ宣言」等に基づく倫理原則、実施計画書とともに同意説明文書を遵守して実施する。

臨床研究に参加される患者さんへ

プロジェクト「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」

1. はじめに

「筋芽細胞とは」

筋芽細胞とは、骨格筋（特に大腿部の筋肉）が運動、外傷により損傷した時、この細胞が骨格筋に分化増殖し、筋肉の損傷部位を補填する細胞です。筋芽細胞の用途としては、重度の心筋障害のため心筋細胞の機能が悪くなってしまった心臓に移植することで、心臓の機能が改善する可能性が考えられます。骨格筋は、心筋と違って、自動的な収縮能を有さないため、心臓に移植しても電氣的に心筋細胞とつながって、収縮しないことが知られています。

「筋芽細胞を用いた細胞シートとは」

骨格筋より分離した筋芽細胞を温度応答性培養皿という細胞を培養する特殊な皿で培養します。培養を開始して数日で、培養皿上に1枚の薄いシート状の組織が出来上がります。温度を下げることにより、この細胞シートは培養皿より剥がれてきます。この細胞シートを数枚重ねて、機能の悪い心臓に移植します。この筋芽細胞より、心臓が大きくなるのを防いだり、さまざまな心筋組織修復因子が分泌され、悪くなった心臓を修復するものと考えられています。

2. 研究の目的・意義

患者さんはこれまでの診断により、重度の心筋障害を伴った心不全状態にあることが明らかになっています。さらに障害が進行すると、心臓の収縮機能を有する心筋細胞は少なくなり、皮膚のような線維化が起こるため、心臓機能は極めて低下し、左室補助人工心臓の装着および心臓移植でしか救命できない状態になります。心筋障害が軽い病状では、通常、お薬による治療が行われるのですが、患者さんの場合はこれまでの薬物治療では改善を認めておらず、今後さらに悪化していく可能性が極めて高いと考えられます。このような薬物治療では治癒しない病状の患者さんに対して、心臓内での血液の逆流を止める手術や、拡張した心臓を小さくする手術、あるいは血流不良になった冠動脈のバイパス術などを行うことにより、病状を改善できることが分かっています。しかし、一部の患者さんでは、これらの外科治療の後にも心不全が持続あるいは再発し、長期間入院や寝たきりの状態を強いられたり、さらに病状が進行すると左室補助人工心臓を装着し、心臓移植を受けなければならなくなることもあります。左室補助人工心臓とは文字どおり患者さんの心臓の働きを助けるための装置で、血液を送り出すためのポンプの一種です。しかし、現時点では人工心臓には血栓症や感染症などの問題があります。また、心臓移植は深刻なドナー不足により長期間の待機が必要であるなど多くの問題を抱えています。したがって、左室補助人工心臓の装着が必要になる前の段階で心機能を改善させる有効な治療法が必要です。

大阪大学医学部附属病院では、重度の心筋障害を伴った患者さんに対する再生医学的治療として、細胞組織移植の実験的検討を行ってきました。心筋梗塞および拡張型心筋症によ

る心不全動物に、予め分離した自己筋芽細胞（筋肉が損傷したときに分化し、損傷した筋肉を補修する細胞）を用いて体外で作製された組織を移植することにより、心機能が改善されることを確認しています。筋芽細胞を細胞シートにせずバラバラの筋芽細胞を注射針で移植する方法は、虚血性心筋症の患者さんを対象に欧米では臨床応用されておりますが、その効果に関しては検討中の段階です。筋芽細胞を体外で組織化して移植する方法は当院にて世界に先駆けて開始されました。

このように、生体細胞を心臓に移植すれば、自己心の機能回復を助け、補助人工心臓や心臓移植の必要性を回避することのできる率が向上することが期待されます。そこで本研究は、筋芽細胞より作製した細胞シートを心臓に移植し、心機能を改善させる可能性を検討することを目的にしています。

3. この治療への参加・不参加、辞退について

この治療の説明を担当医師から聞いた上で、この治療に参加するかどうかを患者さんの自由な意思で決めてください。たとえ参加されなくても今後の治療に不利益になることはありません。また、この治療の実施中に新たな情報が得られたときには、必ず患者さんにお知らせします。そして、この治療に参加することに承諾したあとでも、開始されてからでも、患者さんが辞退を申し出たときは、いつでも自由に辞退することができます。また、辞退されても現在行われている最善の治療を行います。

4. 治療の方法

治療方法

手術をする予定日の約 3 週間前、局所麻酔もしくは全身麻酔にて、下肢（大腿部）を小さく切開して筋肉を 10 グラム程度採取します。この筋肉から筋芽細胞を分離して、3-4 週間程培養して増やします（高年齢の場合は、採取した細胞は増えにくい可能性がありますので、培養期間に関しては個人差があるものと思われまます）。なお、この細胞培養は培養専門施設（大阪大学医学部附属病院未来医療センター）でおこなわれます。手術予定日の数日前に、温度応答性培養皿を用いて筋芽細胞を細胞シート化します。また、心筋の障害が進んだ状態の心臓では、命に関わる重篤な不整脈が起こる可能性が高いことが知られています。このような不整脈による突然死を防ぐため、手術までにあるいは手術後に必要に応じて植込み型除細動器の装着をカテーテル室にて行います。これは、後述する筋芽細胞シート移植により誘発される可能性のある不整脈への対処にもなります。手術日には筋芽細胞より作製した筋芽細胞シートを心臓に移植します。術後は、定期的に心機能の改善の程度を評価するための検査を行います。

観察項目

手術後 24 週間の間は、臨床症状の観察や血液検査、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、心臓カテーテルといった検査を行って、術後の観察をすることを予定しています。

参加予定期間

登録開始から、筋芽細胞シートの移植後、約 24 週間を予定しています。

この治療に参加できる方

この治療に参加できる方は、年齢 20 歳以上 75 歳以下で、左室駆出率 35%以下の方です。また、病理組織学的検査にて、心筋症の所見を呈しており、NYHAⅢ度以上の心不全状態が持続し、強心剤、利尿剤、ジギタリス、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、β遮断剤などの薬物療法によっても改善が見られない拡張型心筋症および虚血性心筋症の患者さんに限らせていただいています。

この治療に参加できない方

骨格筋疾患の患者さんや悪性腫瘍を有する患者さん、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒトTリンパ好性ウイルス(HTLV)陽性の患者さんはこの治療に参加することができません。また、過去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する患者さんや、妊娠している、あるいは妊娠している可能性のある患者さんについても同様に、この治療に参加することができません。その他に、研究責任医師の判断により、この治療への参加が不相当と考えられた場合にも参加できません。

参加予定人数

参加予定人数としては、拡張型心筋症、虚血性心筋症ともに5人の方を予定しています。

この治療の変更・中止について

骨格筋から筋芽細胞が分離、培養ができなかった場合や、培養した筋芽細胞の数が規定値より不足していたり、筋芽細胞の純度が規定値より低かった場合、さらに筋芽細胞シートが作製できなかった場合には骨格筋の再採取を行います。なお、骨格筋の採取は2度以上は行いません。また筋芽細胞を培養している途中で、左室補助人工心臓を装着したり、心臓移植を受けた場合に細胞シートの移植を中止します。また、患者さんが臨床研究参加への同意を撤回した場合や、研究責任医師や担当医師が治療続行不能と判断した場合も同様に細胞シートの移植を中止します。

併用薬・併用療法または併用禁止薬・併用禁止療法について

特に設定はありません。

5. 治療の効果・副作用と合併症

効果

筋芽細胞シート移植を行うことにより、心臓の状態を改善し、従来の治療のみでは心不全が改善しなかった患者さんにも有効である可能性があります。全身循環の改善により、心臓以外の各臓器の機能不全の防止、改善が得られ、その結果、身体活動のレベルが向上し、寝たきり、あるいはそれに近い状態から、日常的な生活が送れる状態に復帰することが可能となることが期待されます。

筋芽細胞シート移植により、これら細胞の効果がいつまで持続するかは、現在のところ詳細はまだ確認できていません。小動物のレベルでは、移植された筋芽細胞シートが半年間確認されたという報告がありますし、ヒトにおいては移植した筋芽細胞が少なくとも 15 週間生着しうることが確認されております。

筋芽細胞シートの移植療法を行っても全く効果がない場合は、左室補助人工心臓の装着を余儀なくされる場合が予想され、最終的には心臓移植を行う必要が生じる可能性があります。

考えられる副作用と合併症

筋芽細胞シート移植療法を行うには、移植するために全身麻酔下で開胸手術を行いますので、手術に伴う危険性は否定できません。また、筋芽細胞シート作製にあたり、感染の危険性は否定できません。しかし、感染を防ぐための様々な手段を講じているため、その可能性は極めて稀と思われます。筋芽細胞を取り出したり、培養したりする際にウシの血清を用いますが、狂牛病の発生が報告されていない国（オーストラリア等）で飼育された牛の血清を用いますので、狂牛病等に関連する副作用は極めて低いと考えています。また、他の薬剤として、微生物由来の遺伝子組み替え品を使用します。しかしこれらの薬剤は、特殊な検査を受けて、微生物の混入が全くないと承認されたものを使用しておりますので、副作用等の心配は極めて低いと考えています。

筋芽細胞シート移植療法の考えられうる副作用としては、有害な不整脈の発生等があります。注射針を用いて心筋内に直接、筋芽細胞を注入する方法では、不整脈の発生が報告されていますが、シート状に形成した筋芽細胞を心臓の表面に貼る方法では、不整脈は発生しにくいものと考えられます。しかし、不整脈が発生した場合には、植込み型除細動器を装着します。

6. 他の治療方法について

まず、現在の薬物治療を継続する方法がありますが、我々の診断では患者さんの心不全は現在の治療では改善は困難であると考えられます。心筋症に対する外科治療（僧帽弁手術や冠動脈バイパス術など）の適応がある場合、筋芽細胞シート移植を行わず、従来どおりの手術のみを行うことは可能です。しかし、従来どおりの外科治療のみで心不全が改善しなかった場合、救命のために左室補助人工心臓を装着し心臓移植を受ける必要があります。心臓移植は効果的な治療法ですが、現在のところ、わが国は極度のドナー不足であるため、長期の待機期間を余儀なくされる場合があります。また、心臓移植を行った後、免疫抑制剤を服用する必要があります。免疫抑制剤を服用しても、慢性期拒絶による冠動脈狭窄が発症し、狭心症を併発する可能性があります。筋芽細胞シート移植を行わず、左室補助人工心臓のみを装着することも治療法として考えられますが、長期使用した場合、血栓症や感染症の発生の危険が高くなると考えられます。また、装着する左室補助人工心臓の種類によっては、装着中は、病院からの外出はできません。

7. 個人情報の保護

この治療の結果は、今後の治療法として許可を得るために使用され、また医学雑誌などに発表されることがありますが、その際に患者さんの名前や身元などが明らかになるようなこ

とはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報外部に漏れる心配は一切ありません。

また、患者さんがこの治療に参加されることを承諾されますと、治療の内容を確認するために、審査・評価委員会（臨床研究の実施に関して決定する委員会）の人などが、患者さんのカルテをみるがありますが、これらの人達は、法律上の守秘義務があり、患者さんや患者さんのご家族の個人情報外部に漏れる心配は一切ありません。患者さんが同意書に署名されますと、この治療の効き目や副作用について調べるため、上記の者がカルテ等の内容を見ることについても御了承いただいたこととなります。

8. 治療の費用について

初診、再診、外来での各種臨床検査、入院治療費（包括医療制度による算定）、手術料などについては、患者さんの保険の個人負担率に応じて請求されます。ただし、患者さんの病気の保険診療に通常含まれない手技（筋芽細胞採取、細胞培養およびこれに使用する材料、培養細胞の感染チェック等にかかる費用）は、大阪大学医学部附属病院が負担します。

なお、交通費や謝礼金などの支給はありません。

9. 研究結果の開示・公表

この研究では、その性格上研究結果（安全性、有効性）が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従って患者さんから得られた種々の結果に関しては、患者さん本人に対し説明いたします。第三者からの要求に対して患者さんから得られた結果を開示することはありません。ただし、研究の結果得られた成果は医学上貴重な知見ですので、研究に参加された方々の個人情報が明らかにならないようにしたうえで、学会、学術雑誌、データベース上で公開されることがあります。その際に患者さんの名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報外部に漏れる心配は一切ありません。

10. 研究から生じる知的財産権について

この研究の結果として生じる知的財産権や著作権は、患者さんではなく、大阪大学、および研究チームに属する研究を行う者に属します。

11. 研究組織について

この研究は大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科教授、澤芳樹を中心とする研究のチームメンバーが、大阪大学医学部附属病院において、平成20年から2年間行います。チームメンバーは必要に応じ増減することがあります。

12. 健康被害が発生した場合について

この治療が原因で患者さんが何か異常を感じた場合は、速やかに担当医師にご連絡ください

い。最善の治療を行います。この治療が原因の健康被害に対する特別な補償制度はありませんが、可能な限り誠意をもって対応いたします。

この治療について、心配なことや、わからないこと、前述のような異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。

1 3. 参加に伴い守っていただきたい事項

- ①この研究に参加中は、治療スケジュールに沿って来院してください。
- ②他の医師にかかるときは、この臨床研究に参加している旨を伝えてください。

1 4. 治療スケジュール

観察・検査・ 評価日	一次登録 前	二次登録 前	移植 直後	移植 2 週後	移植 4 週後	移植 12 週後	移植 24 週後
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	-	-	-	-	△	○	○

△：必要に応じて行います

15. 担当医師への連絡

この治療について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。

担当診療科（部） 心臓血管外科
研究責任医師 職・氏名 教授 澤 芳樹
担当医師 職・氏名
連絡先電話番号
(時間外緊急連絡先)

相談窓口 担当コーディネーター 氏名 (*空欄、使用時に記入)
連絡先電話番号 <平日 8:30~17:00> 06-6879-5111 (代表) (内線 6552)

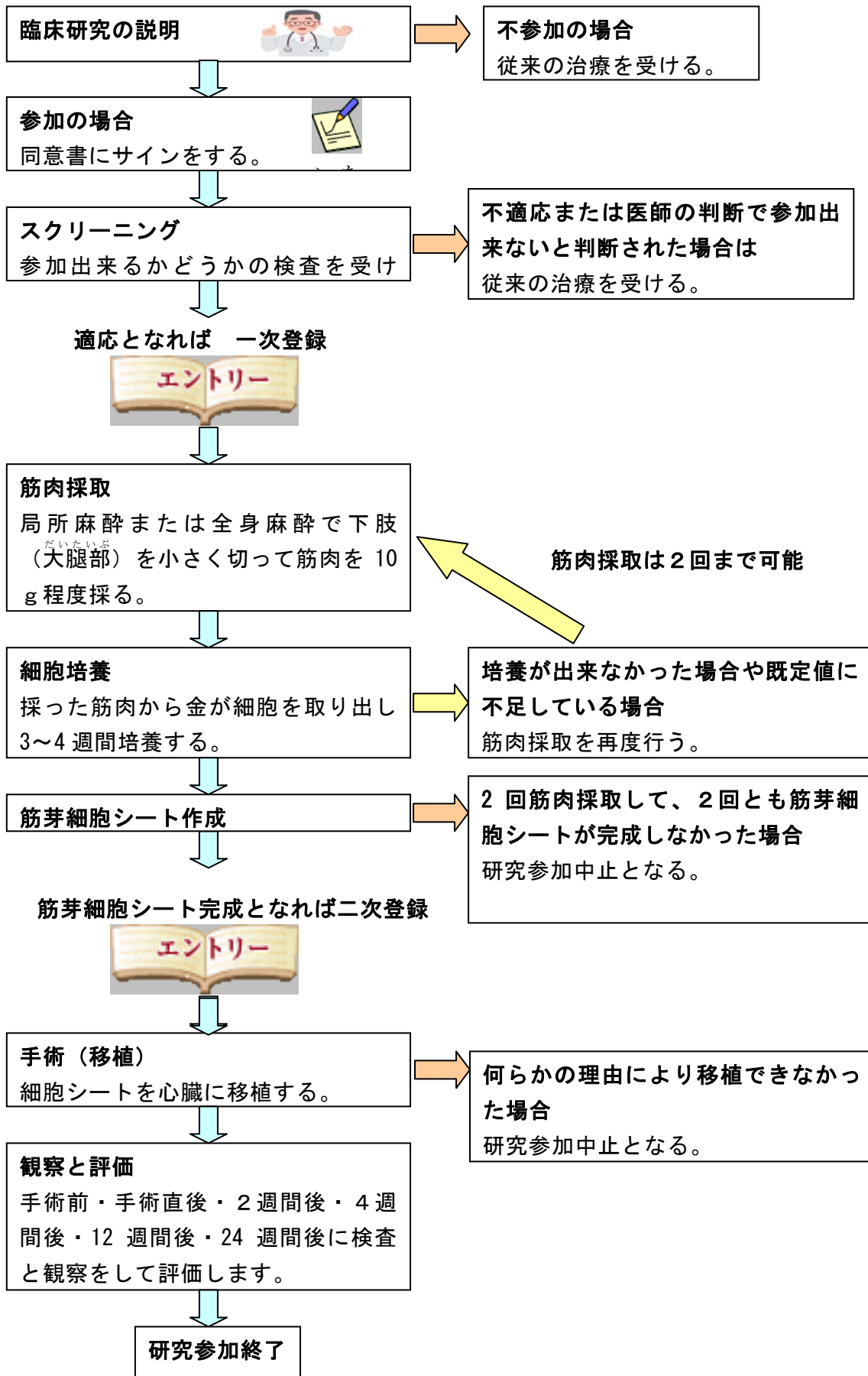
16. 研究機関

名称：大阪大学医学部附属病院

所在地：大阪府吹田市山田丘 2-15

版数： 作成 2008 年 月 日

臨床研究の流れ



西暦 年 月 日

同意書

大阪大学医学部附属病院長 殿

研究題目 : 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

私は、上記研究題目における研究に参加するにあたり、担当医から以下の項目について説明を受け、私の自由意思による参加の中止が可能であることを含め理解しましたので、この研究に参加することに同意します。

本研究について説明を受け理解した項目を□の中にレをご記入ください。

- 責任研究者の氏名、職名、連絡先
- 研究計画の開示
- 目的
- 方法(被験者の選択基準、割付方法、無作為割り付けの場合は、選択権がないこと)
- 期間
- 予期される利益、危険性または不便、本研究終了後の対応
- 他の治療方法の有無
- 健康被害が発生した場合の対処と補償の有無
- 研究の意義
- 同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと
- 参加した後でも、撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと
- プライバシーが守られること
- 研究終了後の試料の取り扱いについて
- 研究から生じる知的財産権の帰属
- 研究成果の公表
- 費用負担に関すること
- 問い合わせ先

本人署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

同席者署名 : _____

(複数署名可) _____

私は担当医として、今回の臨床研究について上記の項目を説明し、インフォームドコンセントが得られたことを認めます。

担当医署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

同席者署名 : _____

(複数署名可) _____

西暦 年 月 日

同意撤回書

大阪大学医学部附属病院長 殿

研究題目 : 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

私は、上記研究題目における研究に参加するにあたり、担当医から説明を受け、十分理解し同意しましたが、私の自由意思による参加の中止も自由であることから、この研究参加への同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出します。

本人署名 : _____ (印)
署名年月日 : 西暦 年 月 日
同席者署名 : _____
(複数署名可) _____

私は担当医として、今回の臨床研究について、同意が撤回されたことを認めます。

担当医署名 : _____ (印)
署名年月日 : 西暦 年 月 日
同席者署名 : _____
(複数署名可) _____