

ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

【意見書・概要・申請書・計画書】

○ 東海大学

JOKER（重症虚血性心不全に対する自家心臓幹細胞治療）試験

P. 1

○ 榊原記念病院

JOKER（重症虚血性心不全に対する自家心臓幹細胞治療）試験

P. 19

平成 26 年 4 月 9 日

東海大学創造科学技術研究機構医学部門から申請のあった
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

東海大学創造科学技術研究機構医学部門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. JOKER（重症虚血性心不全に対する自家心臓幹細胞治療）試験

申請者：東海大学医学部長

創造科学技術研究機構医学部門長 今井 裕

申請日：平成 24 年 8 月 28 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	JOKER（重症虚血性心不全に対する自家心臓幹細胞治療）試験
新規申請年月日	平成 24 年 8 月 28 日
実施施設及び 研究責任者	東海大学 細田 徹
対象疾患	重症慢性虚血性心不全
ヒト幹細胞の種類	c-kit陽性ヒト心臓幹細胞
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 6 症例 （被験者群 症例 対照群 症例）
治療研究の概要	待機的に冠動脈バイパス手術を行う症例より、切離される右心耳を利用し心臓幹細胞を単離する。バイパス手術後も左心室駆出率が十分に回復しない症例にカテーテルを用いて幹細胞を投与する。安全性と心不全に対する影響を確認する。当施設では、細胞培養を担当する。
その他（外国での状況等）	冠動脈内注入法による陳旧性心筋梗塞に対する心臓幹細胞の移植には、研究責任者が関与しているSCIPPIO試験のほかに、CADUCEUS試験があり、平成21年から開始され、それぞれ安全性と有効性が報告されている。
新規性	c-kit陽性ヒト心臓幹細胞を国内で初めて臨床応用するところ。

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 (○) と主な変更内容 (●)

0) 審査回数

4回 (平成24年9月、平成25年9月、平成26年1月、平成26年3月)

1) 第1回審議

開催日：平成24年9月19日

第22回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

細胞調整工程について

- 標準操作手順書以外に指図書、記録書も必要です。
- 無菌試験やエンドトキシン試験の方法を説明してください。それ以外の試験 (マイコプラズマ試験) についても説明してください。
- 最終細胞調整物における評価データや輸送時の管理についても示してください。
- 必要な書類が提出され、試験方法、評価データ、輸送時の管理についても示された。

2) 第2回審議

開催日：平成25年9月25日

第29回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

細胞調整工程について

- 前回の指摘事項に対して、より詳細な報告が求められた。
- これに対して、あらためて回答が得られた。

3) 第3回審議

開催日：平成26年1月30日

第31回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

臨床研究の目的や期間に関する審議のため、榊原記念病院の審議概要に記載

4) 第4回審議

開催日：平成26年3月24日

第32回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

①c-kit 陽性ヒト心臓幹細胞の分離について

- c-kit 陽性ヒト心臓幹細胞を分離する際の手順を明示してください。

- 詳細な手順を示した回答を得た。

②細胞培養室について

- 交叉汚染を防ぐように室圧を設定してください。
- 適切な室圧を設定したという回答を得た。

5) 第5回審議

委員会の開催はなし。

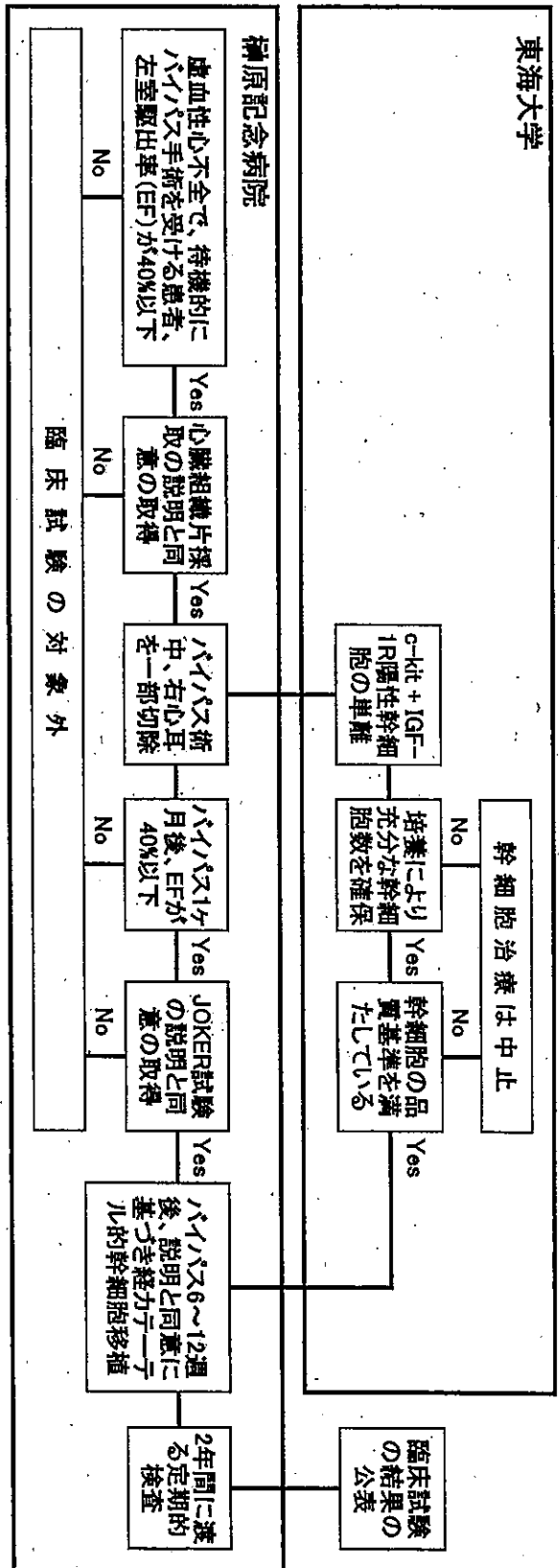
概要：

前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、東海大学創造科学技術研究機構医学部門の資料が適切に提出されたことを受けて、疑義を提出していただいていた委員との間で審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

東海大学創造科学技術研究機構医学部門からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：重症慢性虚血性心不全）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、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。

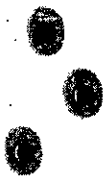
次回以降の科学技術部会に報告する。



1. 右心耳より心臓組織
(1グラム以下)を採取。



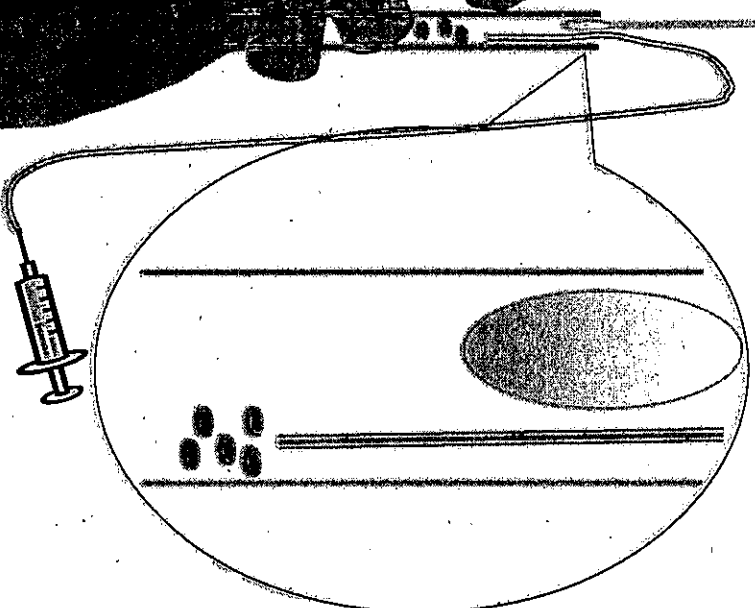
2. 心臓幹細胞を選び出す。



3. 体外で培養し、
幹細胞を増やす。



4-1. バルーン・カテーテルを用いて、
バイパス血管の血流を一時的に
遮断する。




4-2. マイクロ・カテー
テルを用いて、
バイパス血管内
に心臓幹細胞を
注入する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書


平成 24年 8月28日

厚生労働大臣 殿



研究機関	所在地	〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143
	名称	東海大学 創造科学技術研究機構 医学部門
	研究機関の長 役職名・氏名	東海大学 医学部長 創造科学技術研究機構 医学部門長・今井 裕 

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
JOKER (重症虚血性心不全に対する自家心臓幹細胞治療) 試験	東海大学 創造科学技術研究機構 医学部門 特任准教授・細田 徹 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	JOKER (重症虚血性心不全に対する自家心臓幹細胞治療) 試験		
研究機関			
名称	東海大学 創造科学技術研究機構 医学部門		
所在地	〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143		
電話番号	0463-93-1121 (内線 2784)		
FAX番号	0463-95-3522		
研究機関の長			
役職	東海大学 医学部長		
氏名	今井 裕		
研究責任者 (統括責任者)			
所属	東海大学 創造科学技術研究機構 医学部門		
役職	特任准教授		
氏名	細田 徹		
連絡先	Tel/Fax	Tel:0463-93-1121 (内線 2784) /Fax:0463-95-3522	
	E-mail	hosoda@tokai-u.jp	
最終学歴	2000年 東京大学大学院 医学系研究科 博士課程 修了		
専攻科目	内科学専攻 (循環器内科学)		
その他の研究者	別紙1参照		
共同研究機関 (該当する場合のみ記載してください)			
名称	公益財団法人 日本心臓血圧研究振興会附属 榑原記念病院		
所在地	〒183-0003 東京都府中市朝日町3-16-1		
電話番号	042-314-3111		
FAX番号	042-314-3199		
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	友池 仁暢		

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	慢性虚血性心臓病は、冠動脈病変のために心機能の低下と狭心症状を呈する予後不良の疾患である。冠動脈バイパス手術やカテーテル治療は虚血発作を抑制し得るが、心機能の改善は乏しく、心不全の再発を来す。本研究では、バイパス手術時に切離した患者本人の心耳から心臓幹細胞を選択的に増殖させ、術後にカテーテルで移植する再生治療を行い、その安全性を評価し、また心機能への影響を調べることを目的とする。先行する臨床研究と異なり、より再生能力の高い心臓幹細胞を用いることから、心機能の改善と心不全の再発予防、予後の改善が期待される。本法の確立により、慢性虚血性心臓病の究極の治療選択といわれる補助人工心臓や心臓移植、或いは予後改善が実証されていない高価な強心薬といった治療手段を回避できる可能性があり、QOLのみならず社会経済的な意義も大きい。
臨床研究の対象疾患	
名称	重症慢性虚血性心不全
選定理由	欧米における心臓移植の最も多い適応疾患は慢性虚血性心臓病である。本症の主体は心筋壊死や冬眠現象に伴う低心機能であり、この病態は生命予後やQOLの悪化に直結している。本邦でも高齢者人口の増加と生活様式の欧米化に伴い罹患者が著実に増えている。実際、労作狭心症や急性心筋梗塞に対する冠動脈バイパス術やカテーテル治療の増加は、慢性虚血性心臓病の増加を反映している。従って、根治治療の探索が急務であり、ヒト幹細胞臨床研究の対象疾患として本症を選定した。
被験者等の選定基準	慢性虚血性心臓病のため、心臓超音波または左心室造影での左心室駆出率が40%以下で、待機的冠動脈バイパス術の適応の患者。患者本人が病状と本研究を十分に理解・納得しインフォームド・コンセントを得られた場合のみ被験者として登録される。 【除外基準】HBs抗原/HCV抗体/HIV抗体陽性、梅毒検査陽性、HbA1c>8.5%、妊娠している可能性のある女性、バイパス手術1ヶ月後の再評価で左心室駆出率が40%を超えた者は、いずれも治療対象としない。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	c-kit陽性ヒト心臓幹細胞
由来	①自己 非自己・株化細胞 ②生体由来 死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	体外循環導入時、オフポンプ症例では心房細動時の血栓形成防止のために切離される心耳を無菌的に回収し、氷温の幹細胞培養液(別紙14、SOP参照)中に浸漬。無菌的かつ速やかに東海大学に搬送。同学内のGMP準拠のCPCにて、細切しコラゲナーゼ処理後、幹細胞培養液中で培養。マグネティック・ビーズを用いてc-kit陽性幹細胞を選別し、更にそのIGF-1受容体陽性分画を培養する。手術の6～12週後、バルーン・カテーテルとマイクロカテーテルを用いてバイパス血管内に細胞を投与する。
調製(加工)行程	①有 ②無
非自己由来材料使用	①有 ②無 動物種(ニュージーランド産牛血清)
複数機関での実施	①有 ②無
他の医療機関への授与・販売	有 ①無
安全性についての評価	【腫瘍非形成の検証】c-kit陽性ヒト心臓幹細胞を心筋梗塞モデル動物130匹以上(この内IGF-1受容体陽性分画は15匹)に移植した(別紙3)。宿主動物は免疫抑制状態であったが、腫瘍形成は一例も認めなかった。 【前臨床試験】ブタ慢性虚血性心不全モデルを用いた前臨床試験で、c-kit陽性心臓幹細胞を冠動脈内に自家移植したが有害事象は発生せず、心機能の改善を認めた。 【第I相臨床試験】2009年より継続観察中であるが、全20例に細胞移植治療を安全に実施することができ、心機能と自覚症状の劇的な改善を得られた。その中間結果は、Lancet誌(2011;378:1847-57)に報告した。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	統括責任者はハーバード大学Anversa教授の下で心臓幹細胞研究に7年余従事し、第I相試験を含む全ての仕事に参画し、幹細胞全般の研究動向と再生医学に関し豊富な知識を持つ。林研究員はヒト腫瘍組織培養等の経験を有し、Anversa教授の下で4ヶ月間研修後、東海大学で心臓幹細胞の単離・培養を高い精度で再現した。再生医療の実施場所である榊原記念病院は、慢性虚血性心臓病患者が多く、内科と外科の緊密な連携による質の高い循環器診療を特徴としている。過去の診療実績から、目標とする6例の治療が約3年で実施可能と判断される。また、先行研究として手術室での心耳採取、東海大学への搬送、幹細胞の単離・培養が可能であることを確認した。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施計画	<p>【患者同意】対象患者本人に、待機的冠動脈バイパス術に伴う心耳の部分切除と幹細胞の単離・培養について説明し、自由意志に基づく同意(#1)を得る。【組織片採取】バイパス手術時、体外循環導入の際に切離される右心耳の一部を無菌的に細切し、氷温の幹細胞培養液(別紙14参照)中に維持し東海大学に搬送する。【幹細胞培養】GMP準拠の細胞調製施設(CPC)内で、以後の操作を無菌的に行う。コラゲナーゼで処理後、単離された小細胞を幹細胞培養液中で約2週間培養する。米国内での第1相試験と同じ方法で、マグネティック・ビーズを使ってc-kit陽性心臓幹細胞(c-kit+)を単離し、IGF-1受容体陽性分画(c-kit+/IGF-1R+)の割合を検定し、必要に応じて追加で選別し培養する。【適応患者】バイパス手術の1ヶ月後、心臓超音波検査を行い、左心室駆出率が40%以下の場合(約2割の症例と想定)に限り、細胞治療対象者として新たに説明を行い、同意(#2)を得る。培養細胞の一部を使い、別紙13に定める品質基準を確認する。基準を満たさない場合は、治療対象から除外する。【細胞移植プロトコル】ガドリニウム造影MRIと安静タリウム心筋シンテグラムを施行し、各バイパス血管の灌流領域の内、残存心筋が最も少ない一本を治療ターゲットとする。細胞投与につき再度説明し同意(#3)を得た後、バイパス血管内に、バルーン・カテーテルとマイクロカテーテルを併用して1,000,000個のc-kit+/IGF-1R+幹細胞懸濁液を投与する。【QOLの改善と心臓再生の実証】治療1ヶ月後、3ヶ月後、以後3ヶ月毎に2年間に亘って、心不全入院の有無、NYHA分類・PGAスコアによる自覚症状、聴診等の身体的所見、血清NT-proBNPと胸部レントゲンによる心不全評価、12誘導及びホルター心電図による不整脈評価、心臓超音波検査による局所壁運動を含めた左心室機能評価を行う。また幹細胞治療1年後と2年後にガドリニウム造影MRIと安静タリウム心筋シンテグラムを施行し、心筋再生の程度を検証する。【エンドポイント】安全性を主要評価項目とし、副次的に心不全に対する治療の影響を評価する。【実施期間および対象症例数】承認日から3年間、6症例。【フォローアップ】治療2年後以降も、10年間を目安として定期的に外来でフォローし、最低10年間は記録を保管する予定である。</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	<p>試験に先立ち井口医師が被験者に対して文書を用いて十分に説明し、被験者になることについての本人の自由意思に基づく同意を文書により得る。同意後でも細胞投与前であれば参加の意思はいつでも撤回可能で、その場合でも以後の医療に支障を来すことはない。ただし、被験者保護の観点から細胞投与後の同意取り消しは認めない。</p>
説明事項	<p>「臨床研究に関する倫理指針」並びに「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準じ、本研究の目的・意義・方法や実施期間、予期される影響及び危険、被験者となることへの同意は自由であること、同意しない場合でも何ら不利益を受けないこと、同意した後でも撤回できること、健康被害が生じた際の措置について、文書に記載し説明する。</p>
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	<p>該当しない。</p>
代諾者の選定方針	<p>該当しない。</p>
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>被験者に対して重大な事態が生じた場合、「臨床研究に関する倫理指針」並びに「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準じ、研究責任者は、研究機関の長及び統括責任者に速やかに報告しつつ、必要に応じて、研究の中止又は暫定的な措置を講ずる。研究機関の長は、原因の分析を含む対処方針について、速やかに倫理審査委員会の意見を聴き、研究の中止その他の必要な措置を講ずるよう指示した上で、他方の研究機関の長とも情報を共有し、また重大な事態及び講じられた措置等について厚生労働大臣に報告し、その意見を聴く。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>治療後2年間の臨床研究期間終了後も、通常の保険診療として、10年間を目安に被験者を追跡調査する。有害事象が生じた場合には、適切な医療措置を行うと共に、原因の究明に努める。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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	臨床研究保険に加入する予定であり、本研究と、生じた有害事象との因果関係が否定されず、過失が認められない場合、臨床研究保険に規定された範囲内で補償が可能である。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	採取した心耳及び培養幹細胞は、被験者識別番号により管理する。被験者識別番号と被験者を対応付けるコード表は、榊原記念病院にて梅村純副院長の責任下で厳重に管理する。
その他	本試験の関係者は、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」「個人情報の保護に関する法律」等に準じ、個人情報の保護に最大限の努力を払う。特に、研究責任者等が本試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定されないよう十分に配慮する。
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</p> <p>本研究の資金には、東海大学創造科学技術研究機構医学部門、及び榊原記念病院が共同で取得を予定している、厚生労働科学研究費補助金を充当する見通しであり、これに伴う利害の衝突はない。</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</p> <p>2009年より米国で重症慢性虚血性心不全の第I相臨床試験に用いられているc-kit陽性ヒト心臓幹細胞を、国内で初めて臨床応用する。加えて、動物実験等においてより高い再生能力が示されている、心臓幹細胞のIGF-1受容体陽性分画を用いて、その治療における安全性を検討することを目的としている。</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)

- ✓ 研究者の略歴及び研究業績(別紙1)
- ✓ 研究の流れ図、及びポンチ絵(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(及び特に関連性の高い論文三編の別刷、別紙3)
- ✓ 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4)
- ✓ 研究の概要を平易な用語を用いて記載した要旨(別紙5)
- ✓ 製品概要書・製品標準書(別紙6)
- ✓ 研究計画書(別紙7)
- ✓ 倫理審査委員会関連書類(議事録、結果通知書、委員名簿、委員会規定)(別紙8)
- ✓ 研究機関の施設の状況(体制、別紙9)
- ✓ 研究機関の施設の状況(設備、別紙10)
- ✓ バリデーション基準書、バリデーションマスタープラン、各種記録書(別紙11)
- ✓ 衛生管理基準書・標準作業書、各種記録書(別紙12)
- ✓ 品質管理基準書・標準作業書、各種記録書(別紙13)
- ✓ 製造管理基準書、標準作業手順書(SOP)、各種記録書(別紙14)

(別紙5)

JOKER 試験の概要を平易な用語を用いて記載した要旨

2007年、ヒトの心臓に幹細胞が存在することが、統括責任者らの研究によって初めて明らかにされ、成人の心臓でも他の臓器と同様に、古くなった細胞が幹細胞から作られた新しい筋肉や血管で置き換えられていることが分かって来ました。

c-kit というタンパク質を持つヒト心臓幹細胞は、これまでに、心筋梗塞すなわち心臓の筋肉が死んで心臓の働きが悪くなった(心不全)動物 130 匹以上に移植され、筋肉や血管を再生して心臓の働きを改善する能力を持つことが示されました。これに基づいて2009年、心筋梗塞により心不全を来した患者さんを対象として、統括責任者も参画し米国で世界初の第I相臨床試験が開始されました。予定された20名の患者さん全員が無事に細胞治療を受け、これまでのところ有害事象もなく、素晴らしい中間成績が得られています。

一方、2011年、統括責任者らの研究により、c-kit に加えて IGF-1 受容体というタンパク質を持つヒト心臓幹細胞が、c-kit だけで選ばれた幹細胞と比べて、動物実験において更に優れた再生治療効果を持つことが示されました。

JOKER 試験では、本邦で心筋梗塞のために重度の心不全を来した6名の患者さんを対象として、冠動脈バイパス手術の際に切り去られる右心耳という部分の僅かな心臓組織から、c-kit と IGF-1 受容体を併せ持つ幹細胞を選び出して増やします。手術の2ヶ月後に、増やしておいた本人の幹細胞を、カテーテルという管を通してバイパス血管内に注入し、2年間に亘って血液や画像を用いた様々な検査を行います。これにより、心臓幹細胞治療の安全性と、心臓の働きに対する影響を評価します。

平成 26 年 4 月 9 日

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念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

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念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. JOKER（重症虚血性心不全に対する自家心臓幹細胞治療）試験

申請者：公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院
病院長 友池 仁暢

申請日：平成 24 年 8 月 28 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	JOKER（重症虚血性心不全に対する自家心臓幹細胞治療）試験
新規申請年月日	平成 24 年 8 月 28 日
実施施設及び 研究責任者	榊原記念病院 井口 信雄
対象疾患	重症慢性虚血性心不全
ヒト幹細胞の種類	c-kit陽性ヒト心臓幹細胞
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 6 症例 （被験者群 症例 対照群 症例）
治療研究の概要	待機的に冠動脈バイパス手術を行う症例より、切離される右心耳を利用し心臓幹細胞を単離する。バイパス手術後も左心室駆出率が十分に回復しない症例にカテーテルを用いて幹細胞を投与する。安全性と心不全に対する影響を確認する。当施設では、バイパス手術と細胞投与を担当する。
その他（外国での状況等）	冠動脈内注入法による陳旧性心筋梗塞に対する心臓幹細胞の移植には、研究責任者が関与しているSCIPPIO試験のほかに、CADUCEUS試験があり、平成21年から開始され、それぞれ安全性と有効性が報告されている。
新規性	c-kit陽性ヒト心臓幹細胞を国内で初めて臨床応用するところ。

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 (○) と主な変更内容 (●)

0) 審査回数

4回 (平成24年9月、平成25年9月、平成26年1月、平成26年3月)

1) 第1回審議

開催日：平成24年9月19日

第22回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

患者説明文書の図について

- バイパス血管への注入など、具体的な絵を用いてわかりやすくなるよう修正してください。
- 適切な図に修正された。

2) 第2回審議

開催日：平成25年9月25日

第29回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

細胞調整工程についての審議のため、東海大学の審議概要に記載

3) 第3回審議

開催日：平成26年1月30日

第31回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

①臨床研究の目的について

- 本臨床研究は安全性を主要評価項目とすることを明確にしてください。
- 実施計画書と患者説明文書に安全性を主要評価項目とすることが明記された。

②研究期間について

- 6年間では状況が変化して、検証しても結論が出せなくなる可能性があります。実施期間を短縮してください。
- 実施期間は承認日から3年間となった。

4) 第4回審議

開催日：平成26年3月24日

第32回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

細胞培養に関する審議のため、東海大学の審議概要に記載

5) 第5回審議

委員会の開催はなし。

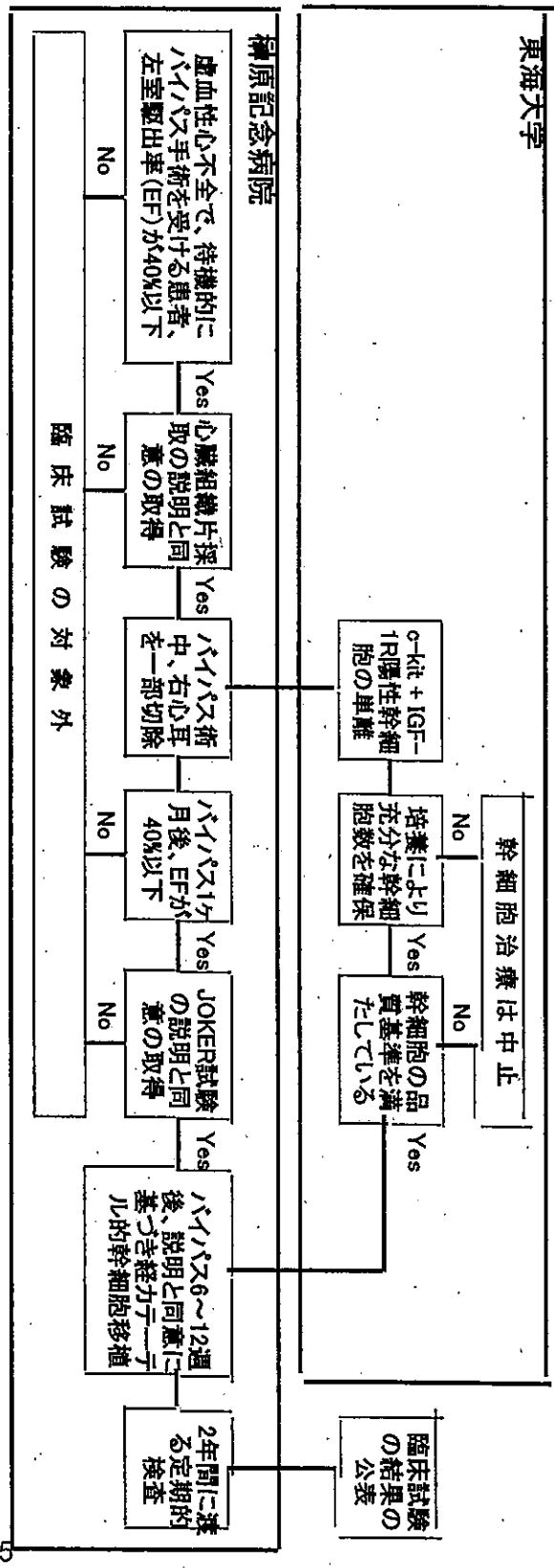
概要：

前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院の資料が適切に提出されたことを受けて、疑義を提出していただいていた委員との間で審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：重症慢性虚血性心不全）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、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。

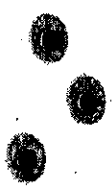
次回以降の科学技術部会に報告する。



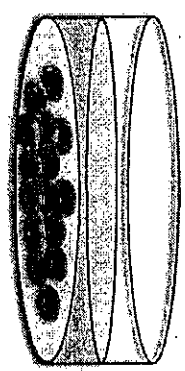
1. 右心耳より心臓組織
(1グラム以下)を採取。



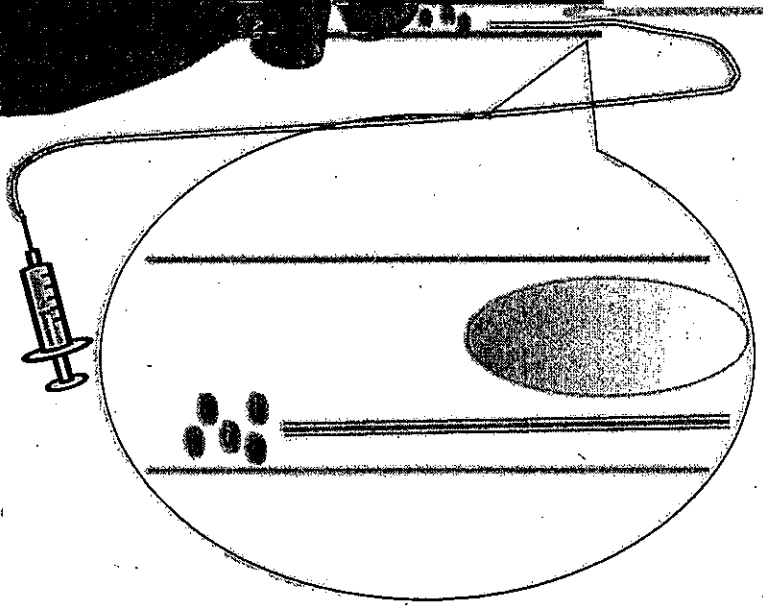
2. 心臓幹細胞を選び出す。



3. 体外で培養し、
幹細胞を増やす。



4-1. バルーン・カテーテルを用いて、
バイパス血管の血流を一時的に
遮断する。




4-2. マイクロ・カテー
テルを用いて、
バイパス血管内
に心臓幹細胞を
注入する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書


平成 24年 8月28日

厚生労働大臣 殿


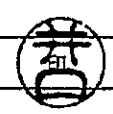
研究機関	所在地	〒183-0003 東京都府中市朝日町 3-16-1
	名称	公益財団法人 日本心臓血圧研究振興会附属 榊原記念病院
	研究機関の長 役職名・氏名	榊原記念病院 病院長・友池 仁暢 

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
JOKER (重症虚血性心不全に対する自家心臓幹細胞治療) 試験	榊原記念病院 循環器内科部長 放射線科部長・井口 信雄 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	JOKER (重症虚血性心不全に対する自家心臓幹細胞治療) 試験		
研究機関			
名称	公益財団法人 日本心臓血管研究振興会附属 榊原記念病院		
所在地	〒183-0003 東京都府中市朝日町3-16-1		
電話番号	042-314-3111		
FAX番号	042-314-3199		
研究機関の長			
役職	病院長		
氏名	友池 仁暢 		
研究責任者			
所属	榊原記念病院		
役職	循環器内科部長・放射線科部長		
氏名	井口 信雄 		
連絡先	Tel/Fax	Tel:042-314-3111 /Fax:042-314-3199	
	E-mail	niguchi@shi.heart.or.jp	
最終学歴	1987年 山形大学 医学部医学科 卒業		
専攻科目	循環器内科学		
その他の研究者	別紙1参照		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称	東海大学 創造科学技術研究機構 医学部門		
所在地	〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143		
電話番号	0463-93-1121 (内線 2784)		
FAX番号	0463-95-3522		
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	東海大学 医学部長		
氏名	今井 裕		

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	<p>近年まで心臓は終末分化臓器とみなされ、個々の心筋細胞は生後間もなく増殖能力を失い、収縮を繰り返しつつ個体の死まで生き続けると信じられて来た。この考えに拠れば、壊死した心筋等は置き換えられることなく、薬物治療等で心機能が維持できなければ、補助人工心臓や心臓移植が残された治療手段とみなされる。しかしながら、脳死ドナーの不足、移植後の拒絶反応、免疫抑制剤による副作用、医療費の高騰など、多くの問題が生じている。これに対し、統括責任者らの研究によりヒト心臓幹細胞の存在が示され、多くの動物実験や、米国で統括責任者らが実施した第I相臨床試験において非常に有望な結果が得られている。更に最近、統括責任者らは、心臓幹細胞のIGF-1受容体陽性分画の再生能力の高さを明らかにした。本研究では、臨床における本細胞治療の安全性を検証することを目的とする。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	重症慢性虚血性心不全
選定理由	<p>本疾患では冠動脈バイパス(CABG)手術等に拠る虚血の軽快にも関わらず、広範な心筋壊死や線維化の為に低心機能が持続し、生命予後やQOLの悪化を来す。病態の改善には再生心筋とそれを支持する再生血管、双方の形成が必須である。本研究では、待機的にCABGを行う症例を対象とし、手術時に切離される右心耳を利用することで、被験者の付加的な侵襲なく組織を採取し、心臓幹細胞を単離する。</p>
被験者等の選定基準	<p>単独でインフォームド・コンセントを与えられる者で、陈旧性心筋梗塞の為に心臓超音波または左心室造影により左心室駆出率が40%以下で、2週間以内に体外循環を用いた待機的冠動脈バイパス手術を施行予定の患者を対象とする。ただし、HBs抗原/HIV抗体/HIV抗体陽性、梅毒検査陽性、HbA1c>8.5%、妊娠している可能性のある女性、バイパス手術1ヶ月後の再評価で左心室駆出率が40%を超えた者(約8割と想定)は治療対象としない。</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	c-kit陽性ヒト心臓幹細胞
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	<p>体外循環導入の際に切離される右心耳を無菌的に細切し、氷温の幹細胞培養液中に維持して東海大学に搬送。同校内のGMP準拠のCPCIにて、コラゲナーゼ処理後、幹細胞培養液中で培養。マグネティック・ビーズを用いてc-kit陽性幹細胞を選別し、更にそのIGF-1受容体陽性分画を培養する。手術の6~12週後、バルーン・カテーテルとマイクロカテーテルを用いてバイパス血管内に細胞を投与する。</p>
調製(加工)行程	(有)無
非自己由来材料使用	(有)無 動物種(ニュージーランド産牛血清)
複数機関での実施	(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	<p>c-kit陽性ヒト心臓幹細胞は最も良く性格付けされている心臓由来の組織幹細胞で、これまでに心筋梗塞のモデル動物130匹以上(この内IGF-1受容体陽性分画は15匹)に対する治療的移植に用いられ、宿主動物の免疫抑制状態にも関わらず、腫瘍形成は一例も認められていない。また、ブタ心臓幹細胞の冠動脈内自家移植による慢性虚血性心不全に対する前臨床試験でも有害事象は認められず、2009年より進行中の第I相臨床試験でも、予定されていた全20例が安全に細胞治療を受け、中間結果をLancet誌に報告した。本研究では同細胞の半分~3分の1程度を占める亜分画を用いるため、安全性はほぼ同様と想定出来るものと考えている。</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>統括責任者は、ハーバード大学のAnversa教授の下で心臓幹細胞の研究に7年余り従事し、特にc-kit陽性ヒト心臓幹細胞に関しては、米国での第I相臨床試験を含めた全ての仕事に貢献し、この細胞の取り扱いだけでなく、幹細胞全般や再生医学に関して豊富な知識を有する。また林研究員もヒト腫瘍組織培養等の経験を持ち、加えてAnversa教授の研究室で4ヶ月間研修し、東海大学においてヒト心臓幹細胞の単離・培養を再現している。一方、内科と外科が協力して循環器診療に当たっている榊原記念病院では、過去の実績から上記の選定基準を満たす手術症例が年平均2例程度あり、約3年で目標とする6例の治療が可能であると判断した。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施計画	<p>対象患者本人に、待機的冠動脈バイパス手術に伴う右心耳の部分切除と幹細胞の単離・培養について説明し、自由意志に基づく同意(#1)を得る。バイパス手術時、体外循環導入の際に切離される右心耳の一部を手術室で無菌的に細切し、氷温の幹細胞培養液中に維持して東海大学に搬送する。学内のGMP準拠の細胞調製施設(OPC)にて、以後の操作を無菌的に行う。コラゲナーゼで処理した後、単離された小細胞を幹細胞培養液中で約2週間培養する。米国での第1相臨床試験と同じ方法により、マグネティック・ビーズを使ってc-kit陽性心臓幹細胞(c-kit+)を単離し、IGF-1受容体陽性分画(c-kit+/IGF-1R+)の割合を検定し、必要に応じて同分画を追加で選別し培養する。バイパス手術の1ヶ月後、心臓超音波検査を行い、左心室駆出率が40%以下の場合(約2割程度の症例と想定される)に限り、細胞治療の対象者として新たに説明を行い、同意(#2)を得る。培養細胞の一部を使い、種々の品質基準を確認する。基準を満たさない場合は、当該症例を治療対象から除外する。ガドリニウム造影MRIと安静タリウム心筋シンテグラムを施行し、各バイパス血管の灌流領域の内、残存心筋が最も少ない一本を治療ターゲットとする。細胞投与につき再度説明し同意(#3)を得た後、バイパス血管内に、バルーン・カテーテルとマイクロカテーテルを併用して1,000,000個のc-kit+/IGF-1R+幹細胞懸濁液を投与する。治療1ヶ月後、3ヶ月後、以後3ヶ月毎に2年間に渡って、NYHA分類・PGAスコアによる自覚症状、聴診等の身体的所見、血清NT-proBNPと胸部レントゲンによる心不全評価、12誘導及びホルター心電図による不整脈評価、心臓超音波検査による局所壁運動を含めた左心室機能評価を行う。また幹細胞治療1年後と2年後にガドリニウム造影MRIと安静タリウム心筋シンテグラムを施行し、心筋再生の程度を検証する。全6症例の治療を通じ、安全性を主要評価項目とし、副次的に心不全に対する治療の影響を評価する。治療2年後以降も、10年間を目安として定期的に外来でフォローし、最低10年間は記録を保管する予定である。</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	<p>試験に先立ち井口医師が被験者に対して文書を用いて十分に説明し、被験者になることについての本人の自由意思に基づく同意を文書により得る。同意後でも細胞投与前であれば参加の意思はいつでも撤回可能で、その場合でも以後の医療に支障を来すことはない。ただし、被験者保護の観点から細胞投与後の同意取り消しは認めない。</p>
説明事項	<p>「臨床研究に関する倫理指針」並びに「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準じ、本研究の目的・意義・方法や実施期間、予期される影響及び危険、被験者となることへの同意は自由であること、同意しない場合でも何ら不利益を受けないこと、同意した後も撤回できること、健康被害が生じた際の措置について、文書に記載し説明する。</p>
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	<p>該当しない。</p>
代諾者の選定方針	<p>該当しない。</p>
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>被験者に対して重大な事態が生じた場合、「臨床研究に関する倫理指針」並びに「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準じ、研究責任者は、研究機関の長及び統括責任者に速やかに報告しつつ、必要に応じて、研究の中止又は暫定的な措置を講ずる。研究機関の長は、原因の分析を含む対処方針について、速やかに倫理審査委員会の意見を聴き、研究の中止その他の必要な措置を講ずるよう指示した上で、他方の研究機関の長とも情報を共有し、また重大な事態及び講じられた措置等について厚生労働大臣に報告し、その意見を聴く。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>治療後2年間の臨床研究期間終了後も、通常の保険診療として、10年間を目安に被験者を追跡調査する。有害事象が生じた場合には、適切な医療措置を行うと共に、原因の究明に努める。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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	臨床研究保険に加入する予定であり、本研究と、生じた有害事象との因果関係が否定されず、過失が認められない場合、臨床研究保険に規定された範囲内で補償が可能である。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	採取した右心耳及び培養幹細胞は、被験者識別番号により管理する。被験者識別番号と被験者を対応付けるコード表は、榊原記念病院にて梅村純副院長の責任下で厳重に管理する。
その他	本試験の関係者は、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」「個人情報の保護に関する法律」等に準じ、個人情報の保護に最大限の努力を払う。特に、研究責任者等が本試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定されないよう十分に配慮する。
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</p> <p>本研究の資金には、東海大学創造科学技術研究機構医学部門、及び榊原記念病院が共同で取得を予定している。厚生労働科学研究費補助金を充当する見通しであり、これに伴う利害の衝突はない。</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</p> <p>2009年より米国で重症慢性虚血性心不全の第I相臨床試験に用いられているc-kit陽性ヒト心臓幹細胞を、国内で初めて臨床応用する。加えて、動物実験等においてより高い再生能力が示されている、心臓幹細胞のIGF-1受容体陽性分画を用いて、その治療における安全性を検討することを目的としている。</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)

- ✓ 研究者の略歴及び研究業績(別紙1)
- ✓ 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(三種、別紙2)
- ✓ 倫理審査委員会関連書類(議事録、結果通知書、委員名簿、委員会規定)(別紙3)
- ✓ 有害事象発生時の標準手順書(別紙4)
- ✓ 臨床研究保険の見積書(別紙5)

(別紙5)

JOKER 試験の概要を平易な用語を用いて記載した要旨

2007年、ヒトの心臓に幹細胞が存在することが、統括責任者らの研究によって初めて明らかにされ、成人の心臓でも他の臓器と同様に、古くなった細胞が幹細胞から作られた新しい筋肉や血管で置き換えられていることが分かって来ました。

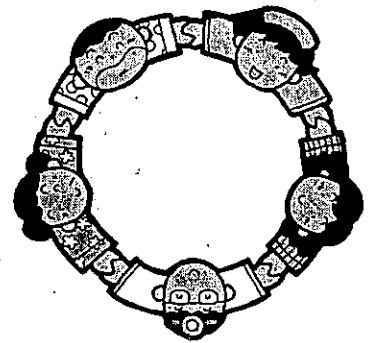
c-kit というタンパク質を持つヒト心臓幹細胞は、これまでに、心筋梗塞すなわち心臓の筋肉が死んで心臓の働きが悪くなった(心不全)動物 130 匹以上に移植され、筋肉や血管を再生して心臓の働きを改善する能力を持つことが示されました。これに基づいて2009年、心筋梗塞により心不全を来した患者さんを対象として、統括責任者も参画し米国で世界初の第I相臨床試験が開始されました。予定された20名の患者さん全員が無事に細胞治療を受け、これまでのところ有害事象もなく、素晴らしい中間成績が得られています。

一方、2011年、統括責任者らの研究により、c-kitに加えてIGF-1受容体というタンパク質を持つヒト心臓幹細胞が、c-kitだけで選ばれた幹細胞と比べて、動物実験において更に優れた再生治療効果を持つことが示されました。

JOKER試験では、本邦で心筋梗塞のために重度の心不全を来した6名の患者さんを対象として、冠動脈バイパス手術の際に切り去られる右心耳という部分の僅かな心臓組織から、c-kitとIGF-1受容体を併せ持つ幹細胞を選び出して増やします。手術の2ヶ月後に、増やしておいた本人の幹細胞を、カテーテルという管を通してバイパス血管内に注入し、2年間に亘って血液や画像を用いた様々な検査を行います。これにより、心臓幹細胞治療の安全性と、心臓の働きに対する影響を評価します。

研究協力についてのお願い

心臓幹細胞の培養・貯蔵研究の趣旨と、 研究にご協力いただくにあたっての説明文書



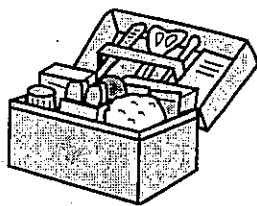
《はじめに》

この文書は、病気の治療に役立つ可能性のある研究へのご協力をお願いするため、その研究内容について説明するものです。近年、心不全などの病気の治療に、心臓幹細胞を利用することが期待されています。そこで本研究は、手術の時に体外に切離されるわずかな心臓組織片から心臓幹細胞を選び出し、育てて増やし、その性質を調べることを目的としています。また、細胞の長期間の凍結保存が、そうした性質に影響を与えるかどうか調べます。

本研究は、国が定めた臨床研究に関する倫理指針、及びヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針を遵守して行われます。本研究の実施に当たっては、以下の3つをお約束します。

1. この研究に参加するかどうかはご本人の意思により決めていただきます。決して強制されるものではありません。
2. いったん参加に同意されても、いつでも同意を取り消すことができます。
3. この研究に参加されない場合でも、あるいは研究の途中で同意を取り消された場合でも、医療機関は現時点で考えられる最善の治療を行いますので、あなたが不利益を被ることはありません。

以下に本研究についてご説明します。研究内容について十分にご理解をいただいた後に、研究への参加をご判断ください。また、分からないことは遠慮なく聞いてください。



榊原記念病院 ver. 2
2014年2月4日作成

目次

1. 臨床研究とは.....	3
2. 心臓幹細胞について.....	3
3. この臨床研究の目的.....	3
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間.....	3
5. 臨床研究の方法.....	3
6. 予想される効果及び副作用.....	4
7. 臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて.....	4
8. 他の治療方法について.....	4
9. 臨床研究が中止される場合.....	4
10. 心臓幹細胞に関する新しい情報の提供について.....	4
11. あなたの人權・プライバシーの保護について.....	4
12. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療について.....	5
13. 費用の負担について.....	5
14. この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先.....	5

1. 臨床研究とは

最近の医学の進歩には目覚ましいものがあることはご存知のことと思います。病気を持つ方への治療は、医学の進歩に対応して絶えず再検証され、改善されなければなりません。そのために不可欠なのが、患者さんを対象とした臨床研究です。このような研究の結果、広く一般の患者さんが“時代に即したより良い治療”を受けることが出来るようになるのです。

細胞を用いた新しい治療方法が世の中に出て、実際に治療に使われるようになるには、その細胞が病気の治療に役立つかどうかを知るために、その性質を科学的に調べる必要があります。

臨床研究は、参加される患者さんの安全とプライバシーを守る為に厚生労働省が定めた「臨床研究に関する倫理指針」（2009年4月1日施行）と、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（2013年10月1日施行）を遵守し、「臨床研究実施計画書」に基づいて行われます。本研究もこれらの指針に則って、臨床研究に参加される可能性のある患者さんに、その内容を十分に理解していただいた上で、参加されるか否かを決めていただくために、この文書を用意しました。

この臨床研究については、専門の委員により構成された当院及び東海大学の専門倫理委員会でその科学性、倫理性に関する十分な審査が行われ、さらに厚生労働大臣の意見を求めたうえで、実施することの承認が得られています。また、研究の開始後もその継続の可否等について、必要に応じて専門倫理委員会で再度審議が行われることになっています。

2. 心臓幹細胞について

心臓幹細胞は、私たちの身体にわずかですが存在し、古くなった心臓の筋肉や血管を、新しく作り替える働きがあります。米国のハーバード大学では、2007年にヒト心臓のごく小さな一部分から取り出された心臓幹細胞を育てて増やすことに成功しました。2009年からは、免疫反応の恐れがないように心不全の患者さん本人の心臓幹細胞を用いた治療が行われています。さらに2011年には、IGF-1受容体というタンパク質を持つ心臓幹細胞が、より優れた能力を持つことが明らかになりました。

そこで日本においても、こうした心臓幹細胞を用いた治療を実現するために、この臨床研究が計画されました。

3. この臨床研究の目的

この研究の目的は、心臓のごく小さな一部分から心臓幹細胞を育てて順調に増やすことが出来るかどうか、そして病気の治療に役立つような性質を持っているかどうかを調べることです。また、細胞治療が有効でも、繰り返し治療を必要とする場合が骨髄細胞の移植で知られていますので、長期に保存した心臓幹細胞が、その性質を保ち続けるかどうかも調べます。

心臓幹細胞の培養が成功した場合、あなたの心臓の治療に使えるようになる可能性があります。その場合には、改めてその可能性についてご説明し、治療を受けるかどうかを決めていただきます。なお、心臓組織や細胞が、これら以外の目的に利用されることはありません。

4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間

この研究には、当院に通院する約30名の患者さんに参加していただく予定です。

心臓のごく一部から取り出された心臓幹細胞の性質を調べた後、長期間保存しても細胞の性質が変わらないかどうかを調べるため、10年間に亘って引き続き研究を続ける予定です。なお、細胞はこの研究期間終了後に廃棄されます。

5. 臨床研究の方法

あなたの心臓を治療するためのバイパス手術に際して、心臓の右心耳という部分に穴を開けて、人工心肺という機械につながる管を差し込みます。その時に、右心耳の小さな一部(1グラム以下)を切離します。本研究では、そこに含まれている心臓幹細胞を取り出し、身体の外で育てて増やします。続いて、この中からIGF-1受容体タンパク質を持つ心臓幹細胞を選び出します。そして、こ

これらの細胞の増え具合などの性質を調べます。また、**10年**間に亘ってこれらの細胞を凍結保存し、定期的にその性質を調べます。心臓幹細胞の培養・貯蔵・検査は、共同研究期間である東海大学の実験室で研究者によって行われますが、右心耳の組織片を当院から搬出する際には、それが誰のものであるかを特定できないようにして、東海大学に送られます。年齢・性別及び病気に関する以外の個人情報、引き続き当院で厳重に管理され、院外に出されることはありません。

あなたには、バイパス手術の2ヶ月後に心臓超音波検査を受けていただきます。その結果、心臓の機能が依然として低い場合には、培養した心臓幹細胞を用いた治療を受けていただける可能性があります。その場合には、改めて細胞治療についてご説明し、治療を受けるかどうかをあなたに決めていただきます。

6. 予想される効果及び副作用

心臓幹細胞の培養が成功すれば、あなたの心臓の治療に用いることができる可能性があります。また、培養された細胞及び凍結保存された細胞の性質を調べることによって、将来、心臓病の方々の治療に役立つ情報が得られることが期待されます。

バイパス手術の時の右心耳の部分切除は、当院では通常は行っていませんが、多くの医療機関で心臓を手術する際に広く行われている手技で、これがあなたに健康被害を及ぼす危険性はほとんどありません。

7. 臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて

この研究への参加は、あなたの自由意思によります。あなたが参加を断られても、不利益を被ることはありません。また、研究の途中であっても、あなたはいつでも参加を取りやめることができます。その場合には研究を中止し、東海大学と連絡を取り合い、該当する組織や細胞を廃棄します。

8. 他の治療方法について

上に述べた右心耳の部分切除以外には、この研究への参加・不参加によって治療方法が変わることはありません。ただし、この研究に参加された場合には、後日、培養した心臓幹細胞を用いた治療を受けていただける可能性があります。その場合には、改めてご説明した上で、治療を受けるかどうかを決めていただきます。

9. 臨床研究が中止される場合

あなたが研究参加への同意を取り消された場合は、研究を中止します。

10. 心臓幹細胞に関する新しい情報の提供について

この研究によって得られた、心臓幹細胞についての重要な新しい情報は、医学雑誌などに報告され、一般に開示されます。もしお問い合わせいただければ、その内容についてお知らせします。

11. あなたの人権・プライバシーの保護について

バイパス手術の際に切離された心臓組織は、識別番号により、あなたのものと特定できないようにして、共同研究機関である東海大学に送られます。ここで、その組織片から心臓幹細胞が取り出され、育てられた後、細胞の性質を調べる検査が行われます。細胞の一部は、長期に凍結保存され、同様に検査されます。

あなたの年齢・性別及び病気に関する情報は、識別番号により匿名化された上で、その利用目的が妥当とする専門倫理委員会での審査に基づいて、共同研究機関である東海大学に提供されますが、それ以外の個人情報は院外には出されません。

この研究により得られた成果は、学会で発表されたり、医学雑誌に掲載されたりします。この場合にもあなたが特定できないような形で公表しますので、個人情報は保護されます。

1 2. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療について

右心耳の部分切除に伴う健康被害の恐れはほとんどありませんが、もしも生じた場合には速やかに対処します。

1 3. 費用の負担について

この研究への参加・不参加に関わらず、医療費の負担額に変わりはありません。

1 4. この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

この研究について分からないことを尋ねたい場合、さらに詳しい説明が欲しい場合、心配なことや気がかりなことがある場合は、いつでもご連絡ください。

1)臨床研究責任医師；

氏名；細田 徹（職名；東海大学 創造機構 特任准教授、榊原記念病院 循環器内科 非常勤医員）
連絡先；**0463-93-1121**（内線 **2784**）

2)臨床研究分担(担当)医師；

氏名；井口信雄（職名；榊原記念病院 循環器内科 部長）
連絡先；**042-314-3111**

《おわりに》

以上の説明を十分にご理解いただけましたでしょうか。

この臨床研究に参加してもよいとお考えになりましたら、「同意文書」にお名前と日付をご記入ください。もしも分かりにくい内容やご不明な点があった場合や、さらに詳しい説明が必要でしたら担当医師まで遠慮なくおたずねください。

【責任医師保管用】

榊原記念病院 病院長 殿

同意書

私は、担当医師より心臓幹細胞の培養・貯蔵研究について文書に基づいて下記項目の説明を受け、その内容を十分に理解し納得しました。その結果、私の自由意思により心臓幹細胞の培養・貯蔵研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（□の中にご自分で“V”をつけてください）

- 臨床研究とは
- 心臓幹細胞について
- この臨床研究の目的
- 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
- 臨床研究の方法
- 予想される効果及び副作用
- 臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて
- 他の治療方法について
- 臨床研究が中止される場合
- 心臓幹細胞に関する新しい情報の提供について
- あなたの人権・プライバシーの保護について
- 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療について
- 費用の負担について
- この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者/研究参加者名(自筆署名)； (本人)

榊原記念病院 病院長 殿

心臓幹細胞の培養・貯蔵研究について、患者さんに文書に基づいて上記の項目を十分に説明し、詳細について質問する機会を提供し、研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

【患者さん用】

榊原記念病院 病院長 殿

同意書

私は、担当医師より心臓幹細胞の培養・貯蔵研究について文書に基づいて下記項目の説明を受け、その内容を十分に理解し納得しました。その結果、私の自由意思により心臓幹細胞の培養・貯蔵研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（□の中にご自分で“V”をつけてください）

- 臨床研究とは
- 心臓幹細胞について
- この臨床研究の目的
- 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
- 臨床研究の方法
- 予想される効果及び副作用
- 臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて
- 他の治療方法について
- 臨床研究が中止される場合
- 心臓幹細胞に関する新しい情報の提供について
- あなたの人權・プライバシーの保護について
- 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療について
- 費用の負担について
- この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者/研究参加者名(自筆署名)； (本人)

榊原記念病院 病院長 殿

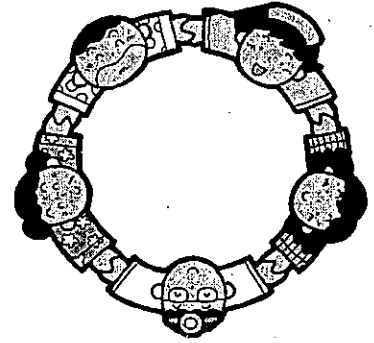
心臓幹細胞の培養・貯蔵研究について、患者さんに文書に基づいて上記の項目を十分に説明し、詳細について質問する機会を提供し、研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

臨床研究についてのお願い

JOKER試験の趣旨と、研究にご協力いただくにあたっての説明文書



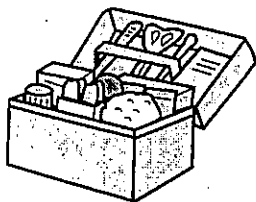
《はじめに》

この文書は、病気の治療に役立つ可能性のある臨床研究へのご協力をお願いするため、その研究内容について説明するものです。近年、心不全などの病気の治療に、心臓幹細胞を利用することが期待されています。心臓組織片から取り出され、体外で増やされた心臓幹細胞を、また心臓に戻す治療は、既に米国で20人の患者さんに行われ、その安全性が確かめられました。本研究は、同様の細胞を用いた治療について、安全であるかを確かめること、そして低下している心臓の働きへの影響を調べることを目的としています。

本研究は、国が定めた臨床研究に関する倫理指針、及びヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針を遵守して行われます。本研究の実施に当たっては、以下の3つをお約束します。

1. この臨床研究に参加するかどうかはご本人の意思により決めていただきます。決して強制されるものではありません。
2. いったん参加に同意されても、いつでも同意を取り消すことができます。
3. この臨床研究に参加されない場合でも、あるいは臨床研究の途中で同意を取り消された場合でも、医療機関は現時点で考えられる最善の治療を行いますので、あなたが不利益を被ることはありません。

以下に本研究についてご説明します。研究内容について十分にご理解をいただいた後に、研究への参加をご判断ください。また、分からないことは遠慮なく聞いてください。



榊原記念病院 ver.2
2014年2月18日作成

目次

1. 臨床研究とは.....	3
2. 心臓幹細胞について.....	3
3. この臨床研究の目的.....	3
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数と臨床研究期間.....	3
5. 臨床研究の方法.....	3
6. あなたに守っていただきたいこと.....	5
7. 予想される影響及び副作用.....	5
8. 臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて.....	5
9. 他の治療方法について.....	5
10. 臨床研究が中止される場合.....	5
11. 心臓幹細胞に関する新しい情報の提供について.....	5
12. あなたの人権・プライバシーの保護について.....	6
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療について.....	6
14. 費用の負担について.....	6
15. この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先.....	6

1. 臨床研究とは

最近の医学の進歩には目覚ましいものがあることはご存知のことと思います。病気を持つ方への治療は、医学の進歩に対応して絶えず再検証され、改善されなければなりません。そのために不可欠なのが、患者さんを対象として治療の効果や副作用・合併症を調べる臨床研究です。このような臨床研究の結果、広く一般の患者さんが“時代に即したより良い治療”を受けることが出来るようになるのです。

細胞を用いた新しい治療方法が世の中に出て、実際に治療に使われるようになるには、その治療が病気に対して有効であるか、そして安全であるかを科学的に調べる必要があります。

臨床研究は、参加される患者さんの安全とプライバシーを守る為に厚生労働省が定めた「臨床研究に関する倫理指針」（2009年4月1日施行）と、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（2013年10月1日施行）を遵守し、「臨床研究実施計画書」に基づいて行われます。本研究もこれらの指針に則って、臨床研究に参加される可能性のある患者さんに、その内容を十分に理解していただいた上で、参加されるか否かを決めていただくために、この文書を用意しました。

この臨床研究については、専門の委員により構成された当院及び東海大学の専門倫理委員会での科学性、倫理性に関する十分な審査が行われ、さらに厚生労働大臣の意見を求めたうえで、実施することの承認が得られています。また、研究の開始後もその継続の可否等について、必要に応じて専門倫理委員会でも再度審議が行われることになっています。

2. 心臓幹細胞について

心臓幹細胞は、私たちの身体にわずかですが存在し、古くなった心臓の筋肉や血管を、新しく作り替える働きがあります。米国のハーバード大学では、2007年にヒト心臓のごく小さな一部分から取り出された心臓幹細胞を育てて増やすことに成功しました。2009年からは、免疫反応の恐れがないように心不全の患者さん本人の心臓幹細胞を用いた治療が行われています。さらに2011年には、IGF-1受容体というタンパク質を持つ心臓幹細胞が、より優れた能力を持つことが明らかになりました。

そこで日本においても、こうした心臓幹細胞を用いた治療を実現すべく、この臨床研究が計画されました。

3. この臨床研究の目的

この臨床研究は、**JOKER**試験と言います。トランプのジョーカーのように、この治療方法が心不全に対する切り札になって欲しいという願いを込めて名付けました。

JOKER試験の目的は、米国で20人の患者さんを対象に行われた同様の試験にならない、体外で育てたIGF-1受容体タンパク質を持つ心臓幹細胞を再び心臓に戻す治療の安全性と、心臓の働きへの影響を調べることです。

4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数と臨床研究期間

JOKER試験には、当院に通院する6名の患者さんに参加していただく予定です。

心臓幹細胞治療を受けていただいた後、2年間に亘って、心臓の働きが変化しているかどうかを、外来検査で調べさせていただきます。

5. 臨床研究の方法

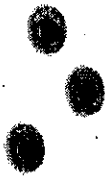
あなたのバイパス手術に際して切離した右心耳のわずかな組織片から、心臓幹細胞を取り出し、体外で育てて増やしています。さらに、この中からIGF-1受容体タンパク質を持つ心臓幹細胞を選び、同様に育てています。これらの作業は、東海大学の実験室で、研究者によって行われています。

この研究参加への同意をされた場合には、造影MRI検査と心筋シンチグラム検査を受けていただきます。その結果に基づいて細胞治療が行われます。具体的には、心臓カテーテル（血管の中に挿入される細く柔らかい管）を用いて、バイパス血管の中に、IGF-1受容体タンパク質を持つ心臓幹細胞が注入されます。

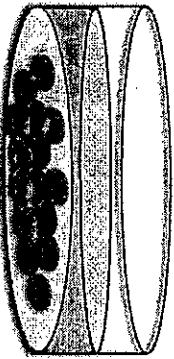
1. 右心耳より心臓組織
(1グラム以下)を採取。



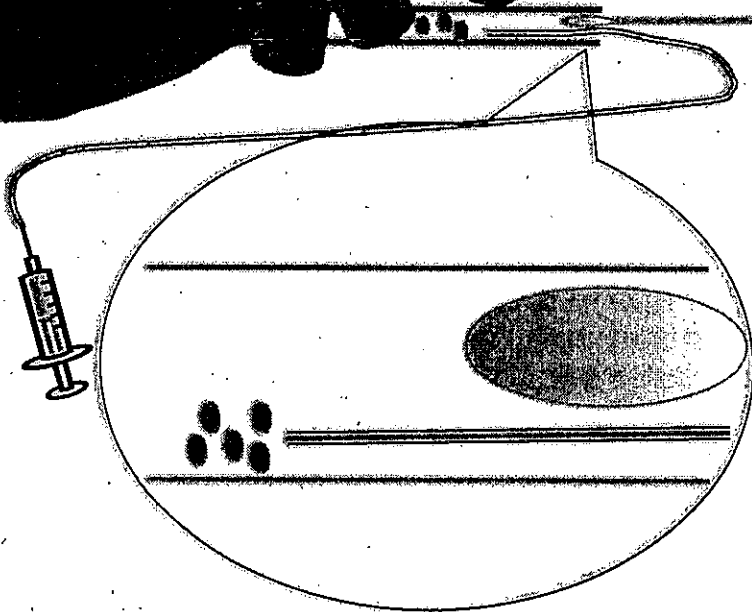
2. 心臓幹細胞を選び出す。



3. 体外で培養し、
幹細胞を増やす。



4-1. バルーン・カテーテルを用いて、
バイパス血管の血流を一時的に
遮断する。



4-2. マイクロ・カテー
テルを用いて、
バイパス血管内
に心臓幹細胞を
注入する。

細胞治療を受けていただいた方には、心臓の働きを評価するために、治療1ヶ月後、3ヶ月後、以降3ヶ月毎に2年間に亘って自覚症状や血液検査、心電図、胸部レントゲン、心臓超音波の各検査を受けていただきます。さらに、心臓の筋肉が新しく出来ているかどうかを調べるために、1年後と2年後に造影MRI検査と心筋シンチグラム検査を受けていただき、IGF-1受容体タンパク質を持つ心臓幹細胞による治療の影響を判定します。

6. あなたに守っていただきたいこと

あなたが**JOKER**試験に参加される場合には、次のことを守っていただくようお願いします。

- (1) 決められた来院日には必ずお越しください。もしも予約日に来院できなくなった場合には、ご連絡ください。検査はその項目毎に行う時期が決まっていますので、決められた時期に検査を受けてくださるようお願いいたします。不都合がある場合には可能な範囲で調整いたしますので、お知らせください。
- (2) 臨床研究期間中に他の医師の診察を受ける場合には、必ず「**JOKER**試験に参加していること」をお伝えください。
- (3) 新たに薬を飲みはじめる場合や、民間療法を行う場合、他の医師の診察を受ける場合には、必ず担当医師にお知らせください。

7. 予想される影響及び副作用

本研究で用いる心臓幹細胞の臨床応用として、米国で先行研究が行われました。2009年から、20人の心不全の患者さんに対して、ご本人の心臓幹細胞が、本研究と同様にカテーテルを通して冠動脈内に注入されました。この臨床試験の中間結果は良好で、これまでのところ、腫瘍の発生など明らかな副作用は認められておらず、幹細胞治療によって心不全が改善する傾向が見られました。

予想される副作用については、他の細胞を用いて行われた心臓病治療研究の結果から推測するしか方法はありませんが、知られている事実には、細胞投与に伴う顕微鏡レベルの微小心筋梗塞、不整脈の誘発、腫瘍の発生があります。

心臓幹細胞治療の有効性は未だ確立されたものではなく、米国での初期成績が他の施設や、より多くの患者さんでも再現されるかは現在の課題です。日本では本研究が最初の試みとして、この治療の安全性を確かめ、心臓への影響を調べるために企画されました。

8. 臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて

JOKER試験への参加は、あなたの自由意思によります。あなたが参加を断られても、不利益を被ることはありません。また、**JOKER**試験の途中であっても、細胞注入の前であれば、あなたはいつでも参加を取りやめることができます。

9. 他の治療方法について

現在、心不全に対して外来で可能な薬物治療はすべて行っておりますので、細胞治療の代わりになる治療法はありません。

10. 臨床研究が中止される場合

JOKER試験への参加に同意していただいても、あなたが参加への同意を取り消した場合には研究を中止させていただきます。これに伴い、幹細胞は廃棄されます。ただし、細胞治療後の2年間は、健康被害が生じた場合に原因を調べる目的のため、細胞を廃棄せずに保存します。

11. 心臓幹細胞に関する新しい情報の提供について

JOKER試験に参加された後、心臓幹細胞による治療について、あなたの参加継続の意思に影響を与える可能性のある情報（たとえば、他の患者さんに予想されなかった重い副作用が発生したなど）が得られた場合には、速やかにあなたにご説明します。特に重要な情報は、文書でもお知らせします。その場合は、この試験を継続していただけるか、あなたの意思を確認させていただきます。

1 2. あなたの人權・プライバシーの保護について

検査結果などのあなたの診療情報をこの研究結果の解析のために利用する場合には、個人情報すべてを削除した上で、識別番号によって管理いたします。こうすることで研究者には、その診療情報が誰のものかわからなくなります。

あなたの年齢・性別及び病気に関する情報は、識別番号により匿名化された上で、その利用目的が妥当とする専門倫理委員会での審査に基づいて、共同研究機関である東海大学に提供されますが、それ以外の個人情報は院外には出されません。

JOKER試験により得られた成果は、学会で発表されたり、医学雑誌に掲載されたり、また記録が厚生労働省に報告されたりしますが、あなたが特定できないような形で公表しますので、個人情報は保護されます。

1 3. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療について

JOKER試験に参加されている間に、なんらかの症状や身体の不調がありましたら、すぐに担当医師にご連絡ください。速やかに診察と適切な治療を行います。また、臨床研究保険に加入しておりますので、本研究と健康被害との因果関係が否定されず、過失が認められない場合には、臨床研究保険に規定された範囲内で補償いたします。

1 4. 費用の負担について

心臓幹細胞治療後の2年間、保険給付の対象とならない医療費（心臓カテーテルによる細胞注入のための入院、造影MRI検査、心筋シンチグラム検査）は、**JOKER**試験のための研究費から支払われます。そのため、この臨床研究に参加された場合、あなたが当院の窓口で支払う医療費の負担額が少なくなることがあります。研究の資金源としては、厚生労働科学研究費補助金を用いる見通しで、これに伴う利害の衝突はありません。

なお、保険給付の対象となる医療費は、通常どおりあなたの健康保険から支払われます。

1 5. この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

JOKER試験について分からないことを尋ねたい場合、さらに詳しい説明が欲しい場合、心配なことや気がかりなことがある場合は、いつでもご連絡ください。

1)臨床研究責任医師；

氏名；細田 徹（職名；東海大学 創造機構 特任准教授、榊原記念病院 循環器内科 非常勤医員）
連絡先；0463-93-1121（内線 2784）

2)臨床研究分担(担当)医師；

氏名；井口信雄（職名；榊原記念病院 循環器内科 部長）
連絡先；042-314-3111

《おわりに》

以上の説明を十分にご理解いただけましたでしょうか。

この臨床研究に参加してもよいとお考えになりましたら、「同意文書」にお名前と日付をご記入ください。もしも分かりにくい内容やご不明な点があった場合や、さらに詳しい説明が必要でしたら担当医師まで遠慮なくおたずねください。

【責任医師保管用】

榊原記念病院 病院長 殿

同意書

私は、担当医師より**JOKER**試験について文書に基づいて下記項目の説明を受け、その内容を十分に理解し納得しました。その結果、私の自由意思により**JOKER**試験に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（□の中にご自分で“V”をつけてください）

- 臨床研究とは
- 心臓幹細胞について
- この臨床研究の目的
- 臨床研究に参加していただく患者さんの人数と臨床研究期間
- 臨床研究の方法
- あなたに守っていただきたいこと
- 予想される影響及び副作用
- 臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて
- 他の治療方法について
- 臨床研究が中止される場合
- 心臓幹細胞に関する新しい情報の提供について
- あなたの人権・プライバシーの保護について
- 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療について
- 費用の負担について
- この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者/研究参加者名(自筆署名)； (本人)

榊原記念病院 病院長 殿

JOKER試験について、患者さんに文書に基づいて上記の項目を十分に説明し、詳細について質問する機会を提供し、**JOKER**試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

【患者さん用】

榊原記念病院 病院長 殿

同意書

私は、担当医師より**JOKER**試験について文書に基づいて下記項目の説明を受け、その内容を十分に理解し納得しました。その結果、私の自由意思により**JOKER**試験に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（□の中にご自分で“V”をつけてください）

- 臨床研究とは
- 心臓幹細胞について
- この臨床研究の目的
- 臨床研究に参加していただく患者さんの人数と臨床研究期間
- 臨床研究の方法
- あなたに守っていただきたいこと
- 予想される影響及び副作用
- 臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて
- 他の治療方法について
- 臨床研究が中止される場合
- 心臓幹細胞に関する新しい情報の提供について
- あなたの人権・プライバシーの保護について
- 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療について
- 費用の負担について
- この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者/研究参加者名(自筆署名)； (本人)

榊原記念病院 病院長 殿

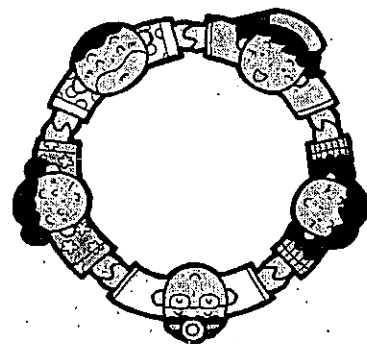
JOKER試験について、患者さんに文書に基づいて上記の項目を十分に説明し、詳細について質問する機会を提供し、**JOKER**試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

臨床研究についてのお願い

JOKER試験の趣旨と、 細胞治療にあたっての説明文書



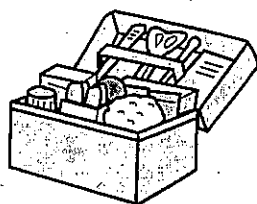
《はじめに》

この文書は、病気の治療に役立つ可能性のある臨床研究へのご協力をお願いするため、その研究内容について説明するものです。近年、心不全などの病気の治療に、心臓幹細胞を利用することが期待されています。心臓組織片から取り出され、体外で増やされた心臓幹細胞を、また心臓に戻す治療は、既に米国で20人の患者さんに行われ、その安全性が確かめられました。本研究は、同様の細胞を用いた治療について、安全であるかを確かめること、そして低下している心臓の働きへの影響を調べることを目的としています。

本研究は、国が定めた臨床研究に関する倫理指針、及びヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針を遵守して行われます。本研究の実施に当たっては、以下の3つをお約束します。

1. この臨床研究に参加するかどうかはご本人の意思により決めていただきます。決して強制されるものではありません。
2. いったん参加に同意されても、いつでも同意を取り消すことができます。
3. この臨床研究に参加されない場合でも、あるいは臨床研究の途中で同意を取り消された場合でも、医療機関は現時点で考えられる最善の治療を行いますので、あなたが不利益を被ることはありません。

以下に本研究についてご説明します。研究内容について十分にご理解をいただいた後に、研究への参加をご判断ください。また、分からないことは遠慮なく聞いてください。



榊原記念病院 ver. 2
2014年2月18日作成

目次

1. 臨床研究とは.....	3
2. 心臓幹細胞について.....	3
3. この臨床研究の目的.....	3
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数と臨床研究期間.....	3
5. 臨床研究の方法.....	3
6. あなたに守っていただきたいこと.....	5
7. 予想される影響及び副作用.....	5
8. 臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて.....	5
9. 他の治療方法について.....	5
10. 臨床研究が中止される場合.....	5
11. 心臓幹細胞に関する新しい情報の提供について.....	5
12. あなたの人権・プライバシーの保護について.....	6
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療について.....	6
14. 費用の負担について.....	6
15. この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先.....	6

1. 臨床研究とは

最近の医学の進歩には目覚ましいものがあることはご存知のことと思います。病気を持つ方への治療は、医学の進歩に対応して絶えず再検証され、改善されなければなりません。そのために不可欠なのが、患者さんを対象として治療の効果や副作用・合併症を調べる臨床研究です。このような臨床研究の結果、広く一般の患者さんが“時代に即したより良い治療”を受けることが出来るようになるのです。

細胞を用いた新しい治療方法が世の中に出て、実際に治療に使われるようになるには、その治療が病気に対して有効であるか、そして安全であるかを科学的に調べる必要があります。

臨床研究は、参加される患者さんの安全とプライバシーを守る為に厚生労働省が定めた「臨床研究に関する倫理指針」（2009年4月1日施行）と、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（2013年10月1日施行）を遵守し、「臨床研究実施計画書」に基づいて行われます。本研究もこれらの指針に則って、臨床研究に参加される可能性のある患者さんに、その内容を十分に理解していただいた上で、参加されるか否かを決めていただくために、この文書を用意しました。

この臨床研究については、専門の委員により構成された当院及び東海大学の専門倫理委員会での科学性、倫理性に関する十分な審査が行われ、さらに厚生労働大臣の意見を求めたうえで、実施することの承認が得られています。また、研究の開始後もその継続の可否等について、必要に応じて専門倫理委員会でも再度審議が行われることになっています。

2. 心臓幹細胞について

心臓幹細胞は、私たちの身体にわずかですが存在し、古くなった心臓の筋肉や血管を、新しく作り替える働きがあります。米国のハーバード大学では、2007年にヒト心臓のごく小さな一部分から取り出された心臓幹細胞を育てて増やすことに成功しました。2009年からは、免疫反応の恐れがないように心不全の患者さん本人の心臓幹細胞を用いた治療が行われています。さらに2011年には、IGF-1受容体というタンパク質を持つ心臓幹細胞が、より優れた能力を持つことが明らかになりました。

そこで日本においても、こうした心臓幹細胞を用いた治療を実現すべく、この臨床研究が計画されました。

3. この臨床研究の目的

この臨床研究は、**JOKER**試験と言います。トランプのジョーカーのように、この治療方法が心不全に対する切り札になって欲しいという願いを込めて名付けました。

JOKER試験の目的は、米国で20人の患者さんを対象に行われた同様の試験にならい、体外で育てたIGF-1受容体タンパク質を持つ心臓幹細胞を再び心臓に戻す治療の安全性と、心臓の働きへの影響を調べることです。

4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数と臨床研究期間

JOKER試験には、当院に通院する6名の患者さんに参加していただく予定です。

心臓幹細胞治療を受けていただいた後、2年間に亘って、心臓の働きが変化しているかどうかを、外来検査で調べさせていただきます。

5. 臨床研究の方法

あなたのバイパス手術に際して切離した右心耳のわずかな組織片から、心臓幹細胞を取り出し、体外で育てて増やしています。さらに、この中からIGF-1受容体タンパク質を持つ心臓幹細胞を選び、同様に育てています。これらの作業は、東海大学の実験室で、研究者によって行われています。

この研究参加への同意をされた場合には、造影MRI検査と心筋シンチグラム検査を受けていただきます。その結果に基づいて細胞治療が行われます。具体的には、心臓カテーテル（血管の中に挿入される細く柔らかい管）を用いて、バイパス血管の中に、IGF-1受容体タンパク質を持つ心臓幹細胞が注入されます。

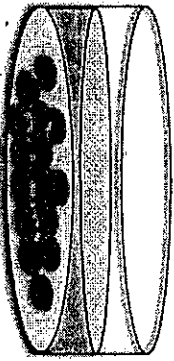
1. 右心耳より心臓組織
(1グラム以下)を採取。



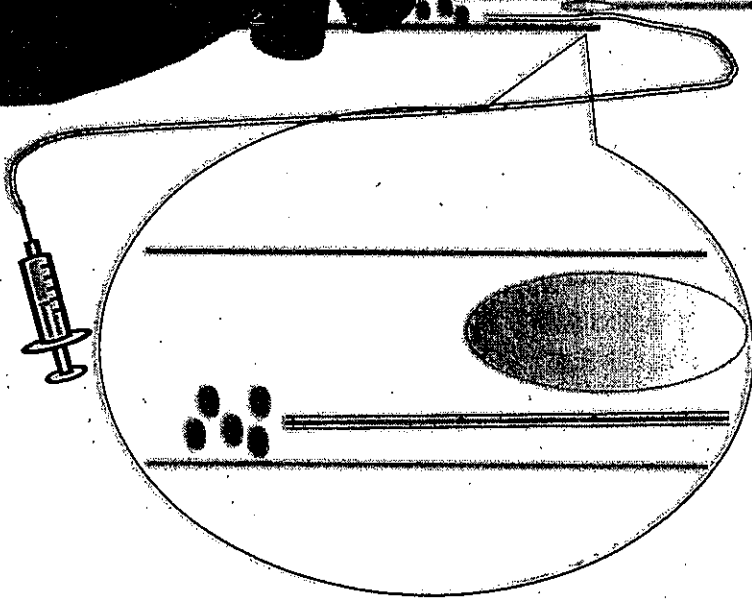
2. 心臓幹細胞を選び出す。



3. 体外で培養し、
幹細胞を増やす。



4-1. バルーン・カテーテルを用いて、
バイパス血管の血流を一時的に
遮断する。



4-2. マイクロ・カテー
テルを用いて、
バイパス血管内
に心臓幹細胞を
注入する。

細胞治療を受けていただいた方には、心臓の働きを評価するために、治療1ヶ月後、3ヶ月後、以降3ヶ月毎に2年間に亘って自覚症状や血液検査、心電図、胸部レントゲン、心臓超音波の各検査を受けていただきます。さらに、心臓の筋肉が新しく出来ているかどうかを調べるために、1年後と2年後に造影MRI検査と心筋シンチグラム検査を受けていただき、IGF-1受容体タンパク質を持つ心臓幹細胞による治療の影響を判定します。

6. あなたに守っていただきたいこと

あなたが**JOKER**試験に参加される場合には、次のことを守っていただくようお願いします。

- (1) 決められた来院日には必ずお越しください。もしも予約日に来院できなくなった場合には、ご連絡ください。検査はその項目毎に行う時期が決まっていますので、決められた時期に検査を受けてくださるようお願いします。不都合がある場合には可能な範囲で調整いたしますので、お知らせください。
- (2) 臨床研究期間中に他の医師の診察を受ける場合には、必ず「**JOKER**試験に参加していること」をお伝えください。
- (3) 新たに薬を飲みはじめる場合や、民間療法を行う場合、他の医師の診察を受ける場合には、必ず担当医師にお知らせください。

7. 予想される影響及び副作用

本研究で用いる心臓幹細胞の臨床応用として、米国で先行研究が行われました。2009年から、20人の心不全の患者さんに対して、ご本人の心臓幹細胞が、本研究と同様にカテーテルを通して冠動脈内に注入されました。この臨床試験の中間結果は良好で、これまでのところ、腫瘍の発生など明らかな副作用は認められておらず、幹細胞治療によって心不全が改善する傾向が見られました。

予想される副作用については、他の細胞を用いて行われた心臓病治療研究の結果から推測するしか方法はありませんが、知られている事実には、細胞投与に伴う顕微鏡レベルの微小心筋梗塞、不整脈の誘発、腫瘍の発生があります。

心臓幹細胞治療の有効性は未だ確立されたものではなく、米国での初期成績が他の施設や、より多くの患者さんでも再現されるかは現在の課題です。日本では本研究が最初の試みとして、この治療の安全性を確かめ、心臓への影響を調べるために企画されました。

8. 臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて

JOKER試験への参加は、あなたの自由意思によります。あなたが参加を断られても、不利益を被ることはありません。また、**JOKER**試験の途中であっても、細胞注入の前であれば、あなたはいつでも参加を取りやめることができます。

9. 他の治療方法について

現在、心不全に対して外来で可能な薬物治療はすべて行っておりますので、細胞治療の代わりになる治療法はありません。

10. 臨床研究が中止される場合

JOKER試験への参加に同意していただいても、あなたが参加への同意を取り消した場合には研究を中止させていただきます。これに伴い、幹細胞は廃棄されます。ただし、細胞治療後の2年間は、健康被害が生じた場合に原因を調べる目的のため、細胞を廃棄せずに保存します。

11. 心臓幹細胞に関する新しい情報の提供について

JOKER試験に参加された後、心臓幹細胞による治療について、あなたの参加継続の意思に影響を与える可能性のある情報（たとえば、他の患者さんに予想されなかった重い副作用が発生したなど）が得られた場合には、速やかにあなたにご説明します。特に重要な情報は、文書でもお知らせします。その場合は、この試験を継続していただけるか、あなたの意思を確認させていただきます。

1 2. あなたの人權・プライバシーの保護について

検査結果などのあなたの診療情報をこの研究結果の解析のために利用する場合には、個人情報すべてを削除した上で、識別番号によって管理いたします。こうすることで研究者には、その診療情報が誰のものかわからなくなります。

あなたの年齢・性別及び病気に関する情報は、識別番号により匿名化された上で、その利用目的が妥当とする専門倫理委員会での審査に基づいて、共同研究機関である東海大学に提供されますが、それ以外の個人情報は院外には出されません。

JOKER試験により得られた成果は、学会で発表されたり、医学雑誌に掲載されたり、また記録が厚生労働省に報告されたりしますが、あなたが特定できないような形で公表しますので、個人情報は保護されます。

1 3. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療について

JOKER試験に参加されている間に、なんらかの症状や身体の不調がありましたら、すぐに担当医師にご連絡ください。速やかに診察と適切な治療を行います。また、臨床研究保険に加入しておりますので、本研究と健康被害との因果関係が否定されず、過失が認められない場合には、臨床研究保険に規定された範囲内で補償いたします。

1 4. 費用の負担について

心臓幹細胞治療後の2年間、保険給付の対象とならない医療費（心臓カテーテルによる細胞注入のための入院、造影**MRI**検査、心筋シンチグラム検査）は、**JOKER**試験のための研究費から支払われます。そのため、この臨床研究に参加された場合、あなたが当院の窓口で支払う医療費の負担額が少なくなることがあります。研究の資金源としては、厚生労働科学研究費補助金を用いる見通しで、これに伴う利害の衝突はありません。

なお、保険給付の対象となる医療費は、通常どおりあなたの健康保険から支払われます。

1 5. この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

JOKER試験について分からないことを尋ねたい場合、さらに詳しい説明が欲しい場合、心配なことや気がかりなことがある場合は、いつでもご連絡ください。

1)臨床研究責任医師；

氏名；細田 徹（職名；東海大学 創造機構 特任准教授、榊原記念病院 循環器内科 非常勤医員）
連絡先；0463-93-1121（内線 2784）

2)臨床研究分担(担当)医師；

氏名；井口信雄（職名；榊原記念病院 循環器内科 部長）
連絡先；042-314-3111

《おわりに》

以上の説明を十分にご理解いただけましたでしょうか。

この臨床研究に参加してもよいとお考えになりましたら、「同意文書」にお名前と日付をご記入ください。もしも分かりにくい内容やご不明な点があった場合や、さらに詳しい説明が必要でしたら担当医師まで遠慮なくおたずねください。

【責任医師保管用】

榊原記念病院 病院長 殿

同意書

私は、担当医師より**JOKER**試験について文書に基づいて下記項目の説明を受け、その内容を十分に理解し納得しました。その結果、私の自由意思により細胞治療を受けることに同意します。

【説明を受け理解した項目】（□の中にご自分で“V”をつけてください）

- 臨床研究とは
- 心臓幹細胞について
- この臨床研究の目的
- 臨床研究に参加していただく患者さんの人数と臨床研究期間
- 臨床研究の方法
- あなたに守っていただきたいこと
- 予想される影響及び副作用
- 臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて
- 他の治療方法について
- 臨床研究が中止される場合
- 心臓幹細胞に関する新しい情報の提供について
- あなたの人權・プライバシーの保護について
- 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療について
- 費用の負担について
- この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者/研究参加者名(自筆署名)； (本人)

榊原記念病院 病院長 殿

JOKER試験について、患者さんに文書に基づいて上記の項目を十分に説明し、詳細について質問する機会を提供し、細胞治療を受けるか否かを判断するのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

【患者さん用】

榊原記念病院 病院長 殿

同意書

私は、担当医師より**JOKER**試験について文書に基づいて下記項目の説明を受け、その内容を十分に理解し納得しました。その結果、私の自由意思により細胞治療を受けることに同意します。

【説明を受け理解した項目】（□の中にご自分で“V”をつけてください）

- 臨床研究とは
- 心臓幹細胞について
- この臨床研究の目的
- 臨床研究に参加していただく患者さんの人数と臨床研究期間
- 臨床研究の方法
- あなたに守っていただきたいこと
- 予想される影響及び副作用
- 臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて
- 他の治療方法について
- 臨床研究が中止される場合
- 心臓幹細胞に関する新しい情報の提供について
- あなたの人権・プライバシーの保護について
- 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療について
- 費用の負担について
- この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者/研究参加者名(自筆署名)； (本人)

榊原記念病院 病院長 殿

JOKER試験について、患者さんに文書に基づいて上記の項目を十分に説明し、詳細について質問する機会を提供し、細胞治療を受けるか否かを判断するのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

