

平成 25 年 7 月 12 日

大阪大学医学部附属病院から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

大阪大学医学部附属病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりまとめましたので報告いたします。

記

1. 重症心筋症に対する骨格筋筋芽細胞シート移植による治療法の開発
申請者：大阪大学医学部附属病院 病院長 吉川 秀樹
申請日：平成 24 年 10 月 24 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	重症心筋症に対する骨格筋筋芽細胞シート移植による治療法の開発
申請年月日	平成24年10月24日
実施施設及び研究責任者	大阪大学医学部附属病院 澤 芳樹
対象疾患	重症心筋症（拡張型心筋症及び虚血性心筋症）
ヒト幹細胞の種類	骨格筋筋芽細胞
実施期間及び対象症例数	3年間 DCM20症例及びICM20症例、対照群も同数
治療研究の概要	LVAS装着を必要とする前段階、または年齢などにより心移植適応とならない重症心筋症患者に対し、自己の骨格筋から単離した筋芽細胞を、温度応答性培養皿を用いてシート化し、心臓外壁に移植する。対照群については、best supportive な内科的治療を続行する。
その他（外国での状況等）	申請者により、LVAS装着患者に対する筋芽細胞シート移植の臨床研究が、指針施行以前より開始され、総括が行われている。平成21年8月より開始された第1相試験ではDCM5例、ICM7例にシート移植を実施し、安全性の観点から研究の継続に差し支えないとの中間報告がなされている。
新規性について	骨格筋筋芽細胞シートによる第2相臨床研究である。

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要（○）と主な変更内容（●）

0) 審査回数

4回（平成24年11月、25年2月、3月、5月）

1) 第1回審議

①開催日時：平成24年11月26日（水）17:00～19:00

（第23回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

平成24年10月24日付けで大阪大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：重症心筋症）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

1. プロトコールについて

○ 今回シングルアームにて申請を行われておられますが、有効性を評価することが目的であるため、コントロールはやはりなんらかの形で考慮いただきたいと思えます。例えば、循環器内科との共同研究を行い、内科治療によりベストの治療を受けた症例と比較するプロトコールに変更していただけますか。

- 「倫理性や実行可能性の観点から同時対照を設定したダブルアームの比較試験の実施は困難であるため、本試験では単群試験での前後比較のデザインとした。本試験の患者では設定した評価指標の改善は見込めないと想定しているため、移植群単群での前後比較で維持または改善が示せれば有効であると判断できると考える。」との返答を得た。

2. 品質・安全性について

○ 筋芽細胞移植では、フランスでは重症の不整脈が出て中止になりましたが、筋芽細胞シート移植では悪性不整脈が起こらないのはどのような違いによるものでしょうか。

- 「ホスト心筋から伝播した電氣的興奮は、移植した筋芽細胞シートには伝播されていないことをブタ梗塞モデルで確認した。一方、フランスで行われた針による細胞移植法は、針による心筋組織障害により、癒痕組織が形成され、移植部位での多数の炎症細胞の浸潤が確認されており、これらの物理的および炎症による組織障害が不整脈の原因であることが推察されている。」との返答を得た。

2) 第2回審議

①開催日時： 平成25年2月6日(水) 16:00~18:30

(第24回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

平成24年10月24日付けで大阪大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:重症心筋症)について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

1. プロトコールについて

- ご承知の通り、心不全の治療予後はばらつきが大きく、有効性をみていくには、背景を揃えたコントロール群が必要になります。比較試験を実施する場合、採りうる方法としては、best supportive な内科的治療群 vs best supportive な内科治療+シート移植で検討するべきかと思えます。

- 「本研究で対象とする患者は、これまで本学で実施してきたヒト幹研究指針に沿った臨床研究で対象とした患者と同様であり、本学循環器内科の心不全チームが心移植適応患者と等しく best supportive な内科的心不全治療を十分に行ってもそれ以上の回復効果の無い患者です。そこで、best supportive な内科的治療群を対照治療群とし、best supportive な内科的治療+シート移植治療群を被験治療群とする並行群間比較試験を実施することを考えると、多くは被験シートの移植を希望して来院した患者である以上、best supportive な内科的治療の継続を希望する患者はそれほどいません。また、これまで best supportive な内科的治療が十分に行われ、

定常状態となっている患者に症状の改善、心機能の改善が起こるとは考えにくく、いわば評価のための reference 群の位置づけとしての best supportive な内科的治療群を対照治療群として設定することは倫理的にはメリットがありません。対照治療群へ割り付けられた患者において、規定の観察期間の完了後、delayed された被験シートの移植を許容するデザインも考えられますが、筋芽細胞シートを移植する機会を逸してしまう場合もありえるなど勧められません。被験シートの移植の有効性を評価するための適切なデザインは、best supportive な内科的治療+シート移植単独治療群の単独の介入前後での比較、すなわち、自己対照によるデザインが適切であると考えます。」との返答を得た。

- 移植プラス弁移植などがあると、治療効果の判定が難しくなります。治療群としては、シート移植に限るなど、治療方法を揃えた形で臨床研究を行ってください。
- 「既存の治療を最大限に行わずに、筋芽細胞シート治療のみを行った場合、ぎりぎりの状態で生活をしている心不全患者に対しては、不利益であると考えます。有効性を評価する際、筋芽細胞シートの効果が、既存の外科的治療の効果により修飾されてしまうことが危惧されますが、既存の外科的治療の効果が安定する術後 3 カ月以降に、筋芽細胞シート治療を行うことにより、純粋な筋芽細胞シートの有効性を観察できるものと思われまます。」との返答を得た。
- しっかりとしたプロトコールを組むためにも、循環器内科に研究分担者に加わっていただき、共同して研究を行っていただきたい。
- 「循環器内科の先生に研究分担者になっていただき、協力して、議論を行いながら、プロトコールを実践していきたい。」との返答を得た。

3) 第3回審議

- ①開催日時： 平成 25 年 3 月 27 日（水）17:00～19:30
(第 25 回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

平成 24 年 10 月 24 日付けで大阪大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：重症心筋症）について、申請者からの提出

資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

1. プロトコールについて

- 事情は了解されますので無作為割付までは求めませんが、やはり比較試験は実施していただけるでしょうか。同時期に、best supportive な内科的治療群 vs best supportive な内科治療+シート移植で検討していただきたいです。
 - 「無作為割付まで求めないということをございましたので、best supportive な心不全治療群 vs best supportive な心不全治療+シート移植にて比較試験を実施させていただきます。本プロジェクトに参加する筋芽細胞シート治療を受けた患者と、バックグラウンドがマッチするようにコントロール患者を選定し、主評価項目、副次的評価項目を比較するプロトコールを作成いたします。」との返答を得た。
- 移植プラス弁移植などがあると、やはり治療効果の判定が難しくなります。治療群としては、シート移植に限るなど、治療方法を揃えた形で臨床研究を行ってください。
 - 「本プロトコールにおいては、弁置換術等様々な手術と同時にコンビネーションするようにもとれる記載でしたが、実際には筋芽細胞シート移植と同時期に他の手術は行っておりません。臨床的に上記既存治療が行われてから4カ月以上も経過すれば、以前行った既存治療の影響をうけない Sole therapy 群であり、シート移植に限った治療群といえます。患者背景として、適応となる既存治療を全て行い、4カ月経過しても症状の改善がなく、EF が35%以下の患者を適応患者と定義します。」との返答を得た。

4) 第4回審議

①開催日時： 平成25年5月27日(水) 17:00~19:30

(第26回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

平成 24 年 10 月 24 日付けで大阪大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：重症心筋症）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

1. プロトコールについて

- ダブルアームで実施するなら内科的治療も臨床研究として実施されます。その際、循環器内科医が研究協力者ではなく、研究分担者として参加することが必須です。そのような体制で参加できる循環器内科の研究者一覧を示して下さい。

- 「研究体制を提示し、プロトコールも改訂しました。」との返答を得た。

5) 第 5 回審議

①委員会の開催はなし

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、大阪大学医学部附属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

大阪大学医学部附属病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：重症心筋症）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。

骨格筋採取



麻酔下に内側広筋から骨格筋を3g以上採取



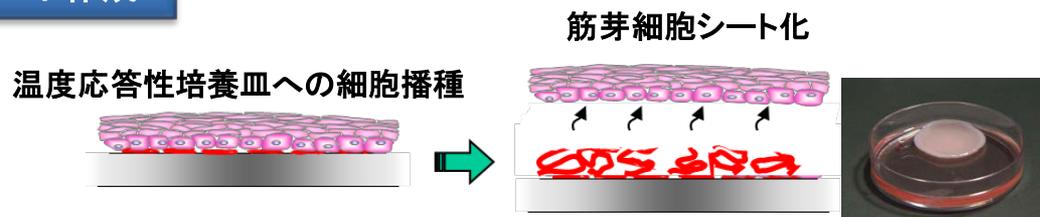
細胞培養・単離



Cell Processing Centerにて筋芽細胞を単離・培養



筋芽細胞シート作成



筋芽細胞シート化

温度応答性培養皿への細胞播種

シート移植術



全身麻酔下、側開胸で心表面に筋芽細胞シートを移植

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成24年 10月 24日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15	
	名称	大阪大学医学部附属病院	06-6879-6551 (電話番号) 06-6879-6549 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	大阪大学医学部附属病院長	吉川 秀樹



下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
重症心筋症に対する骨格筋筋芽細胞シート移植による治療法の開発	大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座 心臓血管外科学 教授 澤 芳樹



ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		重症心筋症に対する骨格筋筋芽細胞シート移植による治療法の開発		
研究機関				
	名称	大阪大学医学部附属病院		
	所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2		
	電話番号	06-6879-5111		
	FAX 番号	06-6879-5207		
研究機関の長				
	役職	病院長		
	氏名	吉川 秀樹		
研究責任者				
	所属	大阪大学大学院医学系研究科外科学臨床研究医学専攻 外科学講座心臓血管外科学		
	役職	教授		
	氏名	澤 芳樹		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 06-6879-3160 /Fax : 06-6879-3159	
		E-mail	sawa@surg1.med.osaka-u.ac.jp	
	最終学歴	大阪大学医学部		
	専攻科目	心臓血管外科		
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			
	所在地	〒		
	電話番号			
	FAX 番号			
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			
	氏名			
臨床研究の目的・意義		重症心筋症患者を対象として、培養骨格筋筋芽細胞シート移植術に基づく再生療法の効果、安全性、及び実施可能性を評価することを目的とする。主要評価項目は左室全体の収縮機能（LVEF）を指標として、有効性を確認することである。副次評価項目は、筋芽細胞シート移植術の実施可能性、左室心筋局所の収縮性の改善、左室		

		<p>リモデリング、心不全の重症度・症状の改善、及び、有害事象の観察（有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間）とする。</p> <p>本臨床研究の意義は、重症心筋症患者を対象とした自己細胞由来の筋芽細胞シート移植術の有効性、安全性を明らかにし、LVASの装着及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。</p> <p>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、及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>
臨床研究の対象疾患		
	名称	重症心筋症（拡張型心筋症（DCM）及び虚血性心筋症（ICM））
	選定理由	<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、心臓移植及びLVASの装着は、それぞれ深刻なドナー不足や合併症など多くの問題を抱えているという背景も考慮して、本臨床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重症心筋症（DCM及びICM）患者、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。また、ICMにおいては、極めて重症の、例えば高度肺高血圧症を有するようなICM患者を対象とする。</p>
被験者等の選定基準		<p>本臨床研究は、試験物である筋芽細胞シートを作製・移植する群（以下、「筋芽細胞シート移植群」という）と、最大限の既存の心不全治療のみを行う群（以下、「対照群」という）の2群を置く。</p> <p>また、筋芽細胞シート移植術に必要な筋芽細胞は、患者自身の骨格筋から採取される。すなわち、本臨床研究の筋芽細胞シート移植群における患者への介入は、この骨格筋採取行為から開始されていると考えられ、この骨格筋採取から筋芽細胞シート作成までの過程も評価の対象とする。本臨床研究では、この過程を明確にして症例登録を行い、筋芽細胞シート移植術の効果だけでなく安全性及び実施可能性の評価を行うために、筋芽細胞シート移植群においては以下の2段階の症例登録（骨格筋採取前の症例登録並びに筋芽細胞シート移植術実施前の症例登録）を行うこととする。</p>

【筋芽細胞シート移植群への被験者一次登録時の適格基準】

本臨床研究への一次登録時に、以下の一次登録選択基準のすべての項目を満たし、一次登録除外基準のいずれの項目にもあてはまらない患者を筋芽細胞シート移植群の被験者とする。

【筋芽細胞シート移植群への一次登録選択基準】

- 1) 臨床的診断による拡張型心筋症*、あるいは虚血性心筋症と診断されている患者
*: 特発性 DCM、心筋炎後心筋症、産褥後心筋症、肥大型心筋症（拡張相）など
- 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 II 度以上の心不全が持続している患者
- 3) 同意取得時点で、対象疾患に対する標準治療を全て行ってから 4 カ月以上経過しており、標準治療での症状の改善が現状以上には得られない患者。ただし、本基準については、循環器内科との合同カンファレンスにて認められること。
- 4) 一次登録前 4 週以内に心臓超音波検査で左室駆出率が 35%以下の患者
- 5) 同意取得時に年齢が 20 歳以上の患者。
- 6) 本臨床研究への筋芽細胞シート移植群としての参加について、文書によるインフォームド・コンセントが得られている患者

【筋芽細胞シート移植群への一次登録除外基準】

- 1) 筋変性疾患を有する患者
- 2) 活動性の感染症を有する患者
- 3) 登録前6ヵ月以内にアルコール中毒症又は薬物依存症の既往を有する患者
- 4) 登録前5年以内に悪性腫瘍を有する患者
- 5) HIV、HBV、HCV、HTLV陽性である患者
- 6) 妊娠あるいは妊娠している可能性がある患者
- 7) 精神病又は精神症状を合併しており本臨床研究への参加が困難と判断される患者
- 8) その他、研究責任者の判断により、本臨床研究への参加が不適当と考えられる患者

【筋芽細胞シート移植群への被験者二次登録時の適格基準】

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。

【筋芽細胞シート移植群への二次登録選択基準】

- 1) 一次登録が完了している患者
- 2) 実施計画書「7.2.2. 規格」に規定された品質をみたす自己由来細胞（培養筋芽細胞シート）が作製されている患者
- 3) 温度感受性培養皿内で筋芽細胞シートが剥離している患者

【筋芽細胞シート移植群への二次登録除外基準】

- 1) 自己細胞由来の筋芽細胞シート作製完了後の本臨床研究への参加継続を拒否した患者
- 2) その他、研究責任者の判断により、本臨床研究への参加継続が不相当と考えられる患者

【対照群への被験者一次登録時の適格基準】

【対照群への一次登録選択基準】

- 1) 臨床的診断による拡張型心筋症*、あるいは虚血性心筋症と診断されている患者
*: 特発性 DCM、心筋炎後心筋症、産褥後心筋症、肥大型心筋症（拡張相）など
- 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 II 度以上の心不全が持続している患者
- 3) 同意取得時点で、対象疾患に対する標準治療を全て行ってから 4 カ月以上経過しており、標準治療での症状の改善が現状以上には得られない患者。ただし、本基準については、循環器内科との合同カンファレンスにて認められること。
- 4) 一次登録前 4 週以内に心臓超音波検査で左室駆出率が 35%以下の患者
- 5) 同意取得時に年齢が 20 歳以上の患者。
- 6) 本臨床研究への対照群としての参加について、文書によるインフォームド・コンセントが得られている患者
- 7) 以下の患者背景因子（以下、「マッチング変数」という）において、筋芽細胞シート移植群へすでに登録されている被験者

	<p>のうちいずれか一人の被験者と1対1でマッチできる患者</p> <p>① LVEF (10 以下/10 を超える-15 以下/15 を超える-20 以下/… /30 を超える-35 以下、からなる層)、② LVDd (55 以下/55 を超える-60 以下/60 を超える-65 以下/… / 80 を超える-85 以下、からなる層)、LVDs (45 以下/45 を超える-50 以下/50 を超える-55 以下/…/75 を超える-80 以下、からなる層)、③ 肺高血圧症の有無、④ NYHA (II/III/IV)、⑤ 年齢 (20 以下/20 を超える-25 以下/25 を超える-30 以下/…/70 を超える-75 以下)、⑥ β 遮断薬の有無、⑦ アンジオテンシン変換酵素阻害剤の有無、⑧ アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の有無、⑨ 利尿薬の有無、⑩ CRT-D の有無</p> <p>【対照群への一次登録除外基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 筋変性疾患を有する患者 活動性の感染症を有する患者 登録前6ヵ月以内にアルコール中毒症又は薬物依存症の既往を有する患者 登録前5年以内に悪性腫瘍を有する患者 HIV、HBV、HCV、HTLV陽性である患者 妊娠あるいは妊娠している可能性がある患者 精神病又は精神症状を合併しており本臨床研究への参加が困難と判断される患者 その他、研究責任者の判断により、本臨床研究への参加が不適当と考えられる患者 <p>【対照群への被験者一次登録時の適格基準】</p> <p>対照群被験者においては、筋芽細胞シートの作製・移植が行われないため、二次登録は実施しない。</p>
--	--

臨床研究に用いるヒト幹細胞

	種類	骨格筋筋芽細胞
	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	<ol style="list-style-type: none"> 外科手術の立案 <p>一次登録完了後に、症例に応じて筋芽細胞シート移植術までに必要な外科手術（僧帽弁形成術、左室形成術、冠動脈バイパス術、及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、大網移植、PCIなど）の計画を立てる（外科手術を計画しないことも可能である）。</p>

		<p>2) 自己骨格筋からの筋芽細胞の採取 一次登録完了後に、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3g以上を採取する。</p> <p>3) 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：CPC）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、筋芽細胞凍結時に実施計画書「7.2.2. 規格」に規定された品質を満たさない場合には、「2）自己骨格筋からの筋芽細胞の採取」を再度実施する。2回実施しても実施計画書「7.2.2. 規格」に規定された品質を満たさない場合には実施計画書「12.1. 被験者毎の中止基準」に従う。</p> <p>4) 筋芽細胞シートの作製 筋芽細胞解凍後、温度感受性培養皿に播種する。培養終了後、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、出荷判定を行い、二次登録の手続きを行う。その後、筋芽細胞シートを手術室へ搬入する。なお、筋芽細胞シートの作製時に実施計画書「7.2.2. 規格」に規定された品質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、「2）自己骨格筋からの筋芽細胞の採取」を再度実施する。2回実施しても試験物概要書実施計画書「7.2.2. 規格」に規定された品質を満たさない場合には実施計画書「12.1. 被験者毎の中止基準」に従う。</p> <p>5) 筋芽細胞シート移植術 筋芽細胞シート移植術は、左側開胸又は胸骨正中切開にて筋芽細胞シート移植を行う。筋芽細胞シート移植術と他の必要な外科手術を同時に行う場合は、先に他の外科手術を行い、その後、同術野より筋芽細胞シートを移植する。 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。</p>
--	--	---

		<p>なお、これまでの臨床研究の結果から、懸念される重篤な不整脈の発生予測及びリスク低減のために、移植後少なくとも2週間は入院することとし、継続的な観察と速やかな対応が行える環境とする。</p>
	調製（加工）工程	①有・無
	非自己由来材料使用	①有・無 動物種（ウシ）
	複数機関での実施	有・①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		<p>有害事象の観察：骨格筋採取から、筋芽細胞シート移植後の有害事象を観察する（有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間）。</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由		<p>筋芽細胞シート移植術は、心機能改善効果を有することをラット心筋梗塞モデル^(14,15)、DCMハムスター⁽¹⁶⁾ならびに、イヌDCM様モデルを用いた大動物前臨床研究⁽¹⁷⁾において示されている。また、冠動脈の支配状態がヒトに近く、側副血行路が発達しないため慢性心不全モデルにより適したミニブタを用いた試験においても、低下した左室収縮機能は、ブタ骨格筋芽細胞シートの心臓表面へ貼付することにより改善が認められた（試験物概要書3.1.1効力を裏付ける薬理作用）。</p> <p>既に終了したLVAS装着済みのDCM患者（4症例）を対象とした筋芽細胞シート移植術の臨床研究で、筋芽細胞シート移植術は、安全な治療法で、LVASからの離脱（2症例）、及び心臓移植（2症例、筋芽細胞シート移植後それぞれ594日後、560日後）に到達するという結果が得られている（試験物概要書参照）。また、現在、進行中のLVAS装着前の重症心筋症患者（DCM、ICM）を対象とした臨床研究でも、これまで筋芽細胞シート移植を行った患者に筋芽細胞シートに起因する重篤な有害事象は認められていなく、有効性を示唆する成績が得られつつある。すなわち、重症心筋症患者に対する筋芽細胞シート移植は、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。</p> <p>以上のような非臨床及び臨床研究の結果を踏まえ、安全性の検討の段階から、先進医療制度の下で、より多くの患者を対象として有効性と安全性の更なる検討へと進むことは可能と考えられた。</p>

デザインの型

- 1) 単施設
- 2) デザインの型：マッチングされた対照をもつ前向き研究
(prospective matched controlled study)：4.3.1項の7) のマッチング変数を用いて、筋芽細胞シート移植群の各被験者に最大限の既存の心不全治療の被験者を1対1でマッチングを行う。
- 3) 対照：最大限の既存の心不全治療
- 4) ランダム化：無
- 5) 遮蔽化：無

目標登録被験者数・被験者登録期間・研究実施期間

目標登録被験者数：筋芽細胞シート移植群の二次登録被験者として、DCM症例20例及びICM症例20例。対照群の一次登録被験者として、DCM症例20例及びICM症例20例。

被験者登録期間：3年（本実施計画書が承認され、病院長の実施許可が通知された日を研究開始とし、それから3年間、被験者一次登録を受理する）

研究実施期間：4年（本実施計画書が承認され、病院長の実施許可が通知された日を研究開始とし、それから4年以内に最終被験者の研究参加を終了する）

プロトコル治療の定義

- 1) 筋芽細胞シート移植群
本臨床研究における筋芽細胞シート移植群のプロトコル治療とは、上記「採取、調製、移植又は投与の方法」に示す「自己骨格筋からの筋芽細胞の採取」開始から「培養骨格筋筋芽細胞シート移植術」完遂までとする。
一次登録後、90日以内にプロトコル治療を開始する。
- 2) 対照群
本臨床研究における対照群のプロトコル治療とは、被験者最終観察までの内科的治療とする。
一次登録後、90日以内に観察期の起点（0日）を設定する。

併用治療

- 1) 併用薬／治療
心不全治療薬剤に関しては、本臨床研究の被験者の安全性確保のため、プロトコル治療終了後も術前に服用していた以下の薬剤の服用を継続する。

- (1) β遮断薬
- (2) ARB
- (3) ACE阻害薬

2) 外科手術

骨格筋採取、筋芽細胞シート移植以外の外科手術については、併用を禁止する。

支持治療

1) 致死性不整脈出現の場合

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ト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。

後治療

プロトコル治療終了後又はプロトコル治療中止後、被験者に致死性不整脈が検出された場合には「併用治療」及び「支持治療」と同様に適切な薬物治療を行う。当該不整脈が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。

登録被験者の研究参加期間

1) 筋芽細胞シート移植群

筋芽細胞シート移植群の被験者の研究参加期間は、一次登録日から移植後24週の検査終了日 (中止の場合は中止時の検査終了日) までとする。

前観察期間：骨格筋採取前3か月以内、及び移植前3週以内

プロトコル治療期間：骨格筋採取から筋芽細胞シート移植、最終観察終了 (筋芽細胞シート移植後24週) まで

筋芽細胞シート移植後観察期間：24週

2) 対照群

対照群の被験者の研究参加期間は、一次登録日から登録後24週の検査終了日 (中止の場合は中止時の検査終了日) までとする。

プロトコル治療期間：一次登録日から最終観察終了 (一次登録後24週) まで

	<p>学部附属病院「ヒト幹細胞を用いる臨床研究における有害事象への対応に関する手順書」(以下「有害事象手順書」と記す。)に従い病院長に報告し、当該臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などの審議を受け、必要な場合は臨床研究を中止する。</p> <p>さらに、「有害事象手順書」に従い、病院長は、本臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合等が発生した場合には、それに対する対応の状況と結果を公表し、厚生労働大臣に逐次報告する。研究期間のみならず研究終了後の追跡調査において重篤な有害事象や不具合が明らかになった場合も厚生労働大臣への報告を行う。研究期間のみならず研究終了後の追跡調査において「重大な出来事」が明らかになった場合も厚生労働大臣への報告を行う。</p>				
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>研究責任者は、研究終了後も有効性及び安全性の確保の観点から、定期的な経過観察のための診察等により、適当な期間の追跡調査を実施するとともに、必要に応じて、適切な措置を講ずるよう努める。</p> <p>研究責任者は、追跡調査の結果、重大な事態が認められた場合には、その結果について病院長に報告する。</p> <p>なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。</p>				
臨床研究に伴う補償					
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="244 1198 603 1249">補償の有無</td> <td data-bbox="603 1198 1463 1249">有 <input checked="" type="radio"/> 無</td> </tr> <tr> <td data-bbox="244 1249 603 1729">補償が有る場合、その内容</td> <td data-bbox="603 1249 1463 1729"> <p>臨床研究は補償保険が設定できないため、適切な補償保険への加入は不可能である。本臨床研究の実施に起因して有害事象又は不具合が発生し、被験者に健康被害が生じた場合は、適切な治療その他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大阪大学医学部附属病院が誠意を持って対応する。</p> <p>なお、研究責任者及び実施医療機関は、当該臨床研究において一切の金銭的利益を受けず、臨床研究の実施も研究費によってまかなわれている。そのため、生じた健康被害においての医療費・医療手当の支給が困難であり、提供される治療等には、健康保険を適用し、その他の補償は行わない。</p> </td> </tr> </table>	補償の有無	有 <input checked="" type="radio"/> 無	補償が有る場合、その内容	<p>臨床研究は補償保険が設定できないため、適切な補償保険への加入は不可能である。本臨床研究の実施に起因して有害事象又は不具合が発生し、被験者に健康被害が生じた場合は、適切な治療その他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大阪大学医学部附属病院が誠意を持って対応する。</p> <p>なお、研究責任者及び実施医療機関は、当該臨床研究において一切の金銭的利益を受けず、臨床研究の実施も研究費によってまかなわれている。そのため、生じた健康被害においての医療費・医療手当の支給が困難であり、提供される治療等には、健康保険を適用し、その他の補償は行わない。</p>
補償の有無	有 <input checked="" type="radio"/> 無				
補償が有る場合、その内容	<p>臨床研究は補償保険が設定できないため、適切な補償保険への加入は不可能である。本臨床研究の実施に起因して有害事象又は不具合が発生し、被験者に健康被害が生じた場合は、適切な治療その他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大阪大学医学部附属病院が誠意を持って対応する。</p> <p>なお、研究責任者及び実施医療機関は、当該臨床研究において一切の金銭的利益を受けず、臨床研究の実施も研究費によってまかなわれている。そのため、生じた健康被害においての医療費・医療手当の支給が困難であり、提供される治療等には、健康保険を適用し、その他の補償は行わない。</p>				
個人情報保護の方法					
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="244 1774 603 1971">連結可能匿名化の方法</td> <td data-bbox="603 1774 1463 1971"> <p>被験者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="244 1971 603 2016">その他</td> <td data-bbox="603 1971 1463 2016"> <p>公表に際しては被験者の名前が直接公表されないことがない等、被</p> </td> </tr> </table>	連結可能匿名化の方法	<p>被験者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。</p>	その他	<p>公表に際しては被験者の名前が直接公表されないことがない等、被</p>
連結可能匿名化の方法	<p>被験者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。</p>				
その他	<p>公表に際しては被験者の名前が直接公表されないことがない等、被</p>				

		験者の個人情報の保護については十分に配慮する。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	① 当該研究に係る研究資金の調達方法	本臨床研究に関して、外部からの資金提供はない。本臨床研究に関連する経費は大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学講座への研究費など自己調達した資金を使用する。
	② 既に行わ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	研究責任者らは、すでに LVAS 非装着の重症心筋症 (DCM 及び ICM) 患者に対する筋芽細胞シート移植のヒト幹細胞臨床研究 (以下、「現行臨床研究」とする) を実施中*である。現行臨床研究は、安全性の評価を目的として実施している。 今回、研究責任者らは、本臨床研究を、現行臨床研究に続いて、多数の重症心筋症 (DCM 及び ICM) 患者を対象として、有効性をより検証的に評価する目的で計画した。 すなわち、本臨床研究の新規性は以下の 2 点である。 ①有効性の評価を主要評価に置いたこと ②有効性の評価に新たな項目を加えたこと なお、本臨床研究と現行臨床研究との間で、培養筋芽細胞シートの作製・移植手順に違いはない。 *:厚生労働省「ヒト幹指針への適合性が承認され我が国で実施されているヒト幹細胞臨床研究の一覧」の 15 番

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○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
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 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
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- 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
- その他 (資料内容: 院内承認実施計画書))
- その他 (資料内容: 症例報告書様式))
- その他 (資料内容: ヒト幹細胞臨床研究審査委員会関連資料))
- その他 (資料内容: 参考文献))

臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨

【本研究の概要】

心筋症は、心筋の線維化が進行し心臓の収縮機能が低下する疾患群である。その中で、拡張型心筋症（DCM）は原因が不明であり、心筋の線維化とともに心室が拡張して、心機能が低下する。虚血性心筋症（ICM）は、主に心筋梗塞など冠動脈病変に基づく疾患で、心筋が壊死・線維化を起こすことにより心機能が悪くなる。いずれの疾患も、病気の進行とともに治療に抵抗性となり、全身の臓器不全が進行する。標準的治療に対して無効な場合、心臓移植を余儀なくされるが、臓器提供の不足や移植待機期間中の補助人工心臓装着に伴う合併症が大きな問題となっている。

本研究の目的は、これまで心臓移植しか治療法がなかった重症心筋症に対する培養骨格筋筋芽細胞シート移植術に基づく再生療法の効果、安全性、及び実施可能性を、最大限の既存の心不全治療との比較によって評価することである。

【本研究の背景】

現在、DCM 罹患患者数は、全国で約 1 万 8 千人と推測される。高齢化社会の進行に伴って、患者数は増加傾向にある。また、ICM は、心筋梗塞などの重篤な冠動脈疾患に基づく疾患であり、食生活をはじめとした生活習慣の欧米化と相まって、患者数は増加傾向にあり、DCM とともに心筋症の多くの部分を占めている。

心筋症の対症的治療法としてはジギタリス、利尿薬、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、アンギオテンシン 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。外科的治療としては、機能的僧房弁閉鎖不全症に対する僧房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、ある程度心機能が保たれ、全身状態の良い患者に限られており、治療に奏効しない場合は心臓移植しか根治的治療法はない。しかし、我が国では臓器提供不足が問題で、移植待機期間が欧米と比べるとはるかに長い。また、移植待機期間中に補助人工心臓装着を行わざるを得ない場合もあるが、この治療は感染症や脳血管合併症など多くの合併症を抱えている。

我々は、自己の骨格筋から単離した筋芽細胞を、温度応答性培養皿を使用してシート化し、心機能の落ちた心臓表面に移植することにより心機能改善を目指す新たな治療法を開発してきた。ラット心筋梗塞モデル、DCM ハムスターならびに、イヌ DCM 様モデルに対する動物実験でも、温度応答性培養皿を用いて作成した筋芽細胞シートは心機能改善効果を示すことが明らかとなった。このような前臨床研究の結果に基づき、我々は DCM ならびに ICM 患者を対象とした筋芽細胞シート移植の 2 つの臨床研究及び 1 つの治療を行った。現在までに合計 16 例の患者にシート移植術を施行し、この治療法は、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。

【本研究の目的と意義】

本臨床研究の意義は、重症心筋症患者を対象とした自己細胞由来の筋芽細胞シート移植術の有効性、安全性を明らかにし、補助人工心臓の装着及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、及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。

【対象疾患・目標症例数】

筋芽細胞シート移植群：拡張型心筋症：20例、虚血性心筋症：20例

対照群：拡張型心筋症：20例、虚血性心筋症：20例

【評価項目】

主要評価項目：左室全体の収縮機能（LVEF）を指標として、有効性を確認すること。

副次評価項目：筋芽細胞シート移植術の実施可能性、左室心筋局所の収縮性の改善、左室リモデリング、心不全の重症度・症状の改善、及び、有害事象の観察（有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間）とする。

【観察スケジュール】
筋芽細胞シート移植群

観察・検査・ 評価日	スクリー ニング	一 次 登 録	骨格筋 採取前	骨 格 筋 採 取	筋芽細胞 シート 移植前	二 次 登 録	筋 芽 細 胞 シ ー ト 移 植	筋芽細胞シート移植後				中 止 時
								2 週	4 週	12 週	24 週	
実施許容期間	一次 登録前 4 週以 内		骨格筋 採取前 90 日 以内		移植前 3 週以内			±6 日	±1 週	±4 週		
被験者背景	○											
臨床症状の 観察	バイタルサイン		○		○				○	○	○	○
	臨床症状	○	○		○				○	○	○	○
	臨床症状 -自覚症状		○		○				○	○	○	○
	身体所見		○		○				○	○	○	○
血液検査	血液学的検査		○		○			○	○	○	○	○
	生化学検査		○		○			○	○	○	○	○
	ウイルス検査	○										
十二誘導心電図		○					○	○	○	○		
心臓超音波 検査	左室駆出室	○							○	○	○	○
	左室拡張、 収縮末期径	○							○	○	○	○
胸部 X 線	CTR		○		○				○	○	○	○
心臓同期 CT	LVESVI LVEDVI 左室拡張末期壁厚 左室収縮末期壁厚 LVEF				○						○	
6 分間歩行	6 分間歩行距離				○					○	○	
身体活動 能力指標 (SAS)	Mets 数				○					○	○	
有害事象												→
併用治療												→

対照群

観察・検査・評価日		スクリーニング	一次登録	前観察	観察期					中止時
					0日	2週	4週	12週	24週	
実施許容期間		一次登録前 4週以内		プロトコル 治療開始前 3週以内	プロトコル 治療開始	±6日	±1週	±4週		
被験者背景		○								
臨床症状の 観察	バイタルサイン			○			○	○	○	○
	臨床症状	○		○			○	○	○	○
	臨床症状 -自覚症状			○			○	○	○	○
	身体所見			○			○	○	○	○
血液検査	血液学的検査			○		○	○	○	○	○
	生化学検査			○		○	○	○	○	○
	ウイルス検査	○								
十二誘導心電図				○		○	○	○	○	
心臓超音波 検査	左室駆出室	○					○	○	○	○
	左室拡張、 収縮末期径	○					○	○	○	○
胸部 X 線	CTR			○			○	○	○	○
心臓同期 CT	LVESVI LVEDVI 左室拡張末期壁厚 左室収縮末期壁厚 LVEF			○					○	
6分間歩行	6分間歩行距離			○				○	○	
身体活動 能力指標 (SAS)	Mets 数			○				○	○	
有害事象										→
併用治療										→

臨床研究に参加される患者さんへ

プロジェクト「^{じゅうしょうしんきんしょう}重症心筋症に対する^{こっかくきんきんがさいぼう}骨格筋筋芽細胞シート移植による治療法の開発」

大阪大学医学部附属病院

第1版

作成年月日：2013年 月 日

目次

1. はじめに	3
2. 臨床研究とは？	3
3. 先進医療とは？	3
4. ヒト幹細胞臨床研究審査委員会について	3
5. 臨床研究の目的・意義	4
6. 臨床研究への参加同意の任意性と同意撤回の自由について	5
7. 臨床研究の方法	5
8. 研究治療の考えられる効果と危険性・不都合	12
9. 他の治療方法について	13
10. 個人情報の保護	13
11. 臨床研究の結果の開示・公表	13
12. 臨床研究実施にあたっての費用について	14
13. 臨床研究の資金源及び利益相反について	14
14. 臨床研究から生じる知的財産権について	14
15. 臨床研究組織と研究期間について	14
16. 健康被害が発生した場合の補償について	15
17. 臨床研究期間終了後の対応について	15
18. 試料の保存について	15
19. 参加に伴い守っていただきたい事項	15
20. 臨床研究の開示	16
21. 担当医師への連絡	16

1. はじめに

この説明文書は、あなたに「重症心筋症に対する骨格筋筋芽細胞シート移植による治療法の開発」の内容を正しく理解していただき、あなたがこの臨床研究に参加するかどうかをあなたの自由な意思に基づいて判断していただくためのものです。

ご不明な点があればどんなことでも気軽に質問して下さい。

2. 臨床研究とは？

大阪大学医学部附属病院では、最新の治療を提供するとともに、病気に対する新しい治療法の研究・開発に努めています。研究・開発している新しい治療法が本当に安全で有効なものかを確認するために行われるのが「臨床研究」です。

3. 先進医療とは？

この臨床研究は、「先進医療制度」の下で行われます。

「先進医療制度」とは、厚生労働省で審議を受け、認められて行う臨床研究で、新しい“医療技術”を保険診療と併用して行われます。

「先進医療制度」で認められた医療技術を「先進医療」といいます。

4. ヒト幹細胞臨床研究審査委員会について

大阪大学医学部附属病院内には、国の定めた指針（ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針）に従って、ヒト幹細胞臨床研究審査委員会が設置されています。ヒト幹細胞臨床研究審査委員会は、医師・医師以外の委員・病院及び病院長と利害関係のない委員により構成されています。

この臨床研究は、ヒト幹細胞臨床研究審査委員会で、計画が科学的に正しくなされているか、患者さんの人権を正しく守っているか、倫理的に正しく行われているかについて検討され、承認されています。

名称：大阪大学医学部附属病院 ヒト幹細胞臨床研究審査委員会

設置者：大阪大学医学部附属病院 病院長

所在地：大阪府吹田市山田丘2番15号

ヒト幹細胞臨床研究審査委員会の手順書（審査の手順を定めた文書）・審査委員名簿および会議の議事録の概要は、大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部未来医療センターのインターネットホームページ（<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/hp-mctr/>）で公表しております。

5. 臨床研究の目的・意義^{①②}

あなたはこれまでの診断により、重度の心筋障害を伴った心不全状態にあることが明らかになっています。さらに障害が進行すると、心臓の収縮機能を有する心筋細胞は少なくなり、皮膚のような線維化が起こるため、心臓機能は極めて低下し、さしつほじょじんこうしんぞう左室補助人工心臓の装着および心臓移植でしか救命できない状態になります。

心筋障害が軽い病状では、通常、お薬による治療が行われるのですが、あなたの場合はこれまでのお薬による治療ではこれ以上の改善を認めず、今後悪化していく可能性があると考えられます。このようなお薬による治療では改善しない病状の患者さんに対して、心臓内での血液の逆流を止める手術や、拡張した心臓を小さくする手術、あるいは血流不良になった冠動脈のバイパス術などを行うことにより、病状を改善できることが分かっています。

しかし、一部の患者さんでは、これらの外科治療の後にも心不全が持続あるいは再発し、長期間入院や寝たきりの状態を強いられたり、さらに病状が進行すると左室補助人工心臓を装着し、心臓移植を受けなければならなくなることもあります。左室補助人工心臓とは文字どおり患者さんの心臓の働きを助けるための装置で、血液を送り出すためのポンプの一種です。しかし、現時点では人工心臓には血栓症や感染症などの問題があります。また、心臓移植は深刻なドナー不足により長期間の待機が必要であるなど多くの問題を抱えています。したがって、左室補助人工心臓の装着が必要になる前の段階で心機能を改善もしくは維持させる有効な治療法が必要です。

大阪大学医学部附属病院では、重度の心筋障害を伴った患者さんに対する再生医学的治療を研究してきました。心筋梗塞および拡張型心筋症による心不全動物に、予め分離した自己筋芽細胞きんがさいぼう（筋肉が損傷したときに分化し、損傷した筋肉を補修する細胞）を用いて体外で作製された細胞シートを移植することにより、心機能が改善されることを確認しています。また、筋芽細胞を体外でシート化して移植する方法は当院にて世界に先駆けて実施してきました。

このように、筋芽細胞を用いた細胞シートを心臓に移植することで、心不全の症状の改善や、生活の質の改善が期待されます。そこで、この臨床研究は、筋芽細胞より作製した細胞シートを心臓に移植し、症状の改善等の可能性を検討することを目的にしています。

「筋芽細胞とは」

筋芽細胞は、骨格筋（特に大腿部の筋肉）が運動や外傷によって傷ついた時に、筋肉の痛んだ個所を修復するように分化増殖する細胞です。この臨床研究では、筋芽細胞を培養して、重度の心筋障害のため心筋細胞の機能が悪くなってしまった心臓に移植することで、心臓の機能が改善する可能性が考えられます。

「筋芽細胞を用いた細胞シートとは」

骨格筋から分離した筋芽細胞をおんどおうとうせいはいようざら温度応答性培養皿という細胞を培養する特殊な皿で培養します。培養を開始して数日で、培養皿上に1枚の薄いシート状の組織が出来上

がります。温度を下げることにより、この細胞シートは培養皿より剥がれてきます。この細胞シートを数枚重ねて、機能の悪い心臓に移植します。

6. 臨床研究への参加同意の任意性と同意撤回の自由について^{③④}

この臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、この臨床研究に参加するかどうかをあなたの自由な意思で決めてください^③。たとえ参加されなくても今後の治療や診療に不利益になることはありません^③。あなたの自由意思により同意書にご記名捺印またはご署名いただいた場合にのみこの臨床研究を行います。また、この臨床研究の実施中に新たな情報が得られたときには、必ずあなたにお知らせします。

そして、この臨床研究に参加することに同意したあとでも、開始されてからでも、あなたが同意の撤回を申し出たときは、いつでも自由に撤回することができます^④。また、同意を撤回されてもそれにより不利益を受けることはなく^④、現在認められている最善の治療を行います。

7. 臨床研究の方法^⑤

臨床研究の群分け

この臨床研究では、参加していただく患者さんに2つの研究治療方法のどちらかを受けていただきます。それぞれの方法を受ける患者さんのグループを“群”と言います。この“群”は、2つの方法によって心臓の機能が改善する効果や安全性に違いがあるかどうかを調べるためのものです。

一つの研究治療方法は、筋芽細胞を用いた細胞シートを心臓に移植する方法です（以下、“研究治療群”とします）。

もう一つの研究治療方法は、現在行っているお薬での治療を続けていただく方法です（以下、“対照群”とします）。

この臨床研究では、参加していただく群を患者さんご自身に選んでいただくことができます。選んでいただいた上で、この臨床研究に参加できるかを調べるための検査（スクリーニング検査）を行います。

研究治療群に参加いただく患者さんへの群分けの説明は、6ページの【研究治療群に参加いただく場合】に示しました。対照治療群に参加いただく患者さんへの群分けの説明は9ページの【対照群に参加いただく場合】に示しました。

研究治療群の患者さん、対照群の患者さんに共通の説明は12ページの【研究治療群・対照群の患者さん共通】に示しました。

【研究治療群に参加いただく場合】

研究治療の方法

この臨床研究に参加できることを確認（“一次登録”といいます）してから 90 日以内に、局所麻酔もしくは全身麻酔にて、下肢（大腿部）を小さく切開して筋肉を 3 グラム以上採取します。もし 90 日以内に筋肉の採取ができない場合は、再度この臨床研究に参加できることを確認（“再登録”といいます）してから、筋肉の採取を行います。

この筋肉から筋芽細胞を分離して、3~4 週間程培養して増やします（培養期間に関しては個人差があるものと思われまます）。

この細胞培養は培養専門施設（大阪大学医学部附属病院未来医療センター）でおこなわれます。

手術予定日の数日前に、温度応答性培養皿を用いて筋芽細胞を細胞シート化します。

手術日には、患者さんの状態に変わりがないことと筋芽細胞を用いた細胞シートが作製できていることを確認（“二次登録”といいます）して、筋芽細胞を用いた細胞シートを心臓に移植します。術後は、定期的に心機能の改善の程度を評価するための検査を行います。

また、心筋の障害が進んだ状態の心臓では、命に関わる重篤な不整脈が起こる可能性が高いことが知られています。このような不整脈による突然死を防ぐため、手術までにあるいは手術後に必要に応じて植込み型除細動器の装着をカテーテル室にて行う場合があります。これは、後述する筋芽細胞シート移植により誘発される可能性のある不整脈への対処にもなります。

観察項目

手術後 24 週間の間は、臨床症状の観察や血液検査、十二誘導心電図、心臓超音波検査、胸部レントゲン、心臓同期 CT、6 分間歩行といった検査を行って、術後の観察をすることを予定しています。

観察や検査のスケジュールは、下の表 1 に示しています。

表 1：観察・検査のスケジュール

観察・検査日	スクリーニング*	一次登録	骨格筋採取前	骨格筋採取	筋芽細胞シート移植前	二次登録	細胞シートの移植	細胞シート移植後				中止時
								2 週	4 週	12 週	24 週	
実施許容期間	一次登録前 4 週以内		骨格筋採取前 90 日以内		移植前 3 週以内			±6 日	±1 週	±4 週		
患者さんの背景	○											
臨床症状の観察	体温・血圧・脈拍など		○		○				○	○	○	○
	臨床症状	○	○		○				○	○	○	○
	自覚症状		○		○				○	○	○	○
	身体所見		○		○				○	○	○	○
血液検査・尿検査	血液学的検査		○		○			○	○	○	○	○
	生化学検査		○		○			○	○	○	○	○
	ウイルス検査	○										
十二誘導心電図			○				○	○	○	○		
心臓超音波検査	○							○	○	○	○	
胸部レントゲン検査			○		○			○	○	○	○	
心臓同期 CT					○					○		
6 分間歩行					○					○	○	
身体活動能力指標 (SAS)					○					○	○	
有害な事からの調査			→									
併用しているお薬の調査			→									

*スクリーニング：患者さんがこの臨床研究に参加できるかを調べるために必要な観察や検査のことです

参加予定期間

登録開始から、筋芽細胞シートの移植後、約 24 週間を予定しています。

この臨床研究に参加できる方

この臨床研究に研究治療群として参加できる方は以下の条件を満たす方です。

- 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方
- 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 遮断薬といったお薬によっても改善が見られない、NYHA 分類 II 度以上の心不全状態が持続している方
- 3) 同意取得時点で、拡張型心筋症あるいは虚血性心筋症に対する標準治療を行ってから 4 カ月以上経過しており、標準治療での症状の改善が現状以上には得られない方
- 4) 心臓超音波検査で左室駆出率が 35%以下の方
- 5) 同意取得時に年齢が 20 歳以上の方
- 6) この臨床研究への研究治療群としての参加について、文書による同意が得られている方

この臨床研究に参加できない方

以下に示す条件に一つでも当てはまる方は、この臨床研究に研究治療群として参加することはできません。

- 1) 骨格筋に変性がある方
- 2) 活動性の感染症にかかっている方
- 3) アルコール中毒症又は薬物依存症にかかったことのある方
- 4) 悪性腫瘍のある方
- 5) ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、B型肝炎ウイルス (HBV)、C型肝炎ウイルス (HCV)、ヒトTリンパ好性ウイルス (HTLV) が陽性である方
- 6) 妊娠あるいは妊娠している可能性がある方
- 7) 精神疾患をわずらっており、この臨床研究への参加が困難と判断される方
- 8) その他、研究責任者の判断により、この臨床研究への参加が不相当と考えられる場合も、参加できません。

【対照群に参加いただく場合】

研究治療の方法

この臨床研究に参加できることを確認（“一次登録”といいます）して、現在行っているお薬での治療を続けていただきます。

観察項目

観察の開始日から 24 週間の間、臨床症状の観察や血液検査、十二誘導心電図、心臓超音波検査、胸部レントゲン、心臓同期 CT、6 分間歩行といった検査を行うことを予定しています。

観察や検査のスケジュールは、下の表 2 に示しています。

表 2：対照群の観察・検査のスケジュール

観察・検査・ 評価日		スクリーニング*	一次登録	前観察	観察期					中止時
					0 日	2 週	4 週	12 週	24 週	
実施許容期間		一次登録前 4 週以内		開始前 3 週以内	開始日	±6 日	±1 週	±4 週		
患者さんの背景		○								
臨床症状の 観察	体温・血圧・ 脈拍など			○			○	○	○	○
	臨床症状	○		○			○	○	○	○
	自覚症状			○			○	○	○	○
	身体所見			○			○	○	○	○
血液検査	血液学的検査			○		○	○	○	○	○
	生化学検査			○		○	○	○	○	○
	ウイルス検査	○								
十二誘導心電図				○		○	○	○	○	
心臓超音波検査		○					○	○	○	○
胸部レントゲン検査				○			○	○	○	○
心臓同期 CT				○					○	
6 分間歩行				○				○	○	
身体活動 能力指標 (SAS)				○				○	○	
有害な事からの調査							→			
併用しているお薬の調査							→			

*スクリーニング：患者さんがこの臨床研究に参加できるかを調べるために必要な観察や検査のことです

参加予定期間

登録されてから約 24 週間を予定しています。

この臨床研究に参加できる方

この臨床研究に対照群として参加できる方は以下の条件を満たす方です。

- 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方
- 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 遮断薬といったお薬によっても改善が見られない、NYHA 分類 II 度以上の心不全状態が持続している方
- 3) 同意取得時点で、拡張型心筋症あるいは虚血性心筋症に対する標準治療を行ってから 4 カ月以上経過しており、標準治療での症状の改善が現状以上には得られない方
- 4) 心臓超音波検査で左室駆出率が 35%以下の方
- 5) 同意取得時に年齢が 20 歳以上の方
- 6) この臨床研究への対照群としての参加について、文書による同意が得られている方
- 7) 患者さんの状態が、研究治療群へすでに登録されている方の状態と 1 対 1 でマッチする方

この臨床研究に参加できない方

以下に示す条件に一つでも当てはまる方は、この臨床研究に対照群として参加することはできません。

- 1) 骨格筋に変性がある方
- 2) 活動性の感染症にかかっている方
- 3) アルコール中毒症又は薬物依存症にかかったことのある方
- 4) 悪性腫瘍のある方
- 5) ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、B型肝炎ウイルス (HBV)、C型肝炎ウイルス (HCV)、ヒトTリンパ好性ウイルス (HTLV) が陽性である方
- 6) 妊娠あるいは妊娠している可能性がある方
- 7) 精神疾患をわずらっており、この臨床研究への参加が困難と判断される方
- 8) その他、研究責任者の判断により、この臨床研究への参加が不相当と考えられる場合も、参加できません。

【研究治療群・対照群の患者さん共通】

参加予定人数

参加予定人数としては、研究治療群の拡張型心筋症、研究治療群の虚血性心筋症、対照群の拡張型心筋症、対照群の虚血性心筋症、それぞれ 20 人の方を予定しています。

この臨床研究の変更・中止について

以下の項目のいずれかに当てはまった場合には、患者さんの臨床研究への参加を中止します。

- 1) 骨格筋からの筋芽細胞の採取又は再採取ができなかった場合
- 2) 骨格筋からの筋芽細胞の採取を2回実施し、2回とも骨格筋から筋芽細胞を培養することができなかった場合
- 3) 骨格筋からの筋芽細胞の採取を2回実施し、培養の結果、2回とも規定された品質を満たさなかった場合
- 4) 骨格筋からの筋芽細胞の採取を2回実施し、筋芽細胞を用いた細胞シートを作製した結果、2回とも規定された品質を満たさなかった場合
- 5) 骨格筋からの筋芽細胞の採取を2回実施し、2回とも筋芽細胞を用いた細胞シートの作製ができなかった場合
- 6) 筋芽細胞を用いた細胞シートの移植が完遂できなかった場合
- 7) 患者さんが左室補助人工心臓を装着した場合
- 8) 患者さんが心臓移植を受けた場合
- 9) 1) から8) の他、計画された研究治療を行うことが不可能となった場合
- 10) 患者さんから同意撤回の申し出があった場合
- 11) 患者さんに有害な事象が発生して、研究責任者又は研究分担者が臨床研究への参加の継続が困難であると判断した場合
- 12) 研究治療を開始した後に、患者さんがこの臨床研究に参加できる基準を満たしていなかったことが判明した場合
- 13) 再登録の際に、患者さんがこの臨床研究に参加できる基準を満たしていなかった場合
- 14) この臨床研究全体が中止又は中断された場合
- 15) その他、研究責任者又は研究分担者が、患者さんの臨床研究参加の中止を適切と判断した場合

併用薬・併用療法または併用禁止薬・併用禁止療法について

心不全の症状に対する治療として、筋芽細胞を用いた細胞シートの移植が終わった後も、患者さんが服用していたお薬による治療を続けます。

また、筋芽細胞を用いたシートを移植以外の外科手術については、併用を禁止します。

8. 研究治療の考えられる効果と危険性・不都合⑥

考えられる効果

筋芽細胞シート移植を行うことにより、従来の治療のみでは心不全が改善しなかった患者さんにも有効である可能性があります。具体的には、生活の質の改善、もしくは心不全の症状の改善が見込まれます。

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

考えられる危険性・不都合

下肢の筋肉の採取を行った部位や、筋芽を用いた細胞シート移植を行った部位に、出血、感染、及び痛みが発生する危険性があります。出血に対しては止血処置を行います。感染に対しては、必要に応じて、抗生剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤を投与することで治療します。痛みに対しては、除痛処置を行います。

筋芽細胞シート移植後に不整脈が起こることも考えられます。不整脈が発生した場合には、お薬の服用や植込み型除細動器う え こ み が た じ ょ さ い どう きの装着、ペースメーカーの使用によって治療します。

筋芽細胞を用いた細胞シートの移植や移植までに行う外科手術では、全身麻酔下で開胸手術を行います。そのため、手術に伴い合併症が起こる危険性は否定できません。手術に伴う合併症と合併症が発生した場合の治療法は、別冊子「心臓・大血管の手術を受けられる方への説明書及び同意書」に書かれていますので、そちらをご覧ください。

また、筋芽細胞を用いた細胞シートの作製中に、筋芽細胞を用いた細胞シートが感染する危険性も否定はできません。しかし、筋芽細胞を用いた細胞シートの感染を防ぐための様々な手段を講じていますので、その可能性は極めて低いと思われれます。

筋芽細胞を培養する際にウシの血清を用いますが、狂牛病の発生が報告されていない国（オーストラリア等）で飼育された牛の血清を用いますので、狂牛病等に関連する危険性は極めて低いと考えています。また、他にお薬として、微生物由来の遺伝子組み替え品を使用します。しかしこれらのお薬は、特殊な検査を受けて、微生物の混入が全くないと承認されたものを使用しておりますので、これらのお薬による危険性は極めて低いと考えています。

これまでに行われた筋芽細胞を用いた細胞シート移植に関する有害な事からの発生状況に関しては、筋芽細胞を用いた細胞シートが直接の原因である重篤な事から（命に関わる、あるいは身体に障害が残るような事から）報告はありません。しかし、現段階では、参考となる情報が限られていますので、重篤な事から全く起こらないとは言い切れません。

なお、筋芽細胞シートの移植療法を行っても全く効果がない場合や心不全の悪化が見られる場合は、左室補助人工心臓などの心臓補助装置の装着を余儀なくされる場合が予想され、最終的には心臓移植を行う必要が生じる可能性があります。

9. 他の治療方法について^⑦

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

10. 個人情報保護^⑧

この臨床研究の結果は、新しい一般的な治療法として国などの許可を得るために企業などに提供されたり、医学雑誌などに発表されることがあります。また、大学病院などの研究機関にも提供されることがあります。しかし、その際に患者さんの名前や身元などの個人情報が明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

また、あなたがこの臨床研究に参加されることを同意されますと、臨床研究の内容を確認するために、研究に関係する外部の人などが、あなたのカルテを見ることについても御了承いただいたこととなります。これらの人達は、法律上の守秘義務があり、あなたやあなたのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

11. 臨床研究の結果の開示・公表^{⑨⑩}

この臨床研究では、その性格上研究結果（安全性、有効性）が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従って患者さんから得られた種々の結果に関しては、患者さん本人に対し説明いたします^⑨が、第三者からの要求に対して患者さんから得られた結果を開示することはありません^⑩。ただし、この臨床研究の結果、得られた成果は医学上貴重な知見ですので、研究に参加された方々の個人情報が明らかにならないようにしたうえで、学会、学術雑誌、データベース上で公開されることがあります^⑩。また、この臨床研究の結果を、新しい一般的な治療法として国な

どの許可を得るために、企業などに提供することもあります。その際に患者さんの名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報外部に漏れる心配は一切ありません。

なお、この臨床研究の結果を提供する際には、事前にヒト幹細胞臨床研究審査委員会で審査した上で提供します。

また、あなたやあなたのご家族がご希望される場合には、他の患者さんのプライバシーのお名前や身元などが明らかにならない限り、この臨床研究の方法についての資料を閲覧または入手することができます。

1 2. 臨床研究実施にあたっての費用について^⑩

この臨床研究は「^{せんしんいりょうせいど}先進医療制度」の下で実施されます（3 ページの「3.先進医療とは？」をご覧ください）。そのため、初診、投薬、入院などの一般的な治療・診断として行う部分については、公的医療保険を使うことができますので、患者さんには自己負担分をご負担いただくことになります。

それ以外の先進的な医療に係る費用（骨格筋の採取、筋芽細胞を用いた細胞シート^⑩の作製、移植）については、公的医療保険を使うことはできません。その部分の費用については、大阪大学の研究費から支払われます。

1 3. 臨床研究の資金源及び利益相反について^⑪

この臨床研究に関して、外部からの資金提供はありません。この臨床研究に関連する経費は大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学講座への研究費など自己調達した資金を使用いたします。

また、利益相反については大阪大学の利益相反委員会にて審査されています。

1 4. 臨床研究から生じる知的財産権について^⑫

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

1 5. 臨床研究組織と研究期間について

この臨床研究は大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科教授、澤芳樹を中心とする研究のチームメンバーが、大阪大学医学部附属病院において、4年間の期間を設け行います。チームメンバーは必要に応じ増減することがあります。

1 6. 健康被害が発生した場合の補償について^⑭

この臨床研究での治療が原因で患者さんが何か異常を感じた場合は、速やかに担当医師にご連絡ください。最善の治療を行います。この臨床研究での治療が原因の健康被害に対する金銭的な補償制度はありませんが、可能な限り誠意をもって対応いたします。

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

1 7. 臨床研究期間終了後の対応について^⑮

臨床研究への参加が終了した後もなるべく通院を続けていただき、何か異常などが起こっていないかについて観察を続けます。また、体調の不良などの場合はご連絡下さい。

他の医療機関を受診した場合、たとえ今回の臨床研究とは関係のない病気で受診したとしてもこの臨床研究を大阪大学医学部附属病院で受けたことをその病院の主治医にお伝えしてください。

1 8. 試料の保存について^⑯

今回の臨床研究に使った細胞やあなたの血液などの試料は、将来万が一有害な事態が起こったときなどに原因を調べるため、研究終了後 20 年間は大阪大学医学部附属病院未来医療センター内の保存施設に保存されます。これらの試料は他の目的に使われることはありません。また、試料保存期間の終了後は大阪大学医学部附属病院で定められた処理要項に従って適切に廃棄処分されます。保存試料そのものにあなたのお名前は記載されておりませんし、これらの試料は全て個人を特定できないような記号を使って取り扱われます。試料からあなたの情報が漏れることはありませんし、お名前と試料との対照表は鍵のかかる書庫に厳重に保管されます。

1 9. 参加に伴い守っていただきたい事項

- ①この研究に参加中は、治療スケジュールに沿って来院してください。
- ②他の医師にかかるときは、この臨床研究に参加している旨を伝えてください。
- ③この研究に参加されても、心不全の治療や自己管理は必要です。研究参加中も、研究参加終了後も、担当医師の指導のもとに治療や自己管理を続けて行って下さい。

もし、筋芽細胞シートを移植することで心不全の症状が軽快しても、心不全が完全に治るわけではありません。過去に筋芽細胞シートを移植して症状が軽快したにもかかわらず、その後に症状が悪化してお亡くなりになった方もいます。そのため、筋芽細胞シートを移植した後に症状が軽快したとしても、担当医師の指導のもとに治療や自己管理を行う必要があります。

20. 臨床研究の開示^⑰

この臨床研究の詳細については以下のホームページ内に公表しており、いつでも自由に見ることができます。

医学情報 大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 内の
UMIN 臨床試験登録システム
(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)

21. 担当医師への連絡^⑱

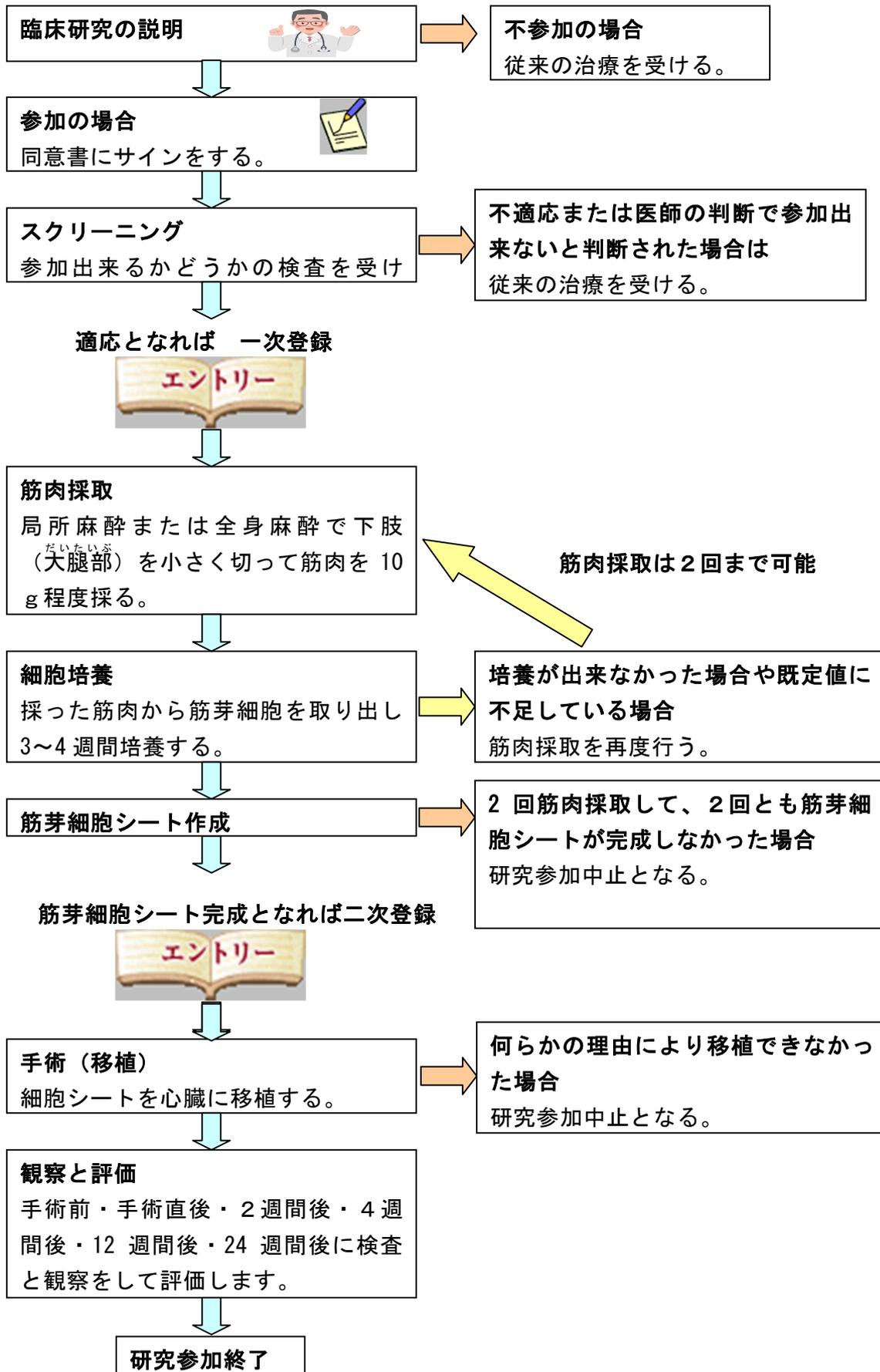
この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。

研究機関 大阪大学医学部附属病院
所在地 大阪府吹田市山田丘 2-15
担当診療科 (部) 心臓血管外科
研究責任医師 職・氏名 教授 澤 芳樹
担当医師 職・氏名
連絡先電話番号 06-6879-3154 <平日 9:00~19:00>
(時間外緊急連絡先) 06-6879-6360

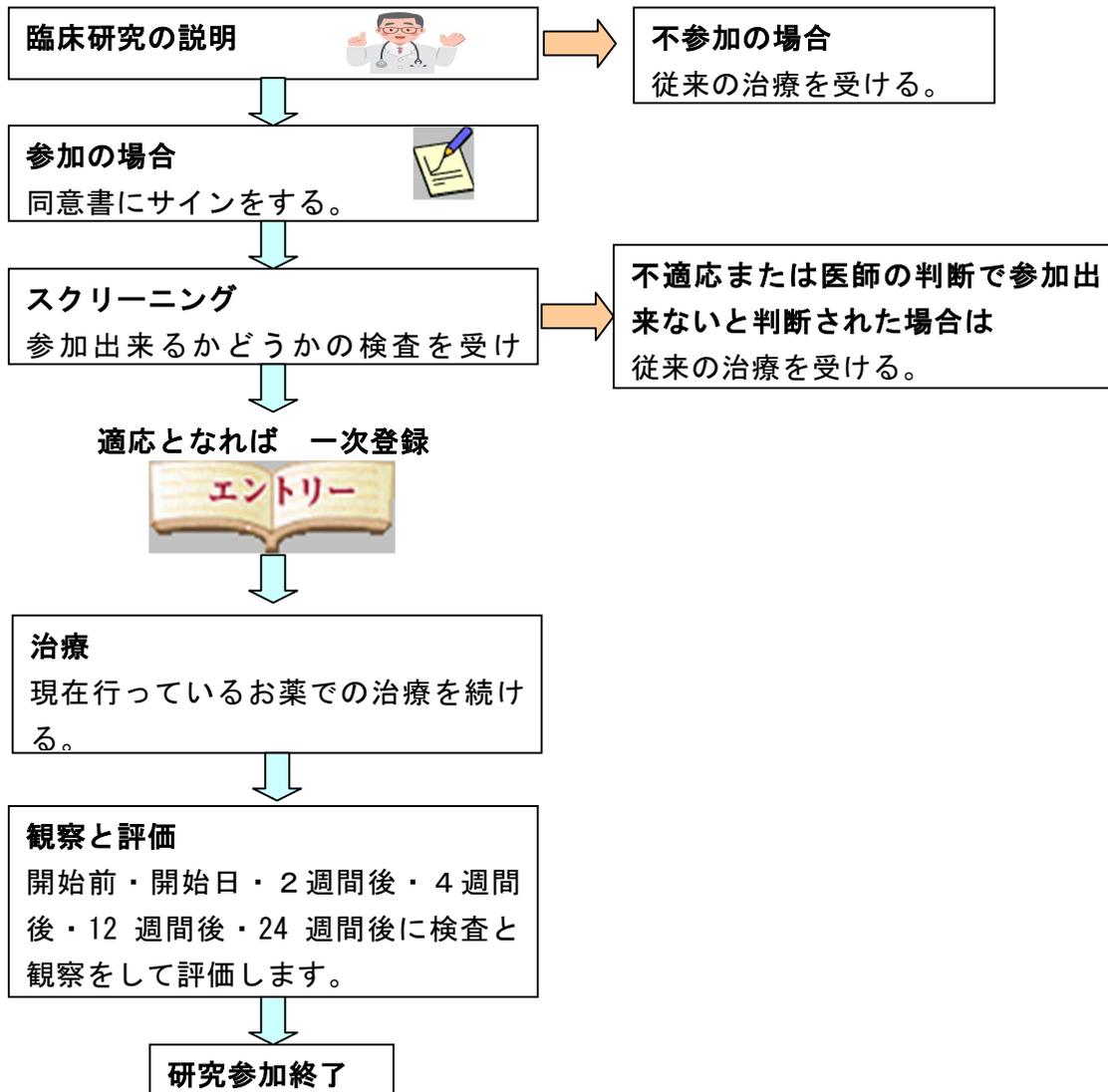
相談窓口 担当コーディネーター 氏名
連絡先電話番号 <平日 8:30~17:00> 06-6879-5111 (代表) (内線 6552)

同意を撤回される場合も、上記担当医師に連絡して下さい。

臨床研究の流れ（研究治療）



臨床研究の流れ（対照群）



同意書（研究参加時）

大阪大学医学部附属病院長 殿

研究題目 : 重症心筋症に対する骨格筋筋芽細胞シート移植による治療法の開発

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

私は、本研究の説明を受け理解した項目について、□の中にレを記入しました。

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> ①臨床研究の目的 | <input type="checkbox"/> ⑨研究結果の提供 |
| <input type="checkbox"/> ②臨床研究の意義 | <input type="checkbox"/> ⑩研究成果の公表 |
| <input type="checkbox"/> ③同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと | <input type="checkbox"/> ⑪費用負担に関すること |
| <input type="checkbox"/> ④参加した後でも、撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと | <input type="checkbox"/> ⑫臨床研究の資金源 |
| <input type="checkbox"/> ⑤研究の方法（研究対象者として選定された理由 等） | <input type="checkbox"/> ⑬知的財産権等の帰属 |
| <input type="checkbox"/> ⑥期待される結果及び起こりうる危険性・不都合 | <input type="checkbox"/> ⑭補償の有無 |
| <input type="checkbox"/> ⑦他の治療方法 | <input type="checkbox"/> ⑮研究終了後の対応 |
| <input type="checkbox"/> ⑧個人情報の取扱い | <input type="checkbox"/> ⑯試料（資料）の保存・保存期間及び使用方法 |
| | <input type="checkbox"/> ⑰臨床研究の開示 |
| | <input type="checkbox"/> ⑱問い合わせ先（研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先 等） |

本人署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

私は担当医として、今回の研究について上記の項目を説明しました。

担当医署名 : _____ (印)

説明年月日 : 西暦 年 月 日

研究協力者署名 : _____

補助説明年月日 : 西暦 年 月 日

同意書

大阪大学医学部附属病院長 殿

研究題目 : 重症心筋症に対する骨格筋筋芽細胞シート移植による治療法の開発
手術・処置等の名称 : 骨格筋の採取

私は、上記研究題目における処置を(研究対象者氏名) _____ が受けるにあたり、担当医から詳しい説明を受け、わからない点について質問をする機会も持ちました。この度の処置について、その内容、必要とされる理由、実施に伴う危険性、予測される合併症、その他実施する可能性のある必要処置等について、十分に理解しましたので、その実施を同意します。

本人署名 : _____ (印)
署名年月日 : 西暦 年 月 日

私は担当医として、今回の研究について上記の項目を説明しました。

担当医署名 : _____ (印)
説明年月日 : 西暦 年 月 日

研究協力者署名 : _____
補助説明年月日 : 西暦 年 月 日

同意書

大阪大学医学部附属病院長 殿

研究題目 : 重症心筋症に対する骨格筋筋芽細胞シート移植による治療法の開発
手術・処置等の名称 : 筋芽細胞を用いた細胞シートの移植

私は、上記研究題目における処置を(研究対象者氏名) _____ が受けるにあたり、担当医から詳しい説明を受け、わからない点について質問をする機会も持ちました。この度の処置について、その内容、必要とされる理由、実施に伴う危険性、予測される合併症、その他実施する可能性のある必要処置等について、十分に理解しましたので、その実施を同意します。

本人署名 : _____ (印)
署名年月日 : 西暦 年 月 日

私は担当医として、今回の研究について上記の項目を説明しました。

担当医署名 : _____ (印)
説明年月日 : 西暦 年 月 日

研究協力者署名 : _____
補助説明年月日 : 西暦 年 月 日

同意撤回書

大阪大学医学部附属病院長 殿

研究題目：重症心筋症に対する骨格筋筋芽細胞シート移植による治療法の開発

私は、上記研究題目における研究に(研究対象者氏名) _____ が参加するにあたり、担当医から説明を受け、十分理解し同意しましたが、私の自由意思による参加の中止も自由であることから、この研究に関する以下の内容について同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出します。

同意撤回内容（該当するものにチェックを入れて下さい）

- 私はこの研究への参加の同意を撤回し、これ以後この研究へは参加しません。同意撤回までに得られたこの研究に関するデータ等の使用は認めます。
- 私はこの研究への参加の同意を撤回し、これ以後この研究へは参加しません。また、同意撤回までに得られたこの研究に関するデータ等の使用に関してもその同意を撤回します。

本人署名： _____ (印)

署名年月日： 西暦 年 月 日

私は担当医として、今回の研究について、上記の通りに同意が撤回されたことを認めます。

担当医署名： _____ (印)

署名年月日： 西暦 年 月 日