

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<b>①臨床研究の名称</b>	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
<b>②研究機関</b>	
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
<b>③研究機関の長</b>	
氏名	林 紀夫
役職	病院長
<b>④研究責任者</b>	
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
<b>⑤その他の研究者</b>	別紙 1 参照
<b>⑥臨床研究の目的・意義</b>	<p><b>1. 目的</b></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><b>2. 背景と根拠</b></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<sup>(1)</sup>．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<sup>(2,3)</sup>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<sup>(4)</sup>、DCM及びHCMとともに、心筋症の大部分を占めている<sup>(5,7)</sup>。このICMは、欧米では非常に多い疾患であるが<sup>(6)</sup>、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<sup>(7)</sup>。

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<sup>(8,9)</sup>。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<sup>(10,11)</sup>、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<sup>(12)</sup>。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<sup>(13)</sup>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<sup>(14)</sup>。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<sup>(15)</sup>、DCM ハムスター<sup>(16)</sup>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<sup>(17)</sup>、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><b>3. 意義</b></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><b>1. 一次登録時選定基準</b></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><b>1.1. 選択基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol>				

- 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

<b>⑨臨床研究に用いるヒト幹細胞</b>	
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).
<b>⑩安全性についての評価</b>	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).
<b>⑪臨床研究の実施が可能であると判断した理由</b>	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 <sup>(15)</sup> , DCM ハムスター <sup>(16)</sup> ならびに, イヌ DCM 様モデルを用いた大動物前臨床研究 <sup>(17)</sup> 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.
<b>⑫臨床研究の実施計画</b>	<p><b>1. 研究の概要</b></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><b>1.1. 目的</b></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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> <p><b>1.2. 対象</b></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、 $2.5 \times 10^7$  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。

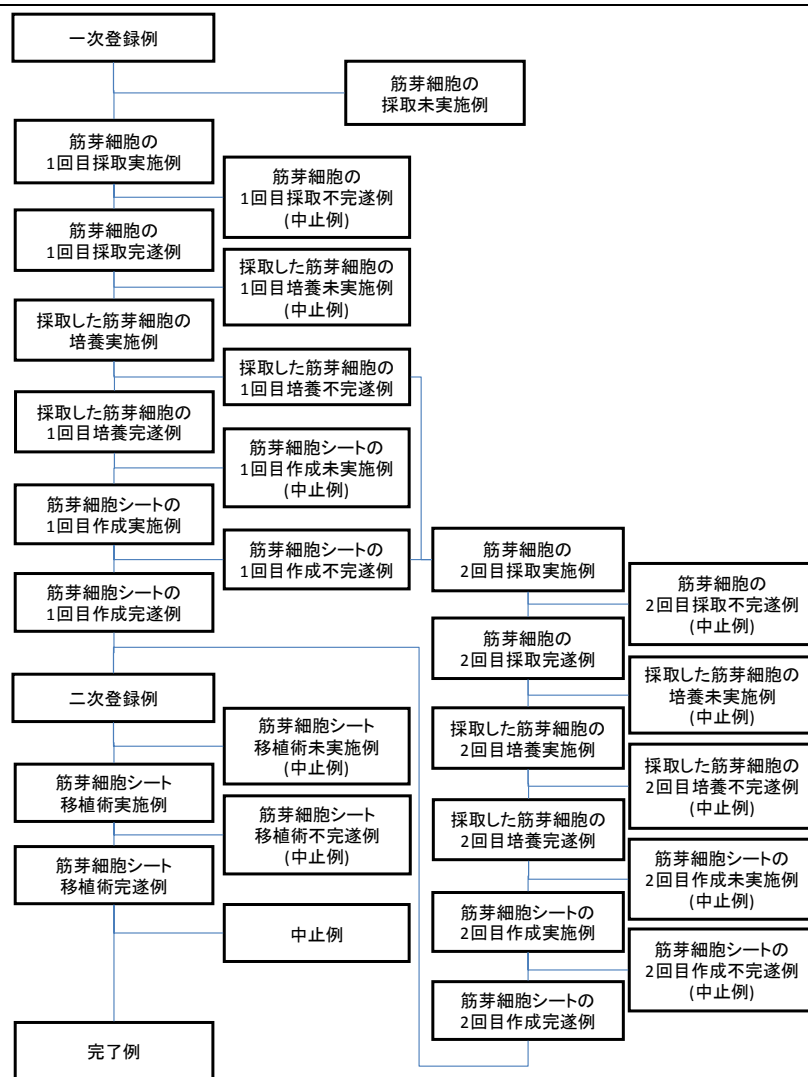
- 1) 一次登録例：一次登録時適格基準（「4. 適格基準」を参照）で規定した選択基準をすべて満たし、除外基準に該当しないと、研究責任医師等及びデータセンターが確認できた被験者。
- 2) 自己骨格筋からの筋芽細胞の採取未実施例：一次登録後、自己骨格筋からの筋芽細胞の採取開始までに研究が中止され、その後のプロトコル治療が全く実施されていない被験者。
- 3) 自己骨格筋からの筋芽細胞の 1 回目採取実施例：一次登録後、自己骨格筋からの筋芽細胞の採取が実施された被験者。
- 4) 自己骨格筋からの筋芽細胞の 1 回目採取不完遂例：自己骨格筋からの筋芽細胞の採取が実施されたが、それが完遂しなかった被験者。
- 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<sup>(2,3)</sup>, 40.6 人<sup>(7)</sup>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