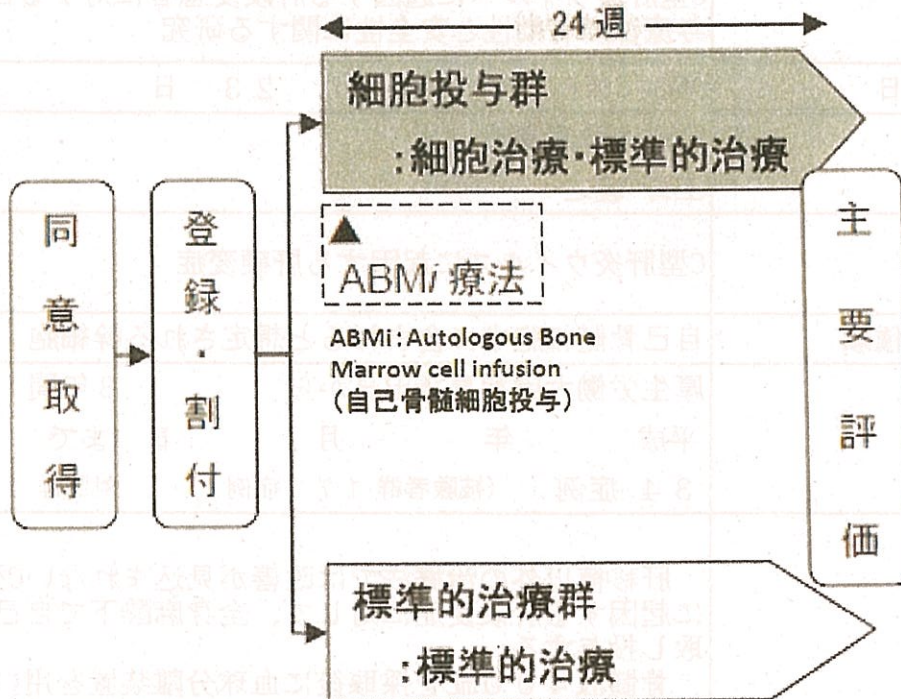
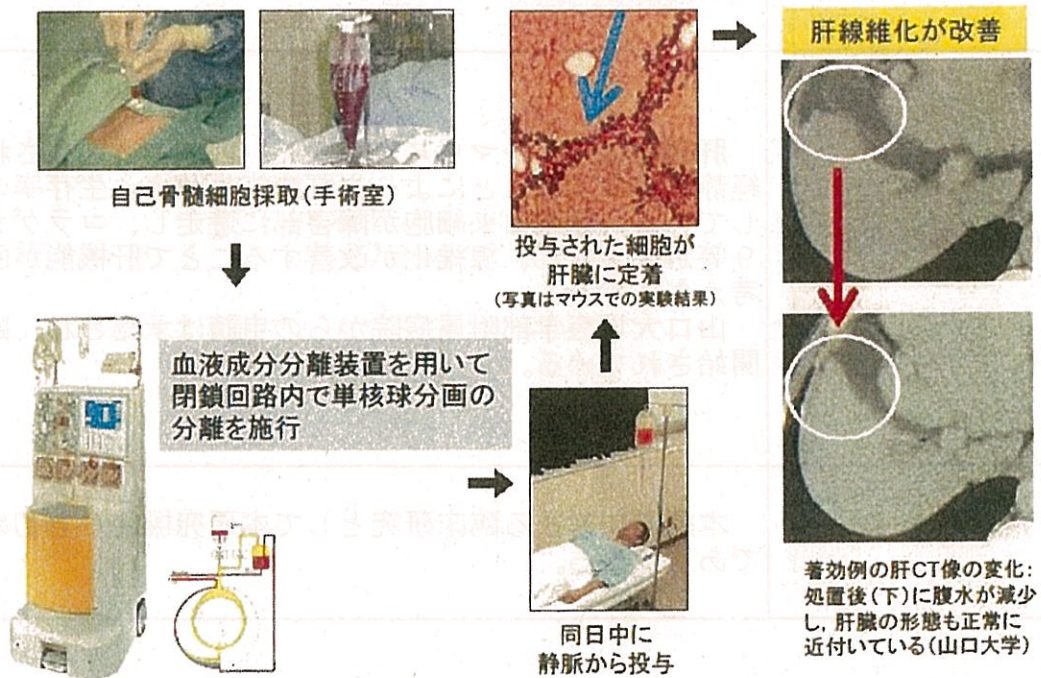


ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究
新規申請年月日	平成 26 年 4 月 23 日
実施施設及び 研究責任者	山形大学医学部 上野 義之
対象疾患	C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄細胞中に含まれると想定される幹細胞
実施期間及び 対象症例数	厚生労働大臣意見発出日から 3年間 平成 年 月 日 まで 34 症例 (被験者群 17 症例 対照群 17 症例)
治療研究の概要	<p>肝移植以外の治療法では改善が見込まれないC型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症に対して、全身麻酔下で自己骨髄細胞を採取し投与する。</p> <p>骨髄液400mlを採取後に血球分離装置を用いて無菌的に単核球分離を行い、得られた単核球を経静脈的に投与する。治療6カ月後にChild-Pughスコア、血液生化学検査、腹水量の推移等で治療効果を判定する。</p> <p>山口大学医学部附属病院と国立国際医療研究センターと共同で研究を行う。</p>
その他 (外国での状況等)	<p>肝線維化モデルマウスにおいて、骨髄より採取された細胞を経静脈投与することにより、肝機能の回復、生存率の上昇を示している。骨髄由来細胞が障害部に遊走し、コラゲナーゼ、MMP9等が産生され、線維化が改善することで肝機能が回復したと考えられている。</p> <p>山口大学医学部附属病院からの申請は承認され、臨床研究が開始されている。</p>
新規性	本疾患に対する臨床研究として本研究機関から初めての申請であるところ。



C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究

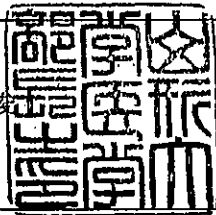


様式第1号

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 26 年 4 月 23 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒990-9585 山形市飯田西2-2-2
	名称	国立大学法人 山形大学医学部
	研究機関の長 役職名・氏名	医学部長 山下 英俊 

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。

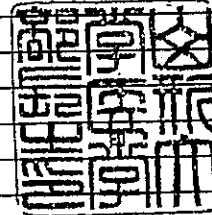
記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究	山形大学医学部 消化器内科学・教授 上野 義之

様式第1号の別添

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究	
研究機関			
名称	国立大学法人 山形大学・医学部		
所在地	〒990-8585 山形市飯田西2-2-2		
電話番号	023-633-1122		
FAX番号	023-628-5058		
研究機関の長			
役職	医学部長		
氏名	山下 英俊		
研究責任者			
所属	国立大学法人 山形大学・医学部		
役職	消化器内科学 教授		
氏名	上野 毅之		
連絡先	Tel/Fax	Tel 023-628-5307 / Fax 023-628-5311	
	E-mail	y-ueno @ med.id.yamagata-u.ac.jp	
最終学歴	東北大学医学部		
専攻科目	消化器内科学、肝臓病学		
その他の研究者	別紙1共同研究者氏名・所属・略歴等の項を参照		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称	国立大学法人 山口大学医学部附属病院		
所在地	〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1		
電話番号	0836-22-2111		
FAX番号	0836-22-2113		
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)			
役職	病院長		
氏名	田口 敏彦		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称	独立行政法人国立国際医療研究センター		
所在地	〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1		
電話番号	03-3202-7181		
FAX番号	03-3207-1038		
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)			
役職	理事長		
氏名	春日 雅人		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称	公益財団法人先端医療振興財団 臨床研究情報センター		
所在地	〒650-0047 神戸市中央区港島南町2丁目2番		
電話番号	078-303-9116		
FAX番号	078-303-9117		
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)			
役職	理事長		
氏名	井村 裕夫		



ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者の肝線維化を改善する可能性が示されている自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性の検討を目的とする。新規抗ウイルス薬の開発やインターフェロン療法の進歩により、以前は根治が困難であった慢性C型肝炎ウイルス性肝炎も、一部の症例ではウイルス消失と肝炎の治癒を期待できるようになった。しかし、このような治療が可能となる前に既に肝硬変に至っている症例も多数存在し問題になっている。肝硬変に対する現時点で唯一の根治治療は肝移植であるが、手術侵襲の大きさなどにより適応が限られている。さらに本邦では脳死移植の症例数が極めて少なく、適切な生体ドナーが見つからない場合にはそもそも肝移植を受けることはできない。このような症例に対しては以前から肝臓移植法並びに合併症に対する対症療法が行われてきたが、その効果は限定的である。このような症例に対して、自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性が明らかとなれば、対象者に大きな利益をもたらす。
臨床研究の対象疾患	C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症
名称 選定理由	C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症 本邦での肝硬変症の多くはC型肝炎ウイルスに起因したものであるため、今回は対象をC型肝炎ウイルスに起因する現行の内科的な治療法では改善が見込めない肝硬変症とした。
被験者等の選定基準	Child-Pughスコア7点 (Child-Pugh B) 以上のC型肝炎ウイルスに起因する肝硬変の状態にある20歳以上75歳以下の成人で、現行の内科的な治療法では改善が見込めない症例のうち、インフォームド・コンセントを取得可能で、臨床研究参加の意思を有する症例。詳細は別添の研究実施計画書を参照のこと。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	自己骨髄細胞
由来	自己・非自己・株化細胞 () 生体由来 () 死体由来 ()
採取、調製、移植又は投与の方法	血液内科領域で行われている通常の骨髄移植と同様の手順で自己骨髄細胞を採取し投与する。すなわち、全身麻酔下に対象者の両腸骨より骨髄液400mLを採取し、ボーンマロウコレクションシステムを用いて骨片等の除去を行った後、血液成分分離装置を用いて閉鎖回路内で無菌的に単核球分離を行い、得られた細胞分画を末梢静脈より投与する。
調製(加工)行程	有() 無()
非自己由来材料使用	有() 無() 動物種()
複製機関での実施	有() 無()
他の医療機関への授与・販売	有() 無()
安全性についての評価	本研究で用いられる手法は、対象集団に対してこれまでに既に適用された実績を有するものの組み合わせである。骨髄液採取および投与は同種骨髄移植の際に用いられるものと同等の手法であり、全身麻酔は肝硬変症例で肝細胞癌を発生し、全身麻酔下の手術が行われる際には必要となる手法である。ただし、肝硬変症例では、凝固能障害・血小板数低下等を伴っており、出血の頻度・程度に関するリスクが増加すると考えられるため、厳重な経過観察が必要となる。同種骨髄移植の際には細胞採取から投与までの間の保存・移送に関して安全性・安定性の問題があるが、本研究においては採取・調整された自己骨髄細胞が24時間以内に同一施設内で投与されるため、このような問題が発生する可能性は同種骨髄移植よりむしろ小さいと考えられる。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	自己骨髄細胞投与療法は現行の内科的な治療法では改善が見込めないC型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症例に大きな利益をもたらす可能性がある。本療法は山口大学を中心とした複数の施設で既に臨床研究が行われており、重篤な有害事象の発生を認めず、有効性の再現性が多施設で報告されていることから、より科学的に有効性・安全性を検討するために、ランダム化比較試験を計画することが妥当であると判断した。
臨床研究の実施計画	「研究デザイン」: 多施設による以下のランダム化比較試験を行う。肝硬変を有する20歳から75歳の肝硬変患者のうち、現行の内科的な治療法では改善が見込めないC型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症に限定した症例を対象とする。選定基準を満たす症例に対し、受診時に研究参加に関する同意書を示して研究について紹介する。その上で患者側からの希望があった場合には、改めて担当医より詳細な説明を口頭および文書により行う。本研究への参加に同意が得られ、除外基準のいずれにも該当しない症例を登録する。登録された症例をランダムに、細胞投与群、標準的治療群に割り付ける。細胞投与群は、入院のうえ治療前評価と全身麻酔下での自己骨髄細胞採取・投与を行う。術後1週間は原則として入院下で厳重な経過観察を行い、以後定期的に経過を追跡する。規定された時期以外でも担当医が必要と認めた場合は調査を行う。治療効果の判定は臨床所見、血液所見ならびに画像所見により行う。また、標準的治療群では、登録から24週後まで標準的治療を実施し、その後、別途設けた基準を満たすことが確認された場合には、細胞投与治療を実施する。細胞投与治療を実施した場合には、投与後24週までの安全性を確認する。詳細は別添の研究実施計画書を参照のこと。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>「研究予定期間」: 実施認可を受けてから3年間(登録: 実施認可を受けてから2年間)</p> <p>「目標症例数」: 全施設 34例(細胞投与群17例, 標準的治療群17例)。うち当院における目標症例数3例。</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続き	登録に先立って、担当医は説明同意文書を患者に渡すとともに、研究内容を口頭で詳しく説明する。患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で研究への参加意思を確認し、患者本人が同意した場合に同意書に署名を得る。
説明事項	研究の目的、予想される結果、予想される副作用、本研究以外の治療方法の有無とその内容、本研究に同意しない場合にも不利益を受けないこと、同意後であってもいつでも同意を撤回できること、個人情報の保護と研究者による病歴閲覧の可能性、質問の自由等について説明する。
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合	
研究が必要不可欠である理由	
代替者の選定方針理由	
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	一般診療として必要な対応を可及的速やかに行うとともに、回復するまでの間、定期的な経過観察を行う。重篤な有害事象あるいは予期しない有害事象が生じた場合には、担当医は有害事象報告書を用いて研究責任者ならびに総括責任者に速やかに連絡する。総括責任者は必要に応じて症例登録の一時停止や他施設の研究責任者や研究者への緊急連絡等の対応を行うとともに、研究機関の長及び効果・安全性評価委員会に報告する。効果・安全性委員会は報告内容を審査し、試験中止やプロトコル変更の必要性を検討する。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	研究責任者の責任の下、本臨床研究終了から少なくとも1年間は定期的に診察を行い、プロトコル治療の安全性及び有効性に係る情報を収集し、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。臨床研究終了後も有効性・安全性の観点から、治療による効果及び副作用について適当な期間の追跡調査その他必要な措置を行うように努める。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有 (無)
補償が有る場合、その内容	本研究の実施に際し、保険加入等の検討を行ったが、現時点において、本臨床研究における保険の受け入れはできなかった。本研究観察期間中に細胞投与と因果関係がある有害事象が発現した場合には、適切な治療その他の必要な措置を受けることができるように研究責任者及び研究機関が誠意をもって対応する。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	研究者等は、症例登録票及び症例報告書等を当該研究機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それを用いる。研究機関外の者が、被験者を特定できる情報(氏名・住所・電話番号など)は記載しない。
その他	公益財団法人先端医療振興財団 臨床研究情報センターにデータセンターを置く。データセンターが研究機関へ照会する際の被験者の特定は、研究者等が管理する被験者識別コード又はデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法 公的競争資金等を充てる。</p> <p>②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項 同様の手法を用いた臨床研究は山口大学を中心とする複数施設で行われている。今回の研究は、ランダム化比較試験を多施設において計画し、本治療法の有効性と安全性を検討するものである。</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙〇参照」と記載すること。

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

1) プロトコル関係書類

- ①研究の流れを示した図やイラストなど(ボンテ絵)
- ②研究者一覧
- ③同様のヒト幹細胞臨床研究に関する国内外の研究状況
- ④臨床研究の概要をできる限り平易な用語をもちいて記載した要旨

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- ⑤研究計画書
 - 2) 細胞品質関連書類
 - ①ヒト幹細胞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
 - ②製品概要書・製品標準書・原材料(試薬等)の品質保証書類
 - 3) 被験者説明文書・同意書
 - ①インフォームドコンセントにおける説明および同意文書様式(採取時と投与あるいは移植時に別々にお取りください。臨床研究に入るときにも同意書をとりますので3通になると思います)
 - 4) 研究施設基準
 - ①研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況(※参照)
 - ②CPC平面図
 - ③CPC文書(バリテーション基準書、製造管理基準書、品質管理基準書、衛生管理基準書、標準作業手順書順書(SOP)等)
 - 5) 倫理審査委員会関連書類
 - ①委員名簿
 - ②委員会規程
 - ③議事録
 - ④結果通知書
 - その他 (資料内容:)
 - その他 (資料内容:)
- (以下は申請時には削除してください。)

1)④【研究の概要】

本研究は、C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変に対する新しい治療法として、「自己骨髄細胞を用いた治療」を検討するものである。新規抗ウイルス薬の開発やインターフェロン療法の進歩により、以前は根治が困難であった慢性C型肝炎も、一部の症例ではウイルス消失と肝炎の治癒を期待できるようになった。しかし、このような治療が可能となる前に既に肝硬変に至っている症例も多数存在し問題になっている。肝硬変に対する現時点で唯一の根治治療は肝移植であるが、手術侵襲の大きさなどにより適応が限られている。さらに本邦では脳死移植の症例数が極めて少なく、適切な生体ドナーが見つからない場合にはそもそも肝移植を受けることはできない。このような症例に対しては以前から肝庇護療法並びに合併症に対する対症療法が行われてきたが、その効果は限定的である。

これまで実施した非臨床研究で、実験的に肝硬変の状態としたマウスに対して骨髄細胞を静脈から投与したところ、投与された骨髄細胞が肝臓の障害部分に定着し線維化を改善させる物質を産生した結果、肝硬変の状態が改善することが示された。

この結果を踏まえ、平成15年から本研究における主研究施設である山口大学医学部附属病院を中心として、肝硬変を対象とした自己骨髄細胞投与に係る臨床研究が開始され、現在のところ重大な有害事象は確認されておらず、肝機能の改善傾向が認められている。また、本研究と類似する治療法が海外でも検証されており、肝機能の改善が認められているとの報告もある。

ただし、症例数には限りがあり、長期間の効果ならびに有害事象については不明な部分があり、投与された骨髄細胞のうち「どの細胞が」「どのように」肝臓の線維化を改善するかについても現時点で様々な意見があり、研究が進められている。

このような経緯から今回、内科的な治療法で改善が見込めない肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与の有効性及び安全性を自己骨髄細胞投与群、対象群にて比較検討する臨床研究を計画した。

実際の処置に先立って同意説明文書を用いて説明し、十分な理解のうえで同意書に署名を得られた症例を対象とする。自己骨髄細胞投与群における自己骨髄細胞の採取は、過去に実施した方法と同様に、血液内科領域で広く行われている骨髄移植と同様の方法で行う。全身麻酔下に両腸骨より骨髄液を400mL採取し、ボーンマロウコレクションシステムを用いて骨片等の除去等を行う。次に、細胞準備室で血液成分分離装置を用い閉鎖回路内で単核球分離洗浄を行い、得られた単核球細胞分画を24時間以内に末梢静脈より投与する。処置後1週間は原則として入院下で厳重な経過観察を行い、問題がなければ外来での経過観察とする。両群とも半年間にわたり少なくとも1ヶ月毎の経過観察を行う。有効性の判定はChild-Pugh scoreを用いて行う。

1)③ 肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法—国内外の研究状況

【基礎研究】

自己骨髄細胞投与により肝再生がみられることは広く知られているが、その機序については未だ不明な部分が多い。in vitro では骨髄中の間葉系幹細胞が肝細胞様の形態を有する細胞に分化しうるということが判明しているが、実際の生体中ではむしろ肝硬変部に骨髄細胞が定着しMMP-9等の液性因子の分泌を介して線維化を軽減するという考え方が主流である。これまでに報告された基礎研究の概略を以下にまとめる。

Sakaida I, Terai S, Yamamoto N, Aoyama K, Ishikawa T, Nishina H, Okita K.
Transplantation of bone marrow cells reduces CCl4-induced liver fibrosis in mice.
Hepatology. 2004 Dec;40(6):1304-11.

骨髄細胞投与により四塩化炭素誘導により作成した肝硬変が改善したことを示した論文。骨髄細胞からMMP-9等を発現することで線維化が改善した。

Lee KD, Kuo TK, Whang-Peng J, Chung YF, Lin CT, Chou SH, Chen JR, Chen YP, Lee OK.
In vitro hepatic differentiation of human mesenchymal stem cells.
Hepatology. 2004 Dec;40(6):1275-84.

ヒト骨髄由来の間葉系肝細胞を用いた基礎的検討。健常ドナーの骨髄液あるいは臍帯血より単核球分画を分離し継代培養。培養上清中にHepatocyte Growth Factor (HGF)・Oncostatin M(OSM)を加えることにより、肝細胞様の細胞へ分化させることができた。

Ishikawa T, Terai S, Urata Y, Marumoto Y, Aoyama K, Sakaida I, Murata T, Nishina H, Shinoda K, Uchimura S, Hamamoto Y, Okita K.
Fibroblast growth factor 2 facilitates the differentiation of transplanted bone marrow cells into hepatocytes.
Cell Tissue Res. 2006 Feb;323(2):221-31.

マウスGFP/CC14モデルを用いた基礎的検討。CC14投与による肝硬変モデルマウスに対して骨髄細胞投与ならびにFibroblast Growth Factor 2 (FGF-2)投与を行ったところ、骨髄細胞投与単独と比較してFGF-2投与群で肝組織像の改善がより良好であった。

Oertel M, Shafritz DA.

Stem cells, cell transplantation and liver repopulation.

Biochim Biophys Acta. 2008 Feb;1782(2):61-74. Epub 2007 Dec 23.

幹細胞投与による肝再生に関する総説。骨髄間葉系幹細胞が実験室レベルでは肝細胞様細胞に分化しうるということが示されているが生体内での主な肝再生機序は既存細胞との接着・融合による液性因子を介したのものであると考えられていること、肝細胞に分化する細胞分画の特異的なマーカーが知られていないことが記載されている。

Chivu M, Dima SO, Stancu CI, Dobrea C, Uscatescu V, Necula LG, Bleotu C, Tanase C, Albulescu R, Ardeleanu C, Popescu I.

In vitro hepatic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells under differential exposure to liver-specific factors.

Transl Res. 2009 Sep;154(3):122-32. Epub 2009 Jun 24.

ヒト骨髄由来の間葉系肝細胞を用いた基礎的検討。健常ドナーの骨髄液より接着単核細胞分画を分離し継代培養。用いられた細胞は CD105・CD90 陽性かつ CD34・CD45・CD3・CD14 陰性分画であった。培養上清に既知の肝増殖に関わる因子 (HGF, Insulin-Transferrin-Selenium, Dexamethasone, Nicotinamide) を加えることにより、肝細胞類似の細胞 (形態・機能) へと分化させることができた。

Dong XJ, Zhang H, Pan RL, Xiang LX, Shao JZ.

Identification of cytokines involved in hepatic differentiation of mBM-MSCs under liver-injury conditions.

World J Gastroenterol. 2010 Jul 14;16(26):3267-78.

マウス CC14 肝障害モデルにおいて、骨髄中の間葉系幹細胞 (mBM-MSCs) が肝細胞に分化するにあたり、Fibroblast Growth Factor 4 (FGF-4), HGF, OSM の 3 種のサイトカインが重要な役割を果たすことを明らかにした研究。抗体を用いてこれらのサイトカインを除去すると肝細胞への分化が高度に阻害され、サイトカイン補充により回復した。FGF-4 と HGF は肝細胞への分化開始に重要であり、OSM は肝細胞の成熟に重要であることが判明した。

【臨床研究】

骨髄細胞投与の臨床研究として、これまでに少なくとも下記が報告されている。末梢静脈投与、経肝動脈的投与、経門脈的投与が試みられており、いずれにおいても処置後早期から効果がみられている。この治療効果がどのような機序でもたらされるのかについても様々な考察がなされているが、現時点では確立した意見はない。治療効果を得るために必要な細胞分画に関する明確な指標は示されていない。これまでに報告された臨床研究の概略を以下にまとめる。

am Esch II, Knoefel WT, Klein M, Ghodsizad A, Fuerst G, Poll LW, Piechaczek C, Burchardt ER, Feifel N, Stoldt V, Stockschröder M, Stoecklein N, Tustas RY, Eisenberger CF, Peiper M, Häussinger D, Hosch SB.

Portal Application of Autologous CD133+ Bone Marrow Cells to the Liver: A Novel Concept to Support Hepatic Regeneration.

Stem Cells 2005;23:463-470.

肝腫瘍症例 3 例に対して右葉門脈塞栓術に加え経門脈的 CD133 陽性自己骨髄細胞投与を行ったところ、対照群（門脈塞栓術のみ）と比較して左葉外側区容積増加が 2.5 倍となった。本研究において採取した骨髄量は 60~220mL であった。

Terai S, Ishikawa T, Omori K, Aoyama K, Marumoto Y, Urata Y, Yokoyama Y, Uchida K, Yamasaki T, Fujii Y, Okita K, Sakaida I.

Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy.

Stem Cells 2006;24:2292-2298.

全身麻酔下に肝硬変症例 9 例の自己骨髄 400mL を採取し、Cytomate™ (Takara Bio Inc.) を用いて洗浄、末梢静脈より投与したところ、血清 Alb 値、Child-Pugh Score、画像所見（肝容積・腹水量）が改善した。（主研究施設である山口大学による報告）

Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Mohyeddin-Bonab M, Bagheri M, Bashtar M, Ghanaati H, Baharvand H, Ghavamzadeh A, Malekzadeh R.

Phase I Trial of Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis.

Arch Iranian Med 2007;10:459-466.

非代償性肝硬変 4 例の自己骨髄細胞を採取し間葉系幹細胞を培養、末梢静脈より投与した。採取骨髄量は 80-100mL。24 週時点の MELD score および肝容積はそれぞれ 2 例、3 例で改善。健康関連 QOL 尺度 (SF-36) は全例で改善。有害事象なし。

Mohamadnejad M, Namiri M, Bagheri M, Hashemi SM, Ghanaati H, Zare Mehrjardi N, Kazemi Ashtiani S, Malekzadeh R, Baharvand H.

Phase 1 human trial of autologous bone marrow-hematopoietic stem cell transplantation in patients with decompensated cirrhosis.

World J Gastroenterol 2007;13:3359-3363.

上記と同一グループによる報告。非代償性肝硬変 4 例の自己骨髄細胞を採取し間葉系幹細胞を培養、経肝動脈的に投与した。採取骨髄量は 200mL。検査所見は 2 例で改善したが、1 例で肝腎機能障害が出現、他の 1 例は造影剤腎症から肝腎症候群を来し死亡した。このため 6 例を予定していたが 4 例の時点で中止となった。

Pai M, Zacharoulis D, Milicevic MN, Helmy S, Jiao LR, Levicar N, Tait P, Scott M, Marley SB, Jestice K, Glibetic M, Bansi D, Khan SA, Kyriakou D, Rountas C, Thillainayagam A, Nicholls JP, Jensen S, Apperley JF, Gordon MY, Habib NA.

Autologous Infusion of Expanded Mobilized Adult Bone Marrow-Derived CD34+ Cells Into Patients With Alcoholic Liver Cirrhosis.

Am J Gastroenterol 2008;103:1-7

アルコール性肝硬変症例を対象に、G-CSF で誘導した CD34 陽性細胞を体外で増幅し、経肝動脈的に投与した。6 ヶ月断酒できた 9 症例が対象。投与 4, 8, 12 週後のビリルビン値は改善、逸脱酵素値およびアルブミン値も改善。Child-Pugh Score は 7 例、腹水量は 5 例で改善。

Qin AC, Liao CX, Wang Y, Yuan J, Huang YP, Lia XX, Lai YQ, Gong ZY.

Intrahepatic transplantation of in vitro induced autologous bone marrow-derived liver stem cells in patients with posthepatitic cirrhosis.

Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao 2010;30:529-531. (Article in Chinese)

門脈奇静脈シャント解除と脾摘術を行った肝硬変・門脈圧亢進症例 12 例を 2 群に分け、肝動脈より自己骨髄細胞あるいは生理食塩水を投与した。骨髄細胞投与群で術後肝機能は有意に改善した。処置に伴う合併症なし。

Kim JK, Park YN, Kim JS, Park MS, Paik YH, Seok JY, Chung YE, Kim HO, Kim KS, Ahn SH, Kim do Y, Kim MJ, Lee KS, Chon CY, Kim SJ, Terai S, Sakaida I, Han KH.

Autologous bone marrow infusion activates the progenitor cell compartment in patients with advanced liver cirrhosis.

Cell Transplant. 2010;19(10):1237-46.

B 型肝硬変 (Child-Pugh B) の 10 例に対して ABM_i療法を行い、肝機能・Child-Pugh score の有意な改善をみた。治療効果は 12 ヶ月にわたり維持された。経時的な肝生検では、Hepatic Progenitor Cells (HPCs) 分画の活性化が確認された。(山口大学と延世大学の共同研究：今回の我々の研究と同様の手法)

Saito T, Okumoto K, Haga H, Nishise Y, Ishii R, Sato C, Watanabe H, Okada A, Ikeda M, Togashi H, Ishikawa T, Terai S, Sakaida I, Kawata S.

Potential Therapeutic Application of Intravenous Autologous Bone Marrow Infusion in Patients with Alcoholic Liver Cirrhosis.

Stem Cells Dev 2011;20:1503-10.

5例のアルコール性肝硬変に対して ABMi療法を行い、Child-Pugh score の有意な改善を認め、ABMi療法 of アルコール性肝硬変症に対する有用性を明らかにした。

(山口大学と山形大学の共同研究：同様の手法)

Peng L, Xie DY, Lin BL, Liu J, Zhu HP, Xie C, Zheng YB, Gao ZL.

Autologous bone mesenchymal stem cell transplantation in liver failure patients caused by hepatitis B: Short-term and long-term outcomes.

Hepatology 2011;54:820-828.

527人のHBVに起因した肝不全患者をリクルートし、53人の120mLの骨髓液を肝動脈から投与する群と、105人の投与しない群にわけた。解析の結果、投与により副作用はなかった。早期(2-3週)観察群と192週観察した群に分けた。その結果、早期には肝機能の改善を確認した。また長期観察では、骨髓細胞投与により肝細胞癌の発生率の変化なく、生存率の改善の可能性が示唆された。

患者さんへ

「C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に 対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と 安全性に関する研究」 への参加のお願い

- はじめに、担当医師が説明しますので、その後この説明文書をよくお読みください。

この文書は、当院で実施している「C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究」という臨床研究について説明したものです。担当医師からこの臨床研究の説明をお聞きになり、研究の内容を十分理解して頂いた上で、この臨床研究に参加されるかどうかをあなたの自由意思で決めてください。この臨床研究に参加してもよいと考えられた場合には、「同意書」にご署名いただきますようお願い致します。

たとえ参加されなくても、今後の治療において不利益になることはありません。

さらに、この臨床研究への参加に同意した後でも、臨床研究が開始されてからでも、あなたが希望されれば、いつでも自由に参加を辞退することができます。辞退した場合でも、あなたには他の最善の治療が行われますので、治療上の不利益を被ることはありません。

1. はじめに

この説明文書は、C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者さんに対して、自己骨髄細胞投与を行うことの有効性と安全性を検討する臨床研究の参加についての説明文書です。この文書はあなたが上記の臨床研究に参加するかどうかを決める際に担当医師の説明をより理解しやすくするためのものです。

説明の中には少し難しい部分もありますので、よくお読みになり、わからない点や不安な点がある場合、さらに詳しい説明が必要な場合は遠慮なくお尋ねください。

なお本研究は、山形大学医学部附属病院（以下、当院という。）を含めた多施設での研究で、研究の実施に先立ち、国の定める指針（ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針）や先進医療制度に係る通知等に基づいて、当院倫理委員会（臨床研究の実施を決定する委員会）、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会、先進医療会議等において臨床研究実施計画書、参加される方々への説明文書および同意書の内容と研究実施の適否に関して、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から審査を受け、承認を得ております。

2. 研究実施グループについて

本臨床研究は、多施設共同でC型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者さんに対して、自己骨髄細胞投与の有効性と安全性を検討する臨床研究を行っており、現在、当院を含め全国の3つ病院が参加しています（山口大学医学部附属病院 消化器病態内科学（主研究機関）、当院、国立国際医療研究センター）。今後、参加する病院が追加される可能性もあります。またデータをとりまとめる機関として先端医療振興財団臨床情報研究センターが参加しています。

私たちは、患者さんに対し最新の治療を提供するとともに、さらに効果の優れた治療法の開発を試みています。新しい治療法を開発するために行われるのが「臨床研究」です。患者さんに参加していただいて治療法の有効性や安全性を調べる臨床研究により新たな治療法を確立することは医師の使命であり、患者さんのご協力により成し遂げることができるものです。

3. 臨床研究について

医療技術は、病気を治したり、症状を軽くしたりするという好ましい作用（治療効果）をもつ一方、好ましくない作用（有害事象・副作用）が現れる場合もあります。医療技術には治療効果に優れ、副作用の少ないことが望まれます。

新しい技術が患者さんの治療に使われるようになるまでに、まず、動物を用いた好ましい作用、好ましくない作用等の研究や、技術の完成度に関する研究が行われ、これを非臨床試験（または前臨床試験）といいます。その後、病気や症状に対して“どれだけ効くか”という「有効性」と、有害事象・副作用がどれくらい現れるか”という「安全性」について患者さんの協力により行う研究を「臨床研究」といいます。

さらに、この臨床研究の計画の内容は、国の定める指針（ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針）等に基づいて、参加される方の人権や安全の保護および科学性等において問題がないかどうか、実施する医療機関の倫理委員会及び厚生労働省で十分に検討された上で承認を受け、さらに実施医療機関の長からの許可を得た後に開始されます。今回参加をお願いする臨床研究は、実際の診療に携わる医師が医学的必要性・重要性に鑑みて、立案・計画して行うものです。製薬会社などが行う新薬の安全性・有用性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床研究、いわゆる「治験」ではありません。

4. この臨床研究の必要性

4.1 C型肝硬変について

肝臓は体内最大の臓器で、糖分、たんぱく質、脂肪、ビタミンなど栄養分の生成、貯蔵、加工を行い、薬物や毒物などの有害物質の分解、解毒、更には物質の運搬や血液の浸透圧の調整など多様な機能を有しています。

ウイルス性肝炎など様々な原因により肝臓の炎症が持続すると、肝細胞は破壊と再生を繰り返す、線維化の進行により次第に肝臓の機能が低下していきます。肝臓はもともと余力の大きい臓器であるため、ある程度までは残った正常組織により肝臓の機能が維持されますが、線維化が進行すると肝硬変の状態となり、機能低下が進行していきます。この臨床研究では、C型肝炎ウイルスが原因で肝硬変になった患者さんを対象としています。

肝硬変の初期の頃には症状がみられない場合がありますが、これは「代償能」という肝臓の一部に障害が起こっても残りの部分がそれを補う機能があ

るためです。この段階を代償期といいます。しかし、その機能にも限界があり肝硬変の病状の進行とともに全身倦怠感や疲れやすい、食欲がないなどの症状が現れ、さらに進行すると肝機能の低下による黄疸や腹水、脳症などの様々な他覚症状が現れます。この段階を非代償期といいます。

4.2 これまでの治療法

肝硬変は一度発症すると元に戻すことはできないといわれています。大きな症状が認められていない代償期の肝硬変に対してはインターフェロンを用いた抗ウイルス療法が実施されますが、非代償期へ推移した後は、肝臓の炎症を抑える肝庇護剤^{かんひごさい}や、腹水や脳症を改善するアミノ酸製剤等の使用を含む症状を緩和する治療へ移行します。

また、現時点での肝臓の機能を回復させる唯一の治療法として肝移植（生体・脳死）がありますが、肝移植には大きな手術侵襲や免疫抑制の問題に加えて、適切なドナーが存在しない場合も多く、症例数が限られているのが現状です。

4.3 新しい治療法

C型肝硬変に対する新しい治療法として、「自己骨髄細胞を用いた治療」を検討しています。これまで実施した非臨床研究で、実験的に肝硬変の状態としたマウスに対して他のマウスの骨髄細胞を静脈から投与したところ、投与された骨髄細胞が肝臓の障害部分に定着し線維化を改善させる物質を産生した結果、肝硬変の状態が改善することが示されました。

この結果を踏まえ、本臨床研究の参加施設である山口大学医学部附属病院等において平成 15 年から肝硬変の患者さんを対象とした自己骨髄細胞投与に係る臨床研究が開始されました。現時点で国内において 29 例（山口大学 19 例、山形大学 6 例、国立国際医療研究センター 4 例、国外（韓国）において 20 例（延世大学、ソウル）の患者さんに実際に自己骨髄細胞投与を実施していますが、現在のところ重大な有害事象は確認されておらず、山口大学で実施した 9 例、山形大学で実施した 5 例、延世大学で実施した 10 例に関しては、それぞれ論文報告がなされており、肝機能の改善傾向が認められています。また類似する治療法が海外でも検証されており、肝機能のある程度の改善が認められているとの報告もありますが、長期間、生命予後について観察した報告はありません。

ただし、この自己骨髄細胞投与は保険適応を得る段階には至っておりません。症例数には限りがあり、長期間の効果ならびに有害事象については不明な部分があります。投与された骨髄細胞のうち「どの細胞が」「どのように」肝臓の線維化を改善するかについても現時点で様々な意見があり、いまだ研究が進められている段階です。

しかし、現在のところ肝移植を除き、内科的な治療法で改善が見込めない肝硬変に対する根本的な治療法がないことから、この自己骨髄細胞投与の有効性および安全性を科学的に検討するために、この臨床研究を計画しました。

5. この臨床研究の目的

この臨床研究では、対象となる患者さんに C 型肝硬変の症状を緩和する治療を中心とした「標準的治療」のみ、あるいはそれに加えて実施する「細胞投与」のいずれかを受けていただき、「細胞投与」の有効性と安全性を調べます。

6. この臨床研究の方法

6.1 対象となる患者さん

以下(1)から(5)の全てにあてはまる方が対象となります。

- (1) C 型肝硬変
- (2) 90 日以上の期間で肝硬変の重症度基準が規定以上であることが確認されている
- (3) 内科的治療で改善が困難である
- (4) 20 歳以上 75 歳以下
- (5) 本人から文書による同意が得られている

ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象とはなりません。これ以外にも、担当医師が参加できないと判断することがあります。

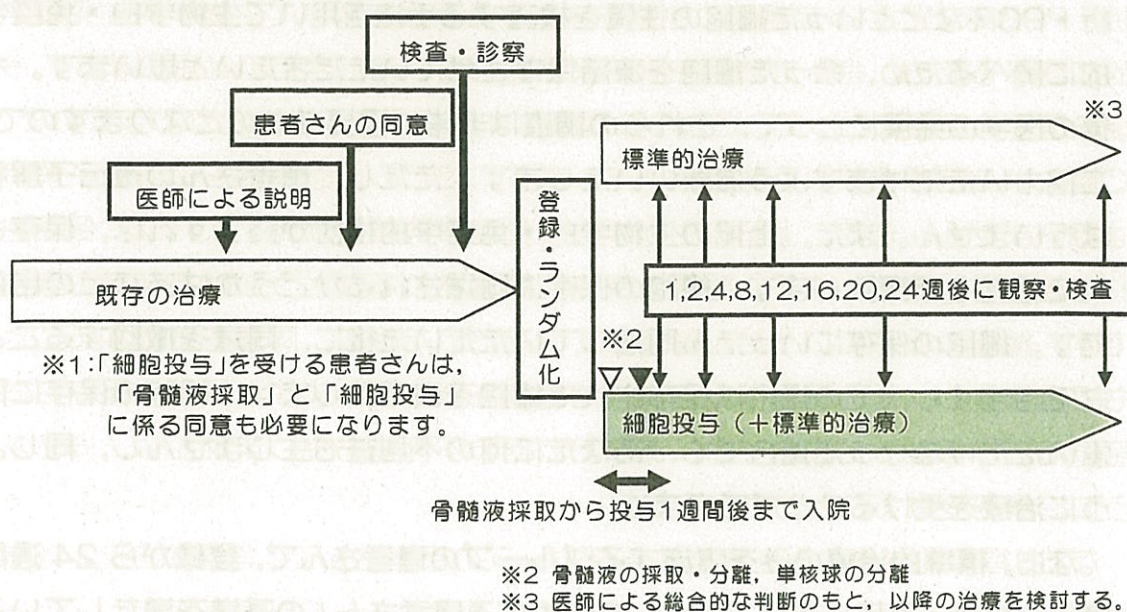
- (1) C 型肝炎ウイルス以外の原因（不明を含む）による肝硬変
- (2) がん（血液がん・固形がん）と診断された、または過去に診断された
- (3) 破裂の危険性がある食道・胃静脈瘤を有している
- (4) 基準以上のクレアチニン値を示す腎機能障害を有している
- (5) ヘモグロビン値又は血小板数又はプロトロンビン活性値の基準を満たさない

- (6) 全身状態が不良である
- (7) 輸血の同意が得られない
- (8) B 型肝炎，ヒト免疫不全ウイルス感染症，成人 T 細胞白血病，パルボウイルス B19 感染症が否定できない
- (9) 妊娠している
- (10) 全身麻酔の実施が困難である
- (11) CT 検査の造影剤に対してアレルギーがある

6.2 治療方法

この臨床研究で計画された治療（以下『プロトコル治療』と呼びます）のうち、あなたが「標準的治療」のみ、あるいはそれに加えて実施する「細胞投与」のいずれを受けるかは、あらかじめ定められたルールに従って、第三者が決定します。このような方法をランダム化といいます。ランダム化によりそれぞれの治療を受ける患者さんのグループの特徴が似たようになり、治療の違いによる効果や安全性を正確に評価できます。なお、ランダム化では、どちらのグループに入るかについて患者さんの希望には添えません。この臨床試験ではそれぞれの治療をうける確率は2分の1です。

一般的に、ある治療の有効性と安全性を調べるには、別の治療と比較する必要があります。調べたい治療のみの臨床研究を行った場合、効果が認められたとしても、その効果が治療によるものなのかどうかを判別することができません。そこでこの臨床研究では、「細胞投与」の効果や副作用を確認するために、「標準的治療」のみと比較します。



6.2.1 標準的治療

C 型肝硬変の症状を緩和する^{かんひこさい}肝庇護剤やアミノ酸製剤を中心とした標準的な治療を実施します。なお、これらのお薬の使用法および使用量は、あなたの状態に合わせて、医師により判断されます。

6.2.2 細胞投与

標準的治療に加え、以下の過程からなる細胞投与を実施します。

◆骨髄液の採取／単核球細胞を分離する処置

自己骨髄細胞投与療法に用いる細胞の採取は、世界中で広く行われている骨髄移植の場合と同様に行います。全身麻酔ののち、手術室で両側の腸骨（臀部の骨）から治療に必要な量の骨髄液（約 400mL）を採取し、この目的に広く使用されている専用の器材を用いて骨のかけら等の除去を行います。その後血球分離装置を用いて今回の治療に必要な細胞成分である単核球を分離精製します。

◆単核球細胞を投与する処置

分離精製した単核球細胞を、静脈から点滴で投与します。

また、採取される約 400mL の骨髄液に含まれる細胞数は個人によって異なりますが、目標とする細胞数よりも多くの細胞が採取され、患者さんから同意をいただけた場合には、後日に細胞の機能と治療効果との関連を FACS 解析・PCR などといった細胞の性質を検査する手法を用いて生物学的・免疫学的に調べるため、余った細胞を凍結保存させていただきたいと思います。今後の医学の発展にとって、これらの調査は非常に重要なものとなりますので、ご協力いただけますようお願いいたします。ただし、患者さんの遺伝子解析は行いません。また、上記の生物学的・免疫学的検討が終了すれば、保存された細胞を破棄致します。細胞の保存に同意されるかどうかはあなたの自由です。細胞の保存にいったん同意いただいた後に、同意を撤回することもできますし、その場合は保存された細胞を破棄致します。細胞の保存に同意いただけなかった場合でも、あなたに何の不利益も生じませんし、同じように治療を受けることができます。

なお、標準的治療のみを実施するグループの患者さんで、登録から 24 週間後等の検査・評価において「4.1 対象となる患者さん」の基準を満たしている

説明文書

場合には、経過中の状況も踏まえて、同意の後に担当医師が細胞投与の可否を判断します。その結果、細胞投与が実施された場合には、「細胞投与」グループと同一のスケジュールで観察・評価します。

6.3 臨床研究のスケジュール

はじめに、この臨床研究の対象者としてふさわしいか否かを判断する検査を行います。あてはまると判断された場合には、プロトコル治療の開始が可能となります。

予定参加期間は、同意をいただいた日から登録後 24 週間となります。

「細胞投与」において、骨髄液の採取、単核球の分離及び投与から 1 週間の入院を予定しています。なお、この入院期間は患者さんの状態に合わせて担当医師が判断します。その後の通院は登録後 24 週まで最低 7 回を予定します。

診察・検査項目およびスケジュールは、以下のとおりです。なお、医師の判断により、これらの項目以外の検査を実施する場合があります。

また、検査内容の詳細は、担当医師までお問合せください。

	登録	細胞投与 ^{※6}	1 週	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週 / 中止
診察・問診 ^{※1}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液検査 ^{※2}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
画像検査① ^{※3}	○									○
画像検査② ^{※4}	○		○	○	○	○	○	○	○	○
肝硬変の評価 ^{※5}	○		○	○	○	○	○	○	○	○

※1：性別、生年月、身長・体重、治療歴、合併症・既往歴、全身所見、体温、血圧、脈拍等

※2：赤血球、白血球、血小板及び肝臓や腎臓の機能等、血液型やがん検査に関連する項目、なお一部血清を同意いただいた場合に保存します。

※3：心電図、胸部レントゲン撮影、上部消化管内視鏡

※4：腹部 CT、腹部超音波、肝生検（可能な患者さんのみ実施）

※5：身体計測（アンケートを含む）、肝硬変の総合的評価

※6：「細胞投与」のグループのみ。投与後 1, 3 日時において、診察と血液検査を実施します。

6.4 併用治療

現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、使用しているお薬をお知らせください。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせ下さい。これらは臨床研究を安全に行うために大切なことです。また、あなたが他の病院に通院されている場合は、この臨床研究に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了解ください。

なお、あなたに好ましくない症状が現れたときにはその治療を優先し、その際に使用するお薬や治療は制限されません。

(1) 併用禁止薬・禁止療法

以下のお薬及び治療は、この臨床研究の評価に影響しますので、この臨床研究に参加されている間は使用や実施はしません。

- 他の臨床試験薬／治験薬の使用
- この臨床研究で規定しない細胞治療法

(2) 併用制限薬

以下のお薬は、医師の指導により手術前後の使用が制限されます。

- 抗血小板薬及び抗凝固薬

7. 研究への参加予定期間

登録期間は、倫理委員会や厚生労働省での必要な手続きを経た後から 2 年間の予定です。また、研究期間は、倫理委員会や厚生労働省での必要な手続きを経た後から 3 年間の予定です。この期間に、細胞投与群 17 名、標準的治療群 17 名、合計 34 名の患者さんに参加していただく予定です。

8. 予想される効果と有害事象

8.1 予想される効果

投与された細胞の一部が肝臓に定着し、局所で肝臓の線維化を改善させる物質を産生する結果、線維化部位が減少し、肝機能が改善することを予想しています。

8.2 予想される有害事象

あらゆる好ましくない医療上の出来事(有害事象と呼びます)に関しても、担当医師は注意深く観察いたします。さらに、担当医師は、有害事象に対す

説明文書

る一般的な治療法を行い、必要があれば臨床研究を中止することもあります。

この臨床研究に関連して発生する可能性のある有害事象は以下の通りです。なお、これらの有害事象は一部であり、異なる有害事象が発現する可能性がありますので、詳細については医師にお問合せください。

【麻酔に伴う危険】

- 麻酔に伴う肝機能の悪化，薬剤アレルギー，肺炎，脳梗塞，心筋梗塞，脳出血，悪性高熱症 など
- 気管内挿管にともなう前歯損傷，尿道カテーテル留置に伴う尿道損傷 など

【骨髄液採取に伴う危険】

- 骨髄液採取に伴う疼痛，出血，感染，肺脂肪塞栓症，血栓症，貧血 など
 - 穿刺部よりの出血，穿刺針による他臓器の損傷 など
- ※骨髄液採取時に出血があった場合には医師の判断により輸血が行われる可能性がありますので，輸血に関する同意をいただく必要があります。

【細胞投与に伴う危険】

- 細胞投与に伴う注射部位の疼痛，発熱 など。また，現在までの報告において，重篤な有害事象の報告はありませんが，細胞投与に伴う未知の有害事象が発生する可能性はあります。

9. 他の治療法

肝臓の炎症を抑える^{かんひごさい}肝庇護剤や，腹水や脳症を改善するアミノ酸製剤等の使用を含む症状を緩和する治療があります。これらは，この臨床研究に参加中でも医師の判断の下，継続使用が可能です。

現時点での内科的な治療法で改善が見込めない肝硬変の根本的な治療は肝移植（生体・脳死）のみですが，大きな手術侵襲や免疫抑制の問題に加えて，適切なドナーが存在しない場合も多く，症例数が限られているのが現状です。

10. 個人情報保護

医師・看護師・薬剤師を含む全ての病院スタッフには、通常の診療に加え、この臨床研究において知りえたことに関して秘密を守る義務があります。また、この臨床研究が正しく行われているかどうかを確認するために、倫理委員会の委員、厚生労働省の担当者、本研究の業務の一部を外部に委託し、研究の品質を管理する業務の担当者などがあなたの診療録を見ることがありますが、これらの人達にも業務上知りえたことに関して秘密を守る義務があります。

当院の診療録は電子化されており、各種検査結果の参照には ID とパスワードが必要であるほか、誰がいつ診療録を参照したかの記録が残されるようになっています。文書記録はオートロックが備えられた部屋の中に設置された鍵のかかる棚に、電子的な記録はパスワードで保護されインターネットに接続されない専用のコンピュータ内に保存され、研究関係者以外は参照できないようになっています。

この臨床研究で得られた情報（検査データ、検査画像を含む）を取りまとめるために、当院以外の機関（先端医療振興財団臨床情報研究センター）にあなたの情報を提供します。その際には、あなたを特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しません。

また、この研究から得られた結果は学会や医学論文等の形で公表される予定ですが、その際には個人を特定できるような情報は一切公開されず、研究参加者のプライバシーは守られます。なお、あなたが本研究に一旦参加された後、後日同意を撤回された場合や研究が中止された場合でも、その時点までのデータは本法の安全性評価の目的で使用させていただきます。

このように個人情報は厳重に管理されていますので、この臨床研究に参加することにより、あなたやあなたのご家族の個人情報が第三者に漏れる心配はありません。ご不明の点がありましたら担当医まで遠慮なくご質問下さい。

11. 研究期間・終了後の試料・資料等の取扱い方針

目標の細胞数より多くの細胞が採取できた場合、効果の有無に関連して細胞の生物学的および免疫学的検討を行うために、投与後に余った細胞を凍結保存します。研究のあと、生物学的・免疫学的検討が終了すれば、保存細胞を破棄します。また、患者さんからの同意取得後に保存細胞の破棄を求められた場合にも細胞を破棄します。この臨床研究の記録は、最終研究報告書作成から 10 年間保存し、その後機密文書として廃棄されます。

なお、本臨床研究で得られたデータ及び検体を今後、肝機能の改善に関与する新

たなマーカーが発見された場合の研究や、新しい治療法の確立に関する研究等に、倫理委員会での承認を得たのちに二次利用する可能性があります。その場合もあなたを識別できるような情報が漏れることはありません。

12. 臨床研究終了後の追跡調査の方法について

本臨床研究終了から少なくとも一年間は定期的に診察を行い、自己骨髄細胞投与の安全性及び有効性にかかる情報を収集し、追跡調査のデータとして保管します。

13. 臨床研究終了後の治療について

本研究が終了した後の治療は、その時点で患者さんご自身とも相談しながら一番良いと思われる肝硬変に対する治療を行います。

なお、標準的治療のみを実施するグループの患者さんで、登録から 24 週間後等の検査・評価において「4.1 対象となる患者さん」の基準を満たしている場合には、経過中の状況も踏まえて、同意の後に担当医師が細胞投与の可否を判断します。その結果、実施可能となった場合には、先進医療ではなく臨床研究として細胞投与を実施し、「細胞投与」グループと同一のスケジュールで観察・評価します。「細胞投与」にかかる費用は研究費で負担します。

14. 臨床研究の費用

臨床研究参加にあたって必要となる交通費や食費などについて支給はありません。標準治療の実施については、通常健康保険の適用内で行われる通常の診療の範囲内で行われますので、使用される薬剤、検査は参加される方の健康保険が適用されることになり、通常通りの一部自己負担になります。

また、自己骨髄細胞を用いた治療については、先進医療の規定に従って健康保険が適用される医療費に加えて、自己骨髄細胞投与に係る費用（約 90 万円）がかかりますが、当研究実施グループの研究資金により支払われますので、患者さんご自身が負担することはありません。それ以外に、差額ベッド代等をご負担いただくことがあります。

また、臨床研究への参加が中止となった場合（「19 プロトコル治療の中止について」を参照してください）、以降の費用については通常健康保険診療となります。

15. 健康被害が生じた場合

この臨床研究は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され慎重に行われますが、もし、臨床研究の期間中あるいは終了時に、患者さんに副作用などの健康被害が生じた場合には速やかに担当医師にご連絡ください。担当医師が適切な診療と治療を行います。

本臨床試験に関しては保険の設定ができず、また、これらの治療について、金銭的な補償のしくみはなく、患者さんの健康保険等を用いて治療を行うこととなりますので、患者さんご自身に自己負担が生じます。

16. この臨床研究への参加意思に影響を与える情報の伝達

臨床研究の参加期間中に、プロトコル治療に関して、患者さんの研究参加への意思に影響を与える可能性のある情報等、新たな情報が得られたときには、速やかに担当医師からお知らせします。その際、研究参加を継続するかどうかについてお考えいただき、辞退することもできます。

17. 知的財産権の帰属先

将来、研究から大きな成果が得られ知的財産権が生じる可能性もありますが、その権利は、当研究グループに帰属します。

18. 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

この研究は、厚生労働省の科学研究費などの公的研究資金と当研究グループの研究費などを用いて実施するものです。しかし、この試験の実施や報告の際に、金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のために専門的な判断を曲げるようなことは一切ありません。

19. プロトコル治療の中止について

あなたがこの臨床試験の参加に同意し、治療が開始された後で担当医師からあなたにプロトコル治療の中止をお願いすることがあります。中止理由には大きく分けて、患者さん個人の状態に関するものとこの臨床試験全体に関するものがあります。なお、あなたが途中で試験を中止することになった場合には、その後、最善の治療を行います。なお、中止（同意の撤回を除く）

した場合、その後の経過観察については継続して行います。

【患者さん個人の状態に関する中止理由】

- (1) あなたが同意を撤回した場合
- (2) あなたに好ましくない症状が現れプロトコル治療の継続が困難な場合
- (3) 対象となる患者さんでないことが判明した場合
- (4) 転院等の理由により、あなたの追跡調査が継続できない場合
- (5) その他、試験担当医師が継続不能と判断した場合

【試験全体に関する中止理由】

- (1) 試験治療の安全性に問題があると判断した場合

20. 自由意思による参加について

この研究に参加について、あなたの自由な意思で決めることができます。信頼している人に相談されるなど、よくお考えの上、ご自分の意思で決めてください。

たとえ研究への参加をお断りになっても、その後の診療において何ら不利益を受けることはありません。保険診療内でのあなたにとって一番良いと思われる治療を行います。

21. 同意の撤回について

いったんこの臨床研究への参加に同意された後でも、いつでも同意を撤回することができます。万一同意を撤回されても、不利な扱いを受けることはありません。

22. 研究期間中あなたに守っていただきたい事項

この臨床研究に参加することに同意された場合、次の事項を守ってください。なお、守って頂けない場合は、担当医師から研究治療の中止をお願いする場合があります。

- できるだけ予定されているスケジュールを守って来院してください。来院できない場合には、すみやかに担当医師にお伝え下さい。
- 他の病気などで担当医師以外の治療を受けている場合、そのことを必ず担当医師に伝えて下さい。また、他の医師に処方された薬や、薬局等で購入した薬を服用されている場合もお知らせ下さい。
- 研究期間中、風邪などで他の医師にかかる場合、できるだけ事前に担当医師にご相談下さい。
- 妊娠中の方は、この臨床研究に参加できません。また、この臨床研究に参加している間は、妊娠しないように注意して下さい。
- 各種検査・処置を受けていただく際には指示を守ってください。

23. 研究結果の取扱い

この臨床研究結果を個々の患者さんにお知らせすることはありませんが、担当医師に申し出ていただければお知らせいたします。

この臨床研究の結果により何らかの新たな知見が得られることがあります。その際に生じる特許、その他知的財産に関する権利（特許権）は、提供されたデータに対してではなく、研究者達が研究やその成果の応用を行うことによって生まれた新しいアイデアに対するものです。したがって、特許権の発生により経済的利益が生じても、あなたはその権利を主張できません。この臨床研究の結果によって生じる特許、その他知的財産に関する権利は、この臨床研究に参加した医療機関または研究担当医師に帰属します。

24. 研究成果の公表

研究成果が学術目的のために公表されることがありますが、その場合もあなたの個人情報の秘密は厳重に守られ、第三者には絶対にわからないように配慮されます。データの公表についてもあなたの同意が必要ですが、この同意書によって、あなたの同意が得られたこととなります。

25. 研究計画書の開示について

この研究の実施計画書の閲覧を希望される方は遠慮なくお申し出ください。

26. 研究成果の開示について

この研究において得られた結果について、ご希望があれば開示いたします。

27. 連絡先・相談窓口

この臨床研究について、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または相談窓口にご連絡ください。

医療機関

国立大学法人 山形大学医学部附属病院

所在地：山形市飯田西 2-2-2

電話：023-633-1122

研究責任者

所属：山形大学医学部 消化器内科（第二内科）

役職：教授

氏名：上野 義之

電話：023-628-5307

分担医師

所属：山形大学医学部 消化器内科（第二内科）

役職：准教授

氏名：齋藤 貴史

電話：023-628-5309

夜間休日緊急連絡先

国立大学法人 山形大学医学部附属病院

所在地：山形市飯田西 2-2-2

電話：023-633-1122

主研究機関ならびに総括責任者

国立大学法人 山口大学医学部附属病院 消化器病態内科学

所在地：山口県宇部市南小串 1-1-1

電話：0836-22-2243

説明文書

以上、この臨床研究の内容について説明させていただきました。ご理解、納得していただいた上で、この臨床研究に参加していただける場合には、次の同意文書にご署名をお願いいたします。

国立大学法人
山形大学医学部附属病院
病院長 殿

臨床研究参加に関する同意書

臨床研究課題名：「C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究」

私は以下項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床研究の内容を理解しましたので、臨床研究に参加することに同意します。

ただし、研究参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

1 はじめに	15 健康被害が生じた場合
2 研究実施グループについて	16 この臨床研究への参加意思に影響を与える情報の伝達
3 臨床研究について	17 知的財産権の帰属先
4 この臨床研究の必要性	18 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
5 この臨床研究の目的	19 プロトコル治療の中止について
6 この臨床研究の方法	20 自由意思による参加について
7 研究への参加予定	21 同意の撤回について
8 この期間に、細胞投与群 17 名、標準的治療群 17 名、合計 34 名の患者さんに参加していたと予定です。	22 研究期間中あなたに守っていただきたい事項
予想される効果と有害事象	23 研究結果の取扱い
9 他の治療法	24 研究成果の公表
10 個人情報の保護	25 研究計画書の開示について
11 研究期間・終了後の試料・資料等の取扱い方針	26 研究成果の開示について
12 臨床研究終了後の追跡調査の方法について	27 連絡先・相談窓口
13 臨床研究終了後の治療について	
14 臨床研究の費用	

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 / 本人署名： _____

説明文書を受け取りました

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

担当医師： _____ 科(部) 署名： _____

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

協力者： _____ 科(部) 署名： _____

同意書

同意に関する必要事項を記入後、患者さんに説明文書と共に同意書（写）をお渡しする。
同意書（正）を当院保管用とする。

国立大学法人
山形大学医学部附属病院
病院長 殿

骨髓液採取に関する同意書

臨床研究課題名： 「C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髓細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究」

私は以下項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床研究の内容を理解しましたので、臨床研究に参加し、骨髓液を採取することに同意します。ただし、研究参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

1 はじめに	15 健康被害が生じた場合
2 研究実施グループについて	16 この臨床研究への参加意思に影響を与える情報の伝達
3 臨床研究について	17 知的財産権の帰属先
4 この臨床研究の必要性	18 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
5 この臨床研究の目的	19 プロトコル治療の中止について
6 この臨床研究の方法	20 自由意思による参加について
7 研究への参加予定	21 同意の撤回について
8 この期間に、細胞投与群 17 名、標準的治療群 17 名、合計 34 名の患者さんに参加していたと大きく予定です。	22 研究期間中あなたに守っていただきたい事項
予想される効果と有害事象	23 研究結果の取扱い
	24 研究成果の公表
	25 研究計画書の開示について
	26 研究成果の開示について
	27 連絡先・相談窓口
	9 他の治療法
	10 個人情報の保護
	11 研究期間・終了後の試料・資料等の取扱い方針
12 臨床研究終了後の追跡調査の方法について	
13 臨床研究終了後の治療について	
14 臨床研究の費用	

また、採取された細胞が余った場合、細胞を生物学的・免疫学的検索のため凍結保存することに 同意します。 / 同意しません。

血液検査の際に、血清を保存用に余分に採血し、新たなマーカー等の解析に利用等するため凍結保存することに 同意します。 / 同意しません。

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 / 本人署名： _____
 説明文書を受け取りました

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

担当医師： _____ 科(部) 署名： _____

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

協力者： _____ 科(部) 署名： _____

同意書

同意に関する必要事項を記入後、患者さんに説明文書と共に同意書（写）をお渡しする。
同意書（正）を当院保管用とする。

同意書

国立大学法人
山形大学医学部附属病院
病院長 殿

骨髓液投与に関する同意書

臨床研究課題名： 「C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髓細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究」

私は以下項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床研究の内容を理解しましたので、臨床研究に参加し、骨髓液から分離精製した単核球の投与を受けることに同意します。

ただし、研究参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

1 はじめに	15 健康被害が生じた場合
2 研究実施グループについて	16 この臨床研究への参加意思に影響を与える情報の伝達
3 臨床研究について	17 知的財産権の帰属先
4 この臨床研究の必要性	18 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
5 この臨床研究の目的	19 プロトコル治療の中止について
6 この臨床研究の方法	20 自由意思による参加について
7 研究への参加予定	21 同意の撤回について
8 この期間に、細胞投与群 17 名、標準的治療群 17 名、合計 34 名の患者さんに参加していただく予定です。	22 研究期間中あなたに守っていただきたい事項
予想される効果と有害事象	23 研究結果の取扱い
9 他の治療法	24 研究成果の公表
10 個人情報の保護	25 研究計画書の開示について
11 研究期間・終了後の試料・資料等の取扱い方針	26 研究成果の開示について
12 臨床研究終了後の追跡調査の方法について	27 連絡先・相談窓口
13 臨床研究終了後の治療について	
14 臨床研究の費用	

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 / 本人署名： _____

説明文書を受け取りました

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

担当医師： _____ 科(部) 署名： _____

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

協力者： _____ 科(部) 署名： _____

同意書

同意に関する必要事項を記入後、患者さんに説明文書と共に同意書（写）をお渡しする。
同意書（正）を当院保管用とする。

同意撤回書

国立大学法人
山形大学医学部附属病院
病院長 殿

同意撤回書

臨床研究課題名： 「C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究」

私は上記研究への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日：

本人署名：

_____年 _____月 _____日 _____

研究責任医師または分担医師確認日：

確認者署名：

_____年 _____月 _____日 _____

