

### 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。

## 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、心臓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

平穏状態で観察する。

##### 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

	<p>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</p> <p>3) 尿検査 尿蛋白，尿糖（定性），潜血，ケトン，PH，沈査</p> <p><b>7.1.3. 十二誘導心電図</b></p> <p>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）。</p> <p>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。</p> <p><b>7.1.4. ホルター心電図</b></p> <p>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）。</p> <p>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。</p> <p><b>7.1.5. 心臓超音波検査</b></p> <p>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）。</p> <p>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。</p> <p>7.1.5.3. 検査項目</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 左室駆出率</li> <li>2) 左室拡張，収縮末期径</li> <li>3) 局所収縮能，局所拡張能</li> </ol> <p><b>7.1.6. 胸部 X 線検査</b></p> <p>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）。</p> <p>7.1.6.2. 方法および注意点</p>
--	---

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

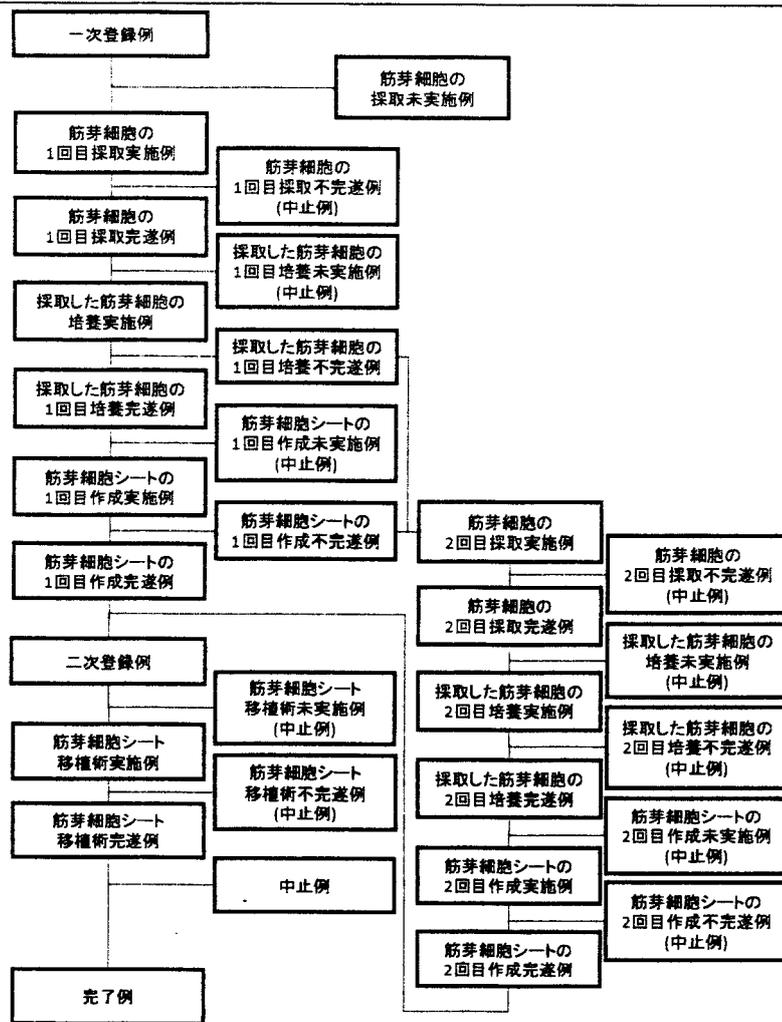
## 12.1. 被験者の内訳

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。
- 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

	<p>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<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>、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