

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】

- 大阪大学医学部附属病院
重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法の安全性の検討
P. 1
- 山口大学医学部附属病院
低酸素プレコンディショニングによる単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究（第Ⅰ相試験）
P. 57
- 国立国際医療研究センター
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
P. 87
- 山形大学医学部
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
P. 119
- 沖縄徳洲会湘南鎌倉総合病院
維持透析療法中の慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生療法
P. 155

平成 26 年 8 月 19 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とりまとめたので報告いたします。

記

1. 重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法の安全性の検討

申請者：大阪大学医学部附属病院

病院長 金倉 譲

申請日：平成 26 年 4 月 21 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法の安全性の検討
新規申請年月日	平成 26 年 4 月 21 日
実施施設及び 研究責任者	大阪大学医学部附属病院 山下 静也
対象疾患	重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）
ヒト幹細胞の種類	同種脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）
実施期間及び 対象症例数	厚生労働大臣意見発出日から 2年8ヵ月間 平成 年 月 日 まで 4 症例 （被験者群 症例 対照群 症例）
治療研究の概要	遺伝性脂質代謝異常症で最も多い疾患である重症家族性高コレステロール血症に対してADMPC移植療法を行い、LDL受容体を肝臓内に定着させ、LDLアフェレーシス（吸着療法）しなくて済むようにする。 ADMPC移植療法とは、患者の親族で血清LDL-Cが正常な者から脂肪組織を採取し、ADMPCを単離、培養し、経皮経肝門脈穿刺術により患者に移植するもので、本研究では、ADMPC移植療法の安全性を評価する。
その他（外国での状況等）	LDL受容体を発現させる根治療法として遺伝子治療と生体肝臓移植術が検討されてきたが、遺伝子治療は安全性の点で治療法として確立していない。生体肝臓移植は提供者の負担が大きいため一般的な治療法とはなっていない。 申請者らは、家族性高コレステロール血症の動物モデルのウサギに対し、ヒトADMPCを経門脈的に移植しLDL-C値が低下することを報告している（Tissue Eng Part C Methods, 2011）。
新規性	本疾患に対して初めて幹細胞治療を行うところ。

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

1 回（平成 26 年 5 月）

1) 第 1 回審議

開催日：平成 26 年 5 月 29 日

第 33 回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

細胞投与について

- 門脈圧が上がって血栓ができる危険があるため、圧のモニタリングを行ってください。
- モニタリングを行うことについて検討された。

2) 第 2 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、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：重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体））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。

同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法 概略図

重症家族性高コレステロール血症(主としてホモ接合体)



LDLアフェレーシス

- ・国の難治性疾患に指定されている
- ・遺伝性脂質代謝異常症で最も多い国内に約150人の患者
- ・未治療ではLDL-Cが800mg/dlにもなり、若年性心筋梗塞を発症するなど著しく予後不良
- ・標準治療はLDLアフェレーシス(吸着療法)だが、LDL-C低下効果が一時的で、予後が十分改善されず患者負担も大きい
- ・遺伝子治療は、安全性、有効性が確立されていない
- ・何らかの方法でLDL受容体を回復し、LDLアフェレーシスをしなくて済むような治療法(根治療法)を確立することが急務

臍島移植術の進歩からの知見

- ・経皮経肝門脈穿刺術による細胞移植法の安全性・有効性
- ・生着しにくい分化した臍島細胞が肝に生着し、長期有効であった
- ・副腎皮質ステロイドを含まない免疫抑制療法(Edmonton Protocol)が考案され有効性が示された

臓器の代わりに前駆細胞を移植

根治療法としてのADMPC移植療法

【ADMPC：脂肪組織由来多系統前駆細胞の特徴】

- ・ADMPCは骨髄由来幹細胞に比して多く採取できる
- ・ADMPCは容易に細胞数を増やせる
- ・ADMPCは間葉系幹細胞の一種であり、骨髄由来間葉系幹細胞同様に免疫抑制作用を有する可能性、分化した肝細胞移植に比べて生着しやすく、かつ効果が持続しやすい可能性がある
- ・ヒト体内に移植した場合のADMPCの分化、生着のメカニズム、長期安全性は明らかでない

【臨床研究の概要】

- ・対象疾患：重症家族性高コレステロール血症(主としてホモ接合体)
- ・投与するもの：同種ADMPC
- ・投与経路：経皮経肝門脈穿刺術
- ・年齢：非対照、ランダム化なし、盲検化なし、First in Human
- ・主要評価項目：安全性

根治療法としての生体肝臓移植術

- ・LDL受容体を回復できる
- ・本邦でも、ヘテロの親からホモの子供への移植例2例の報告があり一定の効果
- ・脳死肝移植ではドナーの入手が困難
- ・一般的な治療法とはなっていない



提供者

- ・提供者への負担大きい(全身麻酔・肝部分摘出)



患者

- ・免疫抑制剤投与による易感染性
- ・副腎皮質ステロイドを含む免疫抑制剤投与による糖・脂質代謝の悪化
- ・肝臓全摘出による、拒絶反応時のリスク



提供者

- ・提供者への負担小さい(局所麻酔・肝臓摘出しなし)

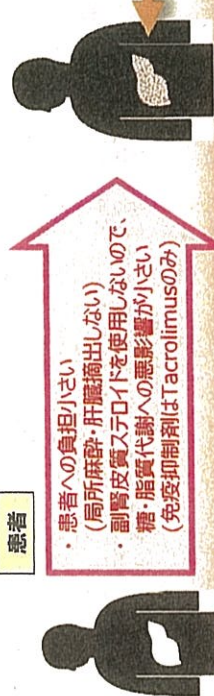
【臨床研究の流れ】

1. 提供者の腹部・大腿から脂肪組織を吸引採取
2. 吸引脂肪組織からADMPC単離



3. CPC内でADMPCを培養

4. 患者に経皮経肝門脈穿刺術によりADMPCを移植
5. Tacrolimus併用
6. 移植後20週目まで経過観察



患者

- ・患者への負担小さい(局所麻酔・肝臓摘出しなし)
- ・副腎皮質ステロイドを使用しないので、糖・脂質代謝への悪影響が小さい(免疫抑制剤はTacrolimusのみ)

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 21 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	金倉 譲

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
重症家族性高コレステロール血症(主としてホモ接合体)に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法の安全性の検討	大阪大学大学院医学系研究科総合地域医療学寄附講座 教授 大阪大学医学部附属病院循環器内科 山下 静也 (山下)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法の安全性の検討		
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 2-15		
	電話番号	06-6879-6551		
	FAX 番号	06-6879-6549		
研究機関の長				
	役職	病院長		
	氏名	金倉 譲		
研究責任者				
	所属	大阪大学大学院医学系研究科総合地域医療学寄附講座 大阪大学医学部附属病院循環器内科		
	役職	教授		
	氏名	山下 静也		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 06-6879 - 3633 / Fax : 06-6879 - 3634	
		E-mail	shizu@cardiology.med.osaka-u.ac.jp	
	最終学歴	大阪大学医学部		
専攻科目	医学			
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	健保連大阪中央病院		
	所在地	〒530-0001 大阪市北区梅田 3-3-30 オオサカガーデンシティ		
	電話番号	06-4795-5505		
	FAX 番号	06-4795-5544		
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	院長		
	氏名	大橋秀一		
臨床研究の目的・意義		LDLアフェレーシス（LDL吸着）療法を必要とする重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）患者を対象とした経門脈的脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）移植療法の安全性の評価を目的とする。 本研究の意義は、LDLアフェレーシスを必要とする重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）患者に対して、ADMPCの経皮経門脈移植術を行うことの安全性を明らかにし、重篤な遺伝性疾患の患者に対する新たな根治的治療法の可能性を探ることにある。この治療法の確立により、肝臓でのLDL受容体発現を回復し、LDL-Cコレステロール（LDL-C）値を低下させ、最終的には高コレステロール血症（ホモ接合体）患者の生命予後、生活の質の向上に大きく寄与することが期待される。また、薬物療法との併用でLDLアフェレーシスの頻度を減らす、又は中止する事ができれば、社会的医療費負担を大きく軽減することにつながる。 さらに、本研究においてADMPCの安全性が確立されれば、肝硬変を含む肝疾患やその他の臓器不全への再生医療の可能性が広が		

		ると考えられ、再生医療の発展に大きく貢献することともなりうる。
臨床研究の対象疾患		
	名称	重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）
	選定理由	家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）は、2010年から国の難治性疾患指定を受けており、国内に120人程度の患者がいると推定されている。著明な高LDL-C値（600-1200mg/dl）の結果、急速に動脈硬化が進展し、10歳代で急性心筋梗塞をきたすなど大変予後不良な疾患である。近年、スタチンやエゼチミブなどのコレステロール低下剤が入手可能であるが、家族性高コレステロール血症患者に対してはほとんど効果がなく、標準治療は1~2週に1回のLDLアフェレーシス療法となっている。本疾患の重症度はLDL受容体遺伝子の変異の種類、部位により大きく変動するため、ヘテロ接合体の中にも軽症のホモ接合体と同程度にLDL-C値が上昇し、急速に動脈硬化が進行する重症例があり、経口薬によってLDL-C値を低下させることができずに定期的なLDLアフェレーシスを導入している。 このようにLDLアフェレーシス療法は、家族性高コレステロール血症に対する、現時点で最善の治療法であるが、あくまで対症療法的で、LDL-C値低下の効果は数日間しか持続せず一時的なものであるため1~2週間間隔で繰り返さなければならず、動脈硬化抑制効果も十分ではない。拘束時間の長さ、体力的な負担から患者のQOLは大きく損なわれ、社会的医療経済的負担も大きい。 以上のことから、LDLアフェレーシスを必要としている重症（ホモ接合体と重症のヘテロ接合体）の家族性コレステロール血症患者に対しLDL受容体を回復させる何らかの根治的な治療法の開発が必要である。
被験者等の選定基準		【被験者の選択基準】 1) LDL受容体活性測定あるいはLDL受容体遺伝子解析により診断されたLDLアフェレーシスを必要とする重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）の患者 2) 薬物治療（スタチン、エゼチミブ、プロブコール、レジン等）を行っているが、LDL-Cのコントロールが不良であり、LDLアフェレーシスを2週間に1回以上の頻度で定期的に行っている患者。あるいは副作用等の理由で薬物治療を行えない患者で、LDLアフェレーシスを2週間に1回以上の頻度で定期的に行っている患者 3) 同意取得時に20歳以上80歳未満の患者 4) 研究の内容を理解し、同意能力があり、患者本人の文書による同意が得られている患者 5) 提供者の適格基準に合致し、提供者となることについて文書による同意が得られている親族（6親等内の血族、配偶者と3親等内の姻族）がいる患者 【被験者の除外基準】 1) 悪性腫瘍又は前癌病変を有しているかその疑いがある、又は5年以内にその既往がある患者 2) 治療が必要な冠動脈疾患又は脳血管障害のある患者 3) 腎障害、肝障害、血液障害を有する患者 4) 糖尿病の治療を受けている、又はHbA1cが6.5%以上の患

	者 - 活動性の感染症を有する患者 - HBVに感染している、又はHBVキャリアである、又はHBV既感染の患者 - 試験治療後から研究参加終了までの期間に、肝臓の評価に影響を及ぼす処置（外科的処置等）を行うことが必要な患者 - 妊娠中の患者、妊娠中の可能性がある患者、又は研究参加期間中に挙児を希望している患者 - 授乳中の患者 - 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 - 精神疾患により臨床研究の意義を正しく理解し、遵守事項を守ることができないと研究責任者又は研究分担者が判断した患者 - その他、研究責任者又は研究分担者の判断により、当研究への参加が不適当と考えられる患者 【提供者の選択基準】 - 血清LDL-Cが正常値（＜140mg/dL）である者 - 同意取得時に20歳以上70歳未満の者 - 被験者候補である患者の、親族（6親等内の血族、配偶者と3親等内の姻族）である者 - 本研究の内容及び本研究に伴う侵襲（麻酔下、腹部の切開、脂肪組織の採取）を理解し、提供者候補本人の文書による同意が得られている者 - 研究スケジュールに沿った検査及び観察が可能であると研究責任者又は研究分担者が判断した者 【提供者の除外基準】 - 悪性腫瘍又は前癌病変を有しているかその疑いがある、又は5年以内にその既往がある者 - 冠動脈疾患又は脳血管障害を有する者、又はそれらが疑われる所見のある者 - 腎障害、肝障害、血液障害を有する者 - HbA1cが8.0%以上の者 - 活動性の感染症を有する者 - 感染症（HIV、HBV、HCV、HTLV-I、パルボウイルス B19、梅毒トレポネーマのいずれか）を有する者 - 伝達性海綿状脳症及びその疑いのある者 - 妊娠中の者、あるいは妊娠中の可能性がある者、又は研究参加期間中に挙児を希望している者 - 授乳中の者 - スクリーニング時の体重が、男性：50kg 未満、女性：40kg 未満の者 - 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者 - 精神疾患により臨床研究の意義を正しく理解し、遵守事項を守ることができないと研究責任者又は研究分担者が判断した者 - 今回の研究における侵襲（麻酔下、腹部の切開、脂肪組織
--	--

	の採取)を実施することに問題があると研究責任者又は研究分担者が判断した者 14) その他、研究責任者あるいは研究分担者の判断により、当研究への参加が不適当と考えられる者
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	同種脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC)
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	以下に概略を示す(詳細は別紙5「実施計画書」を参照)。 【採取(提供者からの脂肪組織の採取)】 脂肪組織は、大阪大学医学部附属病院手術室において、形成外科専門医により麻酔下に腹壁、又は大腿部の皮下より、脂肪吸引器具を用いて、最大100mL採取する。 【調製】 採取した脂肪組織は大阪大学医学部附属病院 未来医療センター内細胞調製室(CPC)に持ち込み、コラゲナーゼ処理、比重遠心法によりADMPCを含む分画を単離する。 得られた細胞群は、ウシ胎児血清を含む培養液を用いて必要な細胞数が得られるまで継代、培養する。細胞の剥離にはトリプシン含有剥離液を使用する。 必要細胞数以上となった細胞を剥離・回収し、懸濁液として調製する。 【移植(脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術)】 ADMPCの移植は、大阪大学医学部附属病院手術室において、放射線科の血管内治療専門医により局所麻酔下に、経皮経肝門脈的に留置したカテーテルより行う。 ADMPC投与中は門脈圧のモニタリングを行い、門脈圧が20cm H₂Oを超過した場合はADMPC懸濁液の投与を一時中断する。投与中止後5分間の経過観察において門脈圧が20cm H₂O未満まで低下しなかった場合、その被験者の試験治療を中止する。
調製(加工)工程	無 (有)
非自己由来材料使用	無 (有) 動物種(ヒト、ウシ)
複数機関での実施	(無)・有
他の医療機関への授与・販売	(無)・有
安全性についての評価	【我々の研究グループが行った非臨床安全性試験】 - 染色体検査 長期培養において、ADMPCは継代8代目まで高い増殖能を示し、さらに14代目まで増殖可能であり、継代数が進んでも染色体に異常は認めなかった。 - 単回投与毒性試験 (GLP) a. ヒトADMPCをヌードラット、b. LewisラットADMPCをLewisラット、c. LewisラットADMPCをNorwayラット、に最大1.5×10^7/kg、肝門脈内に単回投与したが、死亡及びADMPCに起因する異常は認めなかった。 - 造腫瘍試験 (GLP) 1×10^7のヒトADMPCをヌードマウス皮下に投与したが、12週間の観察期間に腫瘍形成は認めなかった。 (詳細は別紙6：試験物概要書を参照)

	【他施設の同種脂肪組織由来幹細胞のヒト血管内投与の報告例】 2例の血液疾患移植治療後のGVHDに対し、サルベージ療法目的で、HLA不一致の提供者の皮下脂肪組織から採取した幹細胞を培養し、$1 \times 10^6/\text{kg}$投与した。術後1～2年の経過観察で、GVHDの完全寛解に至り、重篤な有害事象を認めなかったと報告されている。 【試験物製造時の注意点】 提供者からの感染症伝播防止のため、スクリーニング検査において、感染症検査を行う。 ADMPCは、臨床専用に運用・管理されている大阪大学医学部附属病院の未来医療センター内細胞調製室（CPC）で調製する。 ADMPCは培養後、移植直前に感染症検査（無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験）を行う。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	【研究体制について】 研究責任者の山下静也、研究分担者の荒井秀典、斯波真理子は厚生労働省難治性疾患等克服研究事業、原発性高脂血症に関する調査研究班(H23－難治－一般－011)の班員であり、これまでも家族性高コレステロール血症をはじめとする原発性高脂血症の研究に取り組んできた。日本動脈硬化学会の策定した、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年度版では、山下静也は動脈硬化診療・疫学委員会の委員として、荒井秀典、斯波真理子はFH（家族性高コレステロール血症）ガイドライン委員会委員として参加するなど国内の同分野の診療・研究において中心的な役割を果たしている。 【我々の研究グループが、これまでに明らかにしてきたこと】 我々の研究グループでは、平成21年度から平成25年度までの5カ年間、「難治性家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）に対する脂肪組織由来新規幹細胞を用いた細胞治療法の開発と臨床応用」と題した研究課題に対し、独立行政法人医薬基盤研究所の先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業の助成を受け、これまで主として前臨床研究を進めてきた。 これまでの成果としては、 1. 新規脂肪組織由来幹細胞である脂肪組織由来多系統前駆細胞（adipose tissue-derived multilineage progenitor cells:ADMPC）が多系統の細胞に分化する能力を持ち、肝小葉様細胞塊に分化誘導されて、LDLを取り込むことを見出した。 (Okura H, <u>Saga A</u>, et al. Tissue Eng Part C Methods. 2010) 2. 家族性高コレステロール血症の動物モデルは、マウス（<i>Ldlr</i>ノックアウトマウス）、ウサギ（WHHLウサギ）に限られる。このうちマウスはHDL優位動物でヒトトリポ蛋白分布が全く異なるため、ウサギのみに動物実験を行った。 WHHLウサギに対し、ヒトADMPCを経門脈的に移植したところ、肝細胞様細胞が認められ、移植後4週目から12週目まで有意にLDL-C値が低下することを見出した。 (Okura H, <u>Saga A</u>, <u>Yamashita Y</u>, <u>Hayakawa T</u>, et al. Tissue Eng Part C Methods. 2011)

	3. WHHLウサギに対しヒトADMPCを経門脈的に移植することにより認められるLDL-C値低下作用は、スタチンの併用でさらに増強される事を明らかにした。 (Saga A, Yamashita S, Hayakawa T, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2011) 【家族性高コレステロール血症の根治的治療法に関する知見】 家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）患者に対し、LDL受容体を回復する根治的治療として遺伝子治療と肝移植が検討されてきた。遺伝子治療は安全性の点で治療法として確立していない。一方、肝移植は有効な治療効果が得られたという報告があり（日本消化器外科学会雑誌2005;38:57-62）、LDL受容体回復の有力な選択肢となりうる。 しかし実際には生体肝移植はドナーへの負担が大きく、脳死肝移植ではドナーの入手が困難、さらにレシピエントの免疫抑制剤内服、自己の肝臓を摘出するリスクも小さくなくほとんど実施されていない。 【経門脈的細胞移植に関する知見】 肝臓への経皮経門脈的な細胞移植という手法は、細胞種は異なるが1型糖尿病に対する脳死膵島移植で報告例があり（Shapiro AM, et al. NEJM 2000;343:230-238, Shapiro AM, et al. NEJM 2006;355(13):1318-1330）、長期にわたる細胞生着、副腎皮質ステロイド剤を含まない免疫抑制プロトコルの有効性、門脈内細胞投与の安全性が示されている。 【我々の研究成果と上記の知見を踏まえて、臨床研究へ移行する事が可能と判断した理由】 我々の研究成果と上記の知見を考え合わせて、肝移植のドナー、レシピエントのリスクを軽減しうる新しい治療法として、ドナーより脂肪組織を採取し、ADMPCを単離・培養・調製し、レシピエントに移植する細胞移植療法を考案した。肝臓の一部を採取するより、脂肪組織を吸引する方が、ドナーの負担が少ないと考えられる。 将来的には長期的な同種（他家）ADMPC移植療法の確立を目標としているが、本研究ではFirst in Human試験を行い、安全性を主に評価する事とした。 本研究において、安全性に大きく影響を与えうる要因は1. ADMPC自体の安全性、2. 脂肪採取、ADMPCの培養、ADMPCの移植術に関する安全性、3. 免疫抑制剤の3つあると考えられる。 1. ADMPC自体の安全性については、我々が実施した非臨床試験において、安全性に問題はなかった。海外の知見では、骨髓由来間葉系幹細胞を投与した研究では、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者62人に対し、炎症抑制目的で1.0×10^8個の骨髓由来間葉系幹細胞を月に1回、4ヶ月にわたり反復静注反復投与したが、移植による毒性、死亡は認められなかったとの報告があり（Weiss DJ, et al. Chest 2013;143:1590-1598）、これらを考え合わせると、同じ間葉系幹細胞であるADMPCの血管内への細胞移植でも安全に行える可能性が高いと判断した。 2. 脂肪採取、ADMPCの培養、ADMPCの移植術に関する安全性
--	--

	については、脂肪採取は大阪大学医学部附属病院において豊富な脂肪吸引術の経験を持つ形成外科専門医が行い、ADMPCの培養は大阪大学医学部附属病院未来医療センターCPC（細胞調整室）において前臨床試験時より豊富な経験を有する者が担当し、ADMPCの移植は門脈造影・エコー下門脈アクセスの経験豊富な放射線科専門医が行うので、安全に行えると判断した。 3. 本研究は同種移植であるため、免疫抑制剤を投与する。対象疾患は脂質代謝異常症であり、副腎皮質ステロイド剤の長期使用は糖脂質代謝異常を増強するため、膝島移植に用いられる副腎皮質ステロイド剤を含まないEdmonton protocol (Shapiro AM, et al. NEJM 2000;343:230-238, Shapiro AM, et al. NEJM 2006;355(13): 1318-1330) を参照した。Edmonton protocolに含まれる3種の免疫抑制剤 (Tacrolimus, Sirolimus, Daclizumab) のうち、mTOR阻害剤であるSirolimusは脂質異常症を引き起こすことがあるため除外、Daclizumabは今回の移植が臓器移植でなく細胞移植であり易感染性のリスクを下げる観点から除外とし、Tacrolimusのみを使用する事とした。また間葉系幹細胞の投与自体が免疫抑制・抗炎症作用を有する事が明らかになっており、カナダでは骨髓由来間葉系幹細胞を主体とするProchymal[®]が小児ステロイド抵抗性急性移植片対宿主病に対して承認されている。生体腎移植において免疫抑制目的で骨髓由来間葉系幹細胞を投与した研究があり、骨髓由来間葉系幹細胞の投与下にTacrolimusの投与量を半量に減量しても移植片に拒絶反応が起こらなかったと報告されている (Peng Y, et al. Transplantation 2013;95:161-168)。本研究においても間葉系体性幹細胞の一種であるADMPCを移植するため免疫抑制作用が期待できると考え、少量のTacrolimusで十分であると判断した。Tacrolimusの投与期間については、免疫抑制剤の併用による易感染性がADMPC移植療法の安全性に影響を与えたと考え、研究期間内に投与を終了することとし、移植後16週で投与を終了する事とした。さらに投与終了後に免疫応答による有害事象が起こる可能性を考慮し観察期間を移植後20週と設定した。
臨床研究の実施計画	【デザインの型】 1) 単施設 ヒト幹細胞の採取・培養・投与については全て大阪大学医学部附属病院で実施するため、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に基づくヒト幹細胞臨床研究としては、単施設研究とする。 被験者は、臨床研究参加前からLDLアフェレーシスを行っているが、ADMPC移植術前後の研究期間中のLDLアフェレーシスについては、健保連大阪中央病院で実施する。被験者の入院前、及び退院後の後観察におけるLDLアフェレーシス実施前後の脂質検査のための採血は当日のLDLアフェレーシスと同一施設にて実施する。両施設で実施した検体の測定については実施施設間で一貫性を確保するため、単一の検査業者に委託する。大阪大学医学部附属病院と健保連大阪中央病院は連絡体制を構築し、施設間の情報の取り扱い、安全かつ迅速に行う。

- 2) First in Human試験
- 3) デザインの型：単群
- 4) 対照：非対照
- 5) ランダム化：無
- 6) 遮蔽化：無

【目標登録被験者数及び提供者数・被験者登録期間・研究実施期間】

目標登録被験者及び提供者数：各4例

登録期間：承認日から2年間、研究実施期間：承認日から2年8ヶ月間

【目標登録被験者数の集積可能性】

大阪大学医学部附属病院又は国立循環器病センターにおいて定期的に状態観察しており、かつ近医にてLDLアフェレーシスを定期的に行っている重症家族性高コレステロール血症患者は8名存在する。それらの患者は全員薬剤の反応性が悪く1~2週に一回程度のLDLアフェレーシスを余儀なくされている。しかし、合併症の重症度、提供者の選択などを考慮するとそのうち半数程度が参加可能であると考えられる。

以上のことから2年間に4例の症例集積は十分可能と考える。

【登録被験者の研究参加期間】

前観察期間：登録から脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術の開始までとする。

治療期間：脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術の開始から脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術完遂までとする。

後観察期間：脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術完遂から20週後（±1週間）とする。

【併用治療】

研究参加期間中も継続してLDLアフェレーシスを実施する。

- 1) 試験治療前
健保連大阪中央病院（LDLアフェレーシス実施施設）で、LDLアフェレーシスを行う。
- 2) 試験治療（脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術）のための入院期間中
LDLアフェレーシスは、大阪大学医学部附属病院で行う。
- 3) 退院後のLDLアフェレーシス
健保連大阪中央病院（LDLアフェレーシス実施施設）で、移植20週後まで継続してLDLアフェレーシスを行う。

登録前に行われている家族性高コレステロール血症に対する薬物治療などは原則として継続する。

その他の評価に影響を及ぼす処置（外科的処置等）は研究期間終了まで原則行わないこととするが、临床上必要と認められる場合には、逸脱とする。また、免疫抑制剤については、原則として次に記載する【支持治療】及び【後治療】の規定に従う。

【支持治療】

ADMPC投与時には、アレルギー反応予防のため、ステロイド剤による前処置を行う。また、アレルギー症状が出現した場合には、

	必要に応じてステロイド剤の投与を行う。 【後治療】 移植前日より移植16週後まで、タクロリムスの投与を行う。初期には1回0.15mg/kgを1日2回投与し、以後徐々に減量し、移植16週後まで有効最少量で維持する。初期投与量は被験者の状態に応じて適宜増減する。 副作用などによりタクロリムスの投与が困難と判断される場合には、適宜他の免疫抑制剤に変更することは可能とする。 【主要評価項目及び副次評価項目】 1. 主要評価項目 本臨床研究における有害事象の評価 1) 全身性の有害事象 (2) 細胞投与によるアレルギー反応、拒絶反応、血栓症 発熱、好酸球増加、PT-INR、D-Dimer、AST、ALT (3) 細胞投与に伴う血管内合併症 出血、塞栓症の有無、重症度 2) 穿刺部局所の有害事象 血腫、感染症の有無、重症度 3) その他の有害事象 本研究における全ての有害事象の有無、名称、種類、重症度、発現頻度および発現期間を評価する。 2. 副次評価項目 2.1 安全性に関する副次評価項目 1) 併用する免疫抑制剤に関する安全性の評価 免疫抑制剤の投与量と、腎機能、血糖値、感染症の罹患との相関 2.2 有効性に関する副次評価項目 1) LDL-Cの減少、血清脂質（T-cho、HDL-C、TG、Lp(a)）の経時的変化 LDL-C、血清脂質（T-cho、HDL-C、TG、Lp(a)）について以下の評価を行う。 (1) LDL-C（実測値）、LDL-C（Friedewald式による計算値）の移植術後8週、16週における減少率 (2) LDL-C（実測値）、LDL-C（Friedewald式による計算値）、T-cho、HDL-C、TG、Lp(a)の経時的変化 (3) LDL-C（実測値）、LDL-C（Friedewald式による計算値）の再上昇までの期間と投与細胞数との関連性 (4) LDL-C（実測値）、LDL-C（Friedewald式による計算値）の移植術後8週、16週における減少率と投与細胞数との関連性 2) LDLアフェレーシスの離脱可能性 3) 脂肪組織採取量・得られた総細胞数と提供者の背景（年齢・性別・体重）の関連性
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続き	【被験者への同意説明及び同意取得の時期及び方法】 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究におけるインフォームド・コンセ

		ントに関する手順書」に従い、以下のように同意説明及び同意取得を行う。 1) 研究責任者又は研究分担者は、本臨床研究への参加候補となる被験者候補本人に対して、説明文書（「患者さんへ」）を提供し、十分な説明を行った後、本臨床研究への参加の同意を文書で取得する。 なお、本臨床研究においては、単独で同意を取得できない者は被験者とししない。 2) 研究責任者又は研究分担者は、被験者に対して試験物の移植術の前に、移植に伴う手術について再度、十分な説明を行った後、脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術の同意を文書で取得する。 【提供者への同意説明及び同意取得の時期及び方法】 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」に従い、以下のように同意説明及び同意取得を行う。 1) 研究責任者又は研究分担者は、本臨床研究への参加候補となる提供者候補本人に対して、説明文書（「脂肪組織を提供される方へ」）を提供し、十分な説明を行った後、本臨床研究への参加の同意を文書で取得する。 なお、本臨床研究においては、単独で同意を取得できない者は提供者とししない。 2) 研究責任者又は研究分担者は、脂肪組織の採取ごとに、提供者本人に対して、提供した説明文書を基に、十分な説明を行った後、脂肪組織の採取の同意を文書で取得する。
説明事項		【被験者に対する説明事項】 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」に従い、被験者に対する説明文書には、以下の事項を記載する。 1) 本臨床研究の目的、意義及び方法 2) 本臨床研究を実施する機関名並びに研究責任者及び総括責任者の氏名 3) 本臨床研究により予期される効果及び危険（従来の研究成果を含む） 4) 他の治療法の有無、内容、当該治療法により予期される効果及び危険並びに他の治療法との比較 5) 4)に関わらず、予期されない危険が生じる可能性があること 6) 被験者となることを拒否することは任意であること、及び試験物の移植又は投与に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはなく、従来の治療が継続されること 7) 被験者となるべき者が試験物の移植又は投与に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること 8) 健康被害の補償のために必要な措置 9) その他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項 【提供者に対する説明事項】 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究におけるインフォームド・コンセ

		ントに関する手順書」に従い、提供者に対する説明文書には、以下の事項を記載する。 1) 本臨床研究の目的、意義及び方法 2) 本臨床研究を実施する機関名並びに研究責任者及び総括責任者の氏名 3) 脂肪組織の採取により予期される危険及び不利益 4) 提供した脂肪組織の取扱い 5) 提供者となることを拒否することは自由であること、及び脂肪組織の採取に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはないこと 6) 提供者となるべき者が脂肪組織を本臨床研究に用いることについて同意した後であっても、当該脂肪組織から採取されたヒト幹細胞が被験者に投与されるまではいつでも同意を撤回できること 7) 本臨床研究から得られた研究成果については、個人が特定されない形で学会等で公開される可能性があること。 8) 無償による提供であること。 9) 本臨床研究に伴い提供者に生じた健康被害に対する補償の内容 10) その他提供者の個人情報の保護等に関し必要な事項 11) ヒト幹細胞等から有用な成果が得られた場合には、その成果から特許権、著作権その他の無体財産権又は経済的利益が生ずる可能性があること及びそれらはヒト幹細胞等の提供者には帰属しないこと
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	該当しない。
	代諾者の選定理由	該当しない。
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法		有害事象の発現に際しては、研究責任者は、適切な救急処置を施し、被験者及び提供者の安全の確保に留意し、必要に応じて専門医師による診断を受けることにより原因究明に努める。被験者及び提供者の臨床研究参加中及びその後を通じて、臨床上問題となる臨床研究に関連した重大な有害事象に対して十分な医療措置を講じる。 研究責任者は、症例報告書に有害事象名など必要事項を記載する。また、発生した有害事象、特に本臨床研究との因果関係が否定できない事象については、可能な限り追跡調査を行う。 重篤な有害事象が認められた場合は大阪大学医学部附属病院「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、必要と認めた場合は臨床研究を中止する。 病院長は、重大な事態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。

臨床研究終了後の追跡調査の方法		研究責任者は、安全性の確保の観点から、被験者に定期的な外来受診を促し、外来診療においてできるかぎり3年以上、合併症の有無等、安全性について調査を継続する。 また、提供者に対しても関連する有害事象などが発生した場合には連絡するよう呼びかける。 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。
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	無 ☒ 有
	補償が有る場合、その内容	本臨床研究に関しては、保険会社の保険を設定しており、被験者又は提供者に健康被害がおこった場合は、契約内容に従って補償が支払われる。補償保険の対象に該当しない健康被害については、大阪大学医学部附属病院で診療を受けた場合にのみその保険給付金をのぞく自己負担分を大阪大学医学部附属病院が負担する。なお、差額ベッド代や休業補償等については負担しない。
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	被験者及び提供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。
	その他	公表に際しては被験者及び提供者の名前が直接公表されないこと等、被験者及び提供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 厚生労働省 再生医療実用化研究事業又は難治性疾患克服研究事業に応募予定 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 脂肪由来多系統前駆細胞の“同種”移植である点

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）

1) プロトコール関係書類

☒ ①研究の流れを示した図やイラストなど（ポンチ絵）（別紙1）

☒ ②研究者一覧（別紙2）

☒ 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（別紙3）

☒ 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（別紙4）

☒ ⑤研究計画書（別紙5）

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（別紙6 試験物概要書に記載）

☒②製品概要書・製品標準書・原材料（試薬等）の品質保証書類（別紙 6、別紙 7）

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）（別紙 8）

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（別紙 9）

☒②CPC 平面図（別紙 10）

☒③CPC 文書（バリデーション基準書、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（SOP）等）（別紙 9、別紙 11）

5）倫理審査委員会関連書類

☒①委員名簿（別紙 12）

☒②委員会規定（別紙 13）

☒③議事録（別紙 14）

☒④結果通知書（別紙 15）

☒ その他（資料内容：参考文献（別紙その他））

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

課題名「重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法の安全性の検討」

1. この臨床研究の目的

本研究では、健常者の脂肪組織から単離したヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC) を重症家族性高コレステロール血症の患者さんに移植する細胞移植療法の安全性を検証します。

2. 家族性高コレステロール血症とこれまでの治療法

家族性高コレステロール血症(ホモ接合体)は、LDL を細胞の中に取り込むための受容体(LDL 受容体)がないため、肝臓の細胞で LDL を処理することができず、著しい高 LDL-C 血症のために若年期冠動脈疾患を発症する極めて予後不良な疾患であり、国の特定疾患治療研究事業対象疾患に指定されています。

薬物療法に対しては反応が乏しく、週一回の LDL アフェレーシス療法(吸着法)を施行して LDL を除去する治療が標準的治療法ですが、LDL の除去は十分とは言えず、患者の QOL の低下、社会的医療費負担の面でも大きな課題があります。

3. 脂肪組織由来多系統前駆細胞(ADMPC)とは

脂肪組織を採取して、そこから特殊な方法により細胞を選別し培養することで得られる、脂肪組織由来の一種の幹細胞です。この細胞は、与えられる刺激に応じて、心筋様、神経様、毛胞様の細胞に分化することが確認されていて、さらに肝細胞様細胞塊にも分化できることから脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC) と呼んでいます。

これまでの動物実験では、この細胞を遺伝性高脂血症(WHHL)ウサギの門脈(肝臓へ流れていく血管)から注入すると、ウサギの血液中の総コレステロール値が低下したり、血液中からの LDL の消失率が高まることがわかっています。

4. ADMPC を用いた新しい治療法

動物実験でのデータをふまえ、健常な脂肪組織由来多系統前駆細胞 (ADMPC) を家族性高コレステロール血症の患者さんに移植する細胞治療を計画しました。これは健常者の細胞を、門脈から注入することにより、LDL を処理することのできる細胞 (LDL 受容体を持った細胞) を肝臓内に定着させて、患者さんの肝臓内で LDL を処理し胆汁へ排泄する能力を回復させることを目指す、根治的な細胞移植治療です。

5. 臨床研究のスケジュール

まず、患者さん(被験者)と、患者さんのご親族で健常な方(提供者)に十分説明の上、書面による同意を得た後に、スクリーニング検査を行い、本研究の基準を満たした方について登録を行います。まず提供者に入院していただき、腹部の脂肪から脂肪組織を採取します。脂肪組織は、大阪大学医学部附属病院未来医療センター内の細胞調整室で処理し、脂肪組織由来多系統前駆細胞(ADMPC)を選別して、約一ヶ月間培養し、十分に数を増やします。必要な細胞数が得られたら、被験者に約 2 週間入院していただき、細胞移植を行います。術後は約 2 週間入院の上で経過を観察し退院後も外来にて 20 週目まで経過を観察します。移植直前から移植後 16 週目までは免疫抑制剤を内服して、拒絶反応が起こらないようにします。移植後も原則として LDL アフェレーシスは継続します。

6. 臨床研究デザインと安全性評価

今回の臨床研究は、ヒトに脂肪組織由来多系統前駆細胞(ADMPC)を移植する初めての臨床研究なので、最も優先して検証されるのは安全性の評価、すなわち本治療法により有害事象が起きないかを検証することです。平行して、主に血液中の LDL コレステロール濃度を測定することで、副次的に有効性も評価します。

7. 本研究の意義

脂肪組織由来多系統前駆細胞(ADMPC)移植療法の確立は、家族性高コレステロール血症の患者さんにおいて、根治的な治療法となる可能性があります(LDL アフェレーシス療法の回数を減らせる、または中止できる)。さらに、他の代謝疾患、肝硬変を含む肝疾患、心臓を含むその他の臓器不全への再生医療の可能性を広げ再生医療の発展にも大きく貢献する可能性があると考えられます。

説明文書 (患者さんへ)

ヒト幹細胞臨床研究課題名：

「重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）
に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法の安全
性の検討」

研究責任者：山下静也

所属機関名：大阪大学医学部附属病院循環器内科

第 1.3 版 2014 年 7 月 1 日作成

目次

1. はじめに.....	2
2. この臨床研究の目的 ^①	4
3. この臨床研究の意義 ^②	5
4. この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}	5
5. この臨床研究の方法 ^{⑤⑥}	5
6. この臨床研究に参加することで考えられる効果と危険性・不都合 ^⑦	10
7. この臨床研究の中止について.....	13
8. 他の治療法について ^⑧	13
9. 個人情報の保護 ^⑨	15
10. 臨床研究結果の開示・公表 ^{⑩⑪}	15
11. この臨床研究の費用について ^⑫	15
12. この臨床研究の資金源について ^⑬	16
13. この臨床研究から生じる知的財産権について ^⑭	16
14. 臨床研究組織と研究期間について.....	16
15. 健康被害が発生した場合の補償について ^⑮	16
16. 臨床研究期間終了後の対応 ^⑯	16
17. 試料の保存について ^⑰	17
18. 参加に伴い守っていただきたい事項.....	17
19. 担当医師への連絡 ^⑱	18
20. この臨床研究の開示 ^⑲	18

1. はじめに

この文書は、大阪大学医学部附属病院で実施している臨床研究「重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法の安全性の検討」について説明したものです。

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・開発に努めており、研究・開発している新しい治療法が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。

臨床研究の中でもヒト幹細胞を用いる臨床研究の事を特に、「ヒト幹細胞臨床研究」と言います。ヒト幹細胞とは、自己複製能（自分と同じ細胞を複製する能力）及び多分化能（異なる系列の細胞に分化する能力）をもつヒトの細胞のことを指します。

- 1) この臨床研究は、安全性・有効性が確立された治療法に基づくものではありません。
- 2) この臨床研究への参加は、あなたの自由な意思で決めてください。したがっていつでも（臨床研究の途中でであっても）この臨床研究への参加を断ることができます。
- 3) この臨床研究に参加することによって、必ずしも個人的な利益が得られないかもしれませんが、あなたのご理解とご協力により、同じ疾患を抱えている人々やこれからの新しい医療に役立つ情報が得られることが期待できます。
- 4) この臨床研究に参加されなくても、あなたが今後の治療で不利益をこうむることは一切ありません。

この臨床研究の目的、意義、方法、予期される効果、安全性と危険性、その他の関連した事項について、説明の内容を十分理解していただき、あなたの判断においてこの臨床研究へ参加するかどうかを決めてください。なお、わかりにくい言葉や、この臨床研究についての疑問・質問などありましたら、どんなささいなことでも結構ですので、ご遠慮なくお尋ねください。

＜ヒト幹細胞臨床研究審査委員会について＞

この臨床研究は、大阪大学医学部附属病院のヒト幹細胞臨床研究審査委員会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、承認された後に厚生労働大臣の審査を受け、最終的に病院長の許可を得て実施しています。

ヒト幹細胞臨床研究審査委員会は、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、大阪大学医学部附属病院内に設置されています。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。

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。

2. この臨床研究の目的①

「家族性高コレステロール血症」は、LDL 受容体（LDL コレステロールを血液中から細胞の中に取り込む働きをもつタンパク質）の欠損により、血液中の LDL コレステロールが異常に増えてしまう病気です。

現在行われている脂質異常症に対する一般的な治療法は、LDL コレステロール値を下げる薬（スタチンや胆汁酸吸着レジンなど）の内服です。これらの薬剤は、本来肝臓に存在する LDL 受容体をより増やすことにより、効果を発揮するので、家族性高コレステロール血症の患者さんにおいては、十分に LDL コレステロールを下げることはできません。そのため LDL アフェレーシスを併用します。

根治的治療として、肝臓の LDL 受容体を次のような方法で回復する研究が進められています。

1) 遺伝子治療

動物実験では効果が確認されていますが、ヒトにおいては、LDL 受容体を発現する遺伝子を導入するために用いるウイルスベクターの安全性と効果の持続性が解決されていません。

2) 肝移植

本邦でもヘテロ接合体の親からホモ接合体の子への生体肝移植の報告があり、ある程度の効果が確認されています。肝移植には、生体肝移植と脳死ドナーからの移植がありますが、生体肝移植はドナーの負担が大きいという問題があります。また、脳死ドナーからの移植も、ドナーの確保が容易ではありません。移植を受ける患者さんにとって、手術の負担は大きく、免疫抑制剤の服用を継続することが必要となり、一般的な治療法にはなっていません。

今回、我々は、これらの問題点を解決するために、より安全で提供者の負担が少ない治療法として脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）の移植療法を計画しました。ADMPC はこれまでヒトに投与されたことは無く、この臨床研究で初めてヒトに対して用いられます。

＜脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）について＞

ADMPC は、ヒトの皮下脂肪組織から取り出した幹細胞の一種です。ADMPC は分化して肝細胞としての機能を示すことが確認されています。高脂血症モデルのウサギの肝臓へ門脈より ADMPC を移植すると、総コレステロール値が下がることが確認されています。これは、移植した ADMPC が生体内でも分化し、血液中のコレステロールを取り込むことを示すものです。ADMPC をヒトに投与するのはこの研究が初めてです。

＜ADMPC を使用する意義について＞

細胞移植では、1型糖尿病患者に対して行われている膵島移植のように、成熟した

細胞を用いる方法もありますが、一般に成熟した細胞はそれ以上増えずにやがて死んでしまうため、効果が長続きしないと考えられます。

今回使用する ADMPC は成熟前の細胞で十分に増えることができ、かつ肝臓内ではコレステロールを吸収する働きを持つ、肝細胞としての機能を示す細胞になることが分かっています。このため、効果が持続することが期待されます。

この臨床研究の目的は、重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）の患者さんに対して、ADMPC を肝臓の門脈（血液を消化管から肝臓へ流している血管）を通じて肝臓に投与（移植）する治療法の安全性について評価する事です。

3. この臨床研究の意義②

この治療法は LDL コレステロールを根絶的に低下させる新しい治療法となる可能性があります。今回の臨床研究で、この治療による患者さんの LDL コレステロール値を下げる効果が確認されれば、将来、これまで内服薬として使われてきたスタチンや胆汁酸吸着レジンなどによる治療と組み合わせることで、LDL アフェレーシスの頻度を減らしたり、場合によっては中止したりする事が可能になると考えられます。

4. この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、臨床研究に参加するかどうかをあなたの判断において決めてください。参加されなくても、今後の治療に不利益になることはありません。③あなたの判断において同意をいただき、同意書にご記名押印またはご署名いただいた場合にのみこの臨床研究に参加していただきます。

また、この臨床研究の実施中に、新しい情報が得られたときには、必ずあなたにお知らせします。

この臨床研究に参加することに同意していただいたあとでも、臨床研究への参加が始まったあとでも、あなたが同意の撤回をしたい時（臨床研究の参加を中止したい、やめたい時）は、いつでも自由に撤回する事ができます。④同意を撤回される時は、お渡ししている撤回書にご記名押印、またはご署名の上、担当医師にご提出下さい。

また、撤回されてもそれにより不利益を受けることはなく④、適切な治療を行います。なお、撤回される場合もできる限り、担当医師と面談の上、その後の治療法などについて説明を受けるようにして下さい。

5. この臨床研究の方法⑤⑥

この治療法は、提供者（患者さんの親族）の方から脂肪組織をいただき、大阪大学医学部附属病院未来医療センターの細胞培養施設で ADMPC を分離し、培養して増やした後、その細胞を患者さんの門脈を通じて肝臓に移植するという治療です。

1) 提供者の方からの脂肪組織の採取

提供者の方の腹部又は大腿部から、麻酔した上で、脂肪吸引用の器具（シリンジおよびカニューラ）を用いて脂肪組織の採取を行います。採取する脂肪組織は最大 100mL です。

2) 脂肪組織由来多系統前駆細胞の培養

採取した脂肪組織から ADMPC を分離し、培養によって必要数が得られるまで増やします。培養した ADMPC の数が足りない場合は、培養を中止し、もう一度、提供者の方から脂肪組織の採取を行います。採取は 2 回までとし、2 回目の培養でも ADMPC の数が足りない場合は、この臨床研究への参加は中止となります。

3) ADMPC の移植について

ADMPC の移植は、局所麻酔下で行います。超音波検査で肝臓内を確認しながら、体の外からカテーテルという細い管を肝臓の門脈に入れます。造影検査で位置を確認した後、門脈の圧力を測定し、血栓ができていないかを確認しながら、カテーテルから ADMPC を注入します。

4) 移植後の免疫抑制剤の使用

他人の細胞をあなたの体の中に移植すると、あなたの体の免疫系が働いて、自分のものではない細胞の侵入に対して攻撃する拒絶反応が起こります。拒絶反応がおこると、LDL コレステロール値が下がることは望めません。そのため、免疫抑制剤を使って拒絶反応を防ぐ必要があります。

今回の臨床研究では、血液中の免疫抑制剤の濃度を測定しながら、免疫抑制剤を服用していただきます。

ADMPC を移植した後、どのくらいの免疫抑制剤が必要かについては、はっきりとわかっていません。そのため、免疫抑制剤をのみ始めた後は、患者さんの状態に応じて分量を増減した後、少しずつの量を減らして、手術の 16 週後に服用を中止します。また、免疫抑制剤を中止した後も、20 週まで続けて観察を行います。免疫抑制剤の副作用については「8. 考えられる危険性・不都合」の 3) に書いています。

5) スケジュール

患者さんと提供者の方の安全を確保するために、以下のスケジュールに従って、検査・観察を実施します。この臨床研究では血液検査の一部について、大阪中央病院で採血を行い、外部の検査会社で検査し、その検査結果を大阪大学医学部附属病院が確認します。

表 1：観察・検査スケジュール 1（同意取得から手術 2 週間まで）

観察・検査・評価日		同意取得	スクリーニング	登録	術前観察 (手術前 5 週間)	前観察	0 日 (手術日)	1 日後	1 週間後	2 週間後
実施許容期間						30 日以内			±3 日	±3 日
実施医療機関	大阪大学医学部附属病院									
	健保連大阪中央病院									
同意取得		○								
患者さんの背景			○							
登録				○						
試験物の移植							○			
全身所見			○			○	○	○	○	○
臨床検査	血液検査 (脂質検査以外)		○			○	○	○	○	○
	血液検査 (脂質検査)		○		○*1	○	○	○	○*1	○*1
	タクロリムス血中濃度							○	○	○
	尿検査		○			○	○		○	○
十二誘導心電図			○			○			○	○
胸部 X 線検査			○			○*2				○
超音波検査	心臓超音波検査		○							
	腹部超音波検査		○			○*2		○	○	○
感染症検査			○							
妊娠検査			○							
併用治療										
有害事象										

○：原則として、実施許容期間内に観察、検査、評価を実施しますが、患者さんの状態に応じて中止する場合があります。

*1：LDL アフェレーシス実施日の、LDL アフェレーシス実施前及び実施後に検査を行います。

*2：手術前 2 ヶ月以内に測定されたデータであれば、スクリーニング時のデータを使用する可能性があります。

表2：観察・検査スケジュール2（手術3週後から20週後まで、及び中止時）

観察・検査・評価日		3~4 週後	4週後	5~8 週後	8週後	9~12 週後	12週後	13~16 週後	16週後	17~20 週後	20週後	中止時 ^{*2}
実施許可期間		*1	±1週	*1	±1週	*1	±1週	*1	±1週	*1	±1週	
実施医療機関	大阪大学医学部附属病院		↔		↔		↔		↔		↔	↔
	健保連大阪中央病院	↔		↔		↔		↔		↔		
同意取得												
患者さんの背景												
登録												
試験物の移植												
全身所見			○		○		○		○		○	○
臨床検査	血液検査 （脂質検査以外）		○		○		○		○		○	○
	血液検査 （脂質検査）	○*1		○*1		○*1		○*1		○*1		○
	タクロリムス血中濃度		○		○		○		○		○	○
	尿検査		○		○		○		○		○	○
十二誘導心電図									○		○	○
胸部X線検査									○		○	○
超音波検査	心臓超音波検査											
	腹部超音波検査		○		○				○		○	○
感染症検査												
妊娠検査												
併用治療												
有害事象												

○：原則として、実施許可期間内に観察、検査、評価を実施しますが、患者さんの状態に応じて中止する場合があります。

*1：LDL アフェレーシス実施日の、LDL アフェレーシス実施前及び実施後に検査を行います。

*2：中止時の検査は、大阪大学医学部附属病院で行います。

6) 研究参加期間

患者さんの研究参加期間は、登録から手術後 20 週の観察終了日までです。

治療前観察期間：登録日から ADMPC 移植前まで

治療期間：手術当日（1 日）

治療後観察期間：20 週間

7) あなたがこの臨床研究の対象者として選ばれた理由^⑥

ここでは、この臨床研究に参加いただくために必要な条件と、参加できない条件についてご説明します。これらの項目は、この臨床研究を安全に行うため、また臨床研究の結果を正しく評価するために必要なものです。

(1) この臨床研究に参加できる方

以下に示す条件全てに当てはまる方がこの臨床研究に参加できます。

- ① 家族性高コレステロール血症と診断された方
- ② 家族性高コレステロール血症に対する治療として、LDL アフェレーシスを

2 週間に 1 回以上の頻度で定期的に受けておられる方のうち、以下のいずれかの条件に当てはまる方

- お薬（スタチン、エゼチミブ、プロブコール、レジン等）による治療も受けているが、LDL コレステロール値のコントロールが不良である方
- 何らかの理由で、お薬（スタチン、エゼチミブ、プロブコール、レジン等）による治療が受けられない方

- ③ 同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満の方
- ④ ご本人の文書による同意が得られている方
- ⑤ 提供者の適格基準を満たし、提供者となることについて文書による同意が得られている親族（6 親等内の血族、配偶者と 3 親等内の姻族）がいる方

(2) この臨床研究に参加できない方

以下に示す条件に 1 つでも当てはまる方は、この臨床研究に参加することができません。

- ① がん並びに前がん病変（がんになる可能性が高い状態）がある方、その疑いのある方、及び過去 5 年以内にがんと診断された方
- ② 冠動脈疾患または脳血管障害があり、治療が必要な方
- ③ 腎障害、肝障害、血液障害を合併している方
- ④ 糖尿病の治療を受けている、又はスクリーニング検査で、HbA1c が 6.5% 以上の方
- ⑤ 活動性の感染症を有する方
- ⑥ HBV に感染している、または HBV キャリアである、又は HBV にかかったことがある方
- ⑦ 試験治療後から研究参加終了の期間に肝臓の評価に影響を及ぼす処置（手術など）を行う予定がある方
- ⑧ 妊娠している方、妊娠している可能性がある方、又は研究参加期間中に妊娠・出産を希望される方
- ⑨ 授乳中の方
- ⑩ 登録前 6 ヶ月以内にアルコール中毒症または薬物依存症の既往を有する方
- ⑪ 精神疾患により、臨床研究の意義を正しく理解し遵守事項を守るのが困難と考えられる方
- ⑫ その他、研究責任者あるいは研究分担者の判断により、当臨床研究への参加が不適当と考えられる方

8) この臨床研究への参加予定人数

4 組の患者さん・提供者の方の参加を予定しています。

9) 併用禁止薬・併用禁止療法について

今回の臨床研究に参加されている間は、禁止されるお薬や、治療は特にありません。

6. この臨床研究に参加することで考えられる効果と危険性・不都合の

考えられる効果

この臨床研究で、ADMPCの経門脈的移植術の効果が患者さんに認められれば、LDLコレステロール値が低下することが期待されます。さらにLDLアフェレーシスの頻度を減らすことができれば、患者さんの生活の質を向上する事ができると考えられます。

なお、今回の臨床研究では、安全性の評価を主な目的としており、免疫抑制剤は16週間のみ使うように設定しておりますので、免疫抑制剤をやめた後は、効果が続かないことが考えられます。

考えられる危険性・不都合

この臨床研究における治療には、入院が必要であり、その間の生活が制限される事になります。また、ADMPCを移植することそのもの及び、移植のために行う手技（カテーテルを挿入すること）に伴う有害事象（患者さんに起こる好ましくないことがら）がみられる可能性があります。この臨床研究で、生じる可能性のある有害事象と、それらに対する対応は以下の通りです。

1) 全身性のもの

(1) 感染症

本臨床研究で用いるADMPCは、大阪大学医学部附属病院の中に設置した細胞培養施設の厳密に管理された清潔空間で作られます。提供者の方には、脂肪組織をご提供いただく前に感染症の検査を行い、提供者の方からの感染が起きないように注意しています。さらに、移植の前に、培養した細胞が細菌やカビ、マイコプラズマなどの微生物に感染していないかについて検査を行い、合格したものだけを患者さんに移植します。

しかし、移植前の検査では陰性であったものが移植後の検査で陽性の結果がでることも考えられます。

また、ADMPCを培養する際に用いるウシ血清は、狂牛病の発生が報告されていない国（オーストラリア等）で飼育されたウシのものを用いるため、狂牛病等に関連する副作用のリスクは極めて低いと考えています。しかしながら、狂牛病に関連する感染症の可能性は、完全には否定できません。

移植の前日から移植16週後まで、免疫抑制剤を使用しますので、その間は感染症にかかりやすくなります（免疫抑制剤による副作用については、3）をご覧ください）。

感染症が起きた場合には、患者さんの状態を観察し、必要に応じて抗生剤などによる治療を行います。

(2) 血栓症

移植したADMPCが塊を作ったり、移植に伴う出血等の原因によって血の塊ができたりして、その塊が血管に詰まってしまうことがあります。その場合

は、血栓を溶かす薬などにより治療を行います、肺に詰まって呼吸困難になる可能性なども考えられます。

(3) アナフィラキシー

ADMPCの投与中、あるいは投与後に、急性の過敏反応により、じんま疹などの皮膚症状や、腹痛や吐き気などの消化器症状、息苦しさなどの呼吸器症状を呈することがあります。また、蒼白、意識の混濁などのショック状態があらわれることがあります。そういった事が起こらないよう、移植前にあらかじめ副腎皮質ステロイドによる前処置を行います、それでも強い症状が起こる可能性も考えられます。その場合は、アドレナリンの注射や、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド、気管支拡張薬の投与などにより治療を行います。

(4) 拒絶反応

今回の臨床研究では免疫抑制剤を使用しますが、移植した細胞を、体が異物と認識して排除しようとする拒絶反応が強く起き、重い湿疹がでたり、急激に熱が高くなったり、呼吸困難がおこったり、血圧が下がって意識がなくなってしまうような事もあります。その場合は、複数の免疫抑制剤や副腎皮質ホルモン剤や血圧を上げる薬等により治療を行います。

(5) 肝機能障害

今回の臨床研究では、ADMPCを肝臓の門脈へ投与するので、肝臓の機能に影響を与えることがあります。その場合は、必要に応じて肝臓の働きを保護する薬などにより治療を行います。

(6) 麻酔によるアレルギー反応（じんましん、皮膚掻痒）

移植の際に局所麻酔を行いますので、麻酔剤に対するアレルギー反応として、じんましんや掻痒（皮膚のかゆみ）がみられることがあります。また、非常に稀ですが、ショック症状を起こすことがあります。

(7) 腫瘍

ADMPCは様々な細胞になる能力があり、肝臓に投与すると肝細胞としての機能を示す事が動物を用いた実験で確かめられています。ADMPCの安全性については、細胞や動物を用いた試験において腫瘍化が起きない事を確認しています。しかし、ADMPCをヒトの治療に用いるのは、この臨床研究が初めてですので、ヒトにおいて腫瘍化が起きる可能性は、完全には否定できません。

2) 穿刺部に予想される有害事象

本臨床研究では、移植を行う時に、針をつけたカテーテルという細い管を、体外から肝臓を通じて門脈という血管内に入れ、ADMPCを点滴します。そのため、以下のような症状が起こる可能性があります。

(1) 感染

皮膚の外から肝臓に針を入れますので、肝臓やお腹の中のその他の臓器、皮膚の傷口に感染が起こる可能性が考えられます。その場合は、必要に応じて抗生剤の投与などを行います。

(2) 炎症

皮膚が赤く腫れ、痛みがしばらく残ることがあります。その場合は、必要に応じて消炎・鎮痛剤の投与などを行います。

(3) 出血

肝臓の中の動脈やその他の血管を傷つける可能性があります。また、門脈の穿刺部の止血が十分出来ない事もあります。その場合は、止血剤で対処しますが、出血が大量になった場合には、輸血を行い、血液を補充しなければならない場合や、お腹をあけて止血しなければならない場合も考えられます。

(4) 疼痛、しびれ、潰瘍

傷口が傷んだり、しびれたりすることがあります。また、稀に皮膚の表面傷が炎症により深くなることもあります。その場合は、必要に応じて痛みを抑える薬などにより治療を行います。

(5) 肝臓内の血栓症

ADMPICは細胞の塊をつくらないように、十分に注意して点滴しますが、それでも細胞の塊を作ってしまう事があります。門脈から肝臓の細い血管の中に入ったときに、血管を詰まらせ、肝臓の組織の一部が死んでしまう可能性も考えられます。ただし、ある程度の血栓ができたとしても、肝臓の太い動脈を詰まらせる事は考えにくく、肝臓の機能が障害される可能性は低いと考えています。万が一、肝臓内の血栓がひどくなった場合には、薬剤で血栓を溶かす等の処置が必要になる可能性もあります。

3) 免疫抑制剤による副作用

移植したADMPICがあなたの体の中でLDLを取り込む細胞に分化すると、LDLコレステロールを低下させることができますが、あなた自身の免疫力のために移植した細胞が排除（拒絶）されてしまう可能性があります。そのため、移植してから16週の間は免疫抑制剤をのんで頂くこととしました。

免疫抑制剤の内服中は、免疫の働きが抑えられるので、感染症にかかりやすくなる可能性があります。人ごみを避ける、外出後は手洗いやうがいなどをするようにしてください。感染症の程度・症状は様々で、風邪のような症状が出る場合や、胃腸炎（腹痛や下痢などの症状）、尿路感染症（尿をするとき、痛んだり血が出たりする症状）がおきることもあります。このような症状があらわれた場合には、ただちに担当医師に連絡してください。

免疫抑制剤の副作用としては、感染症の他にも、腎障害や高血糖などがあるので、来院時に血液検査等を行い、腎機能や血糖値を確認します。

また、今回は臨床研究として、期間が限定されることから、16週までで免疫抑制剤を終了する計画としています。免疫抑制剤を使う期間が16週間と限られて

いるので、重い臓器障害は起こりにくいと思われます。ADMPC自身にも免疫抑制効果はあるとされていますが、16週以後には、効果がなくなってしまう可能性があります。

また、予期しない危険な事からにより障害が残ることや、死亡の可能性も完全には否定できません。

7. この臨床研究の中止について

この臨床研究に参加いただいた後でも、以下のような理由で臨床研究への参加を中止する場合があります。

- 1) あなたが臨床研究への参加中止を希望された場合
- 2) 提供者の方が臨床研究への参加中止を希望された場合
- 3) 提供者の方から脂肪組織を2回いただき、ADMPCの培養を行っても、移植に必要な基準を満たすADMPCが得られなかった場合
- 4) 何らかの理由により、スケジュール通りに治療が行えなくなった場合
- 5) あなたの疾患の悪化や副作用などのために、担当医師が中止したほうがよいと判断した場合
- 6) あなた又は提供者の方が今回の臨床研究の参加基準を満たしていないことが分かった場合
- 7) この臨床研究全体が中止又は中断された場合
- 8) その他、担当医師が臨床研究の継続が困難であると判断した場合

中止時には、安全性の確認のため検査を行います。また、副作用等により臨床研究を中止した場合も、その副作用等がなくなるまで経過観察をさせていただくことがありますので、ご協力をお願いします。

なお、途中で臨床研究を中止した場合でも、それまでの記録は今後の研究に役立つ貴重な資料となりますので、使用させていただきますようお願いします。

8. 他の治療法について⑧

現在行っているLDL アフェレーシス及び薬物療法を継続していきます。現時点で一般的に行われている治療法に、LDL 受容体を補充する根治的治療法はありません。他の治療法について、表3にそれぞれの特徴を示しています。

詳しい治療方法・方針は患者さんの状態・ご希望によって変わりますので、担当医師にお尋ねください。

表 3：家族性高コレステロール血症に対する他の治療法の特徴

		長所	短所
既存の 治療法	薬物療法	簡便である。	LDL 受容体が発現していない患者では、十分な LDL-C 低下効果が期待できないものが多い。
	LDL アフェレーシス療法	薬物療法に比較して圧倒的に大きな LDL-C 低下効果が得られる。 現段階で確立された治療法である。	時間的拘束、体力的負担が大きく QOL(生活の質)が大きく損なわれる。 LDL-C 低下効果は 2-3 日間に限られ、週に 1-2 回継続して実施しなければならない。
肝移植	脳死肝臓移植療法	提供者への負担はない。 十分な量の肝組織を得られる。 LDL 受容体を回復し、LDL アフェレーシスを離脱できる可能性がある。	脳死ドナーが限られる。 手術時に伴うリスクが大きい。 免疫抑制剤を一生内服しなければならず、それに伴うリスクが無視できない。
	生体肝移植療法	LDL 受容体を回復し、LDL アフェレーシスを離脱できる可能性がある。	提供者が肉親であることがほとんどであるため、LDL 受容体に異常がある場合が多い。 提供者、患者ともに手術時に伴うリスクが大きい。 免疫抑制剤を一生内服しなければならず、それに伴うリスクが無視できない。
治験段階 の治療法	MTTP 阻害剤	ホモ接合体でも効果がある。	脂肪肝、肝障害の頻度が高い ホモ型では根治的な LDL-C 低下効果は、期待できない
	核酸医薬 (ApoB または MTTP アンチセンス)	ホモ接合体でも効果がある。	脂肪肝、肝障害の頻度が高い。 ホモ型では根治的な LDL-C 低下効果は、期待できない。 注射部位に着色斑が出来る頻度が高い。
	抗 PCSK9 抗体医薬	一部の患者さん(特定の遺伝子の変異が原因である方)には大きな効果がある。	患者さんの原因遺伝子によっては、効果がないことがある。
研究段階 の治療法	遺伝子治療法	根治的治療になりうる患者以外の人に負担がない。	安全に遺伝子を運ぶウイルスベクターなどの技術が確立されていない。 効果の持続性の問題も解決されていない。
	自己細胞移植療法	根治的治療になりうる患者以外の人に負担がない。 患者自身の細胞を使うので、拒絶反応は起こらない。	何らかの遺伝子導入をしなければ LDL 受容体は回復しないが、安全に遺伝子導入を行う技術が確立していない。

9. 個人情報の保護^⑨

臨床研究の結果は、今後新しい治療法として国などの許可を得るために使用されたり、医学雑誌などに発表されたりすることがありますが、その際に患者さんのお名前や身元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を特定する事ができる情報（個人情報）が外部に漏れる心配は一切ありません。

また、あなたがこの治療に参加されることを承諾されますと、治療の内容や結果について確認するために、この臨床研究に関係する外部の人などが、あなたのカルテ等の内容を見ることについてもご了承いただいたことになります。これらの人達には守秘義務があり、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。

この臨床研究で取り扱う個人情報は法律によって保護されており、あなたは開示や訂正の請求をすることができます。手続きなど、詳細については担当医師または担当コーディネーターにご相談ください。また、以下の窓口でもお問い合わせ・ご相談を承ります。

診療情報の窓口：医事課医事係 電話番号：06-6879-5206

10. 臨床研究結果の開示・公表^{⑨⑩⑪}

この臨床研究では、研究結果（効果と危険性や不都合）が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従って患者さんの臨床研究の結果から得られた種々の情報に関して、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や提供者の方から得られた情報を開示する事はありません。^{⑩⑪}ただし、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、臨床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したり、他の機関に結果を提出したりする場合があります。^⑩その際に、患者さんや患者さんのご家族のお名前や身元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。

11. この臨床研究の費用について^⑫

この臨床研究の費用は、大阪大学医学部附属病院循環器内科が負担し、あなたがこの臨床研究にご参加いただくことによってあなたの負担が増えることはありません。

なお、交通費などの支給はありません。

12. この臨床研究の資金源について^⑬

この臨床研究の資金は大阪大学医学部附属病院循環器内科への公的資金からまかなわれます。

13. この臨床研究から生じる知的財産権について^⑭

この臨床研究の成果として生じる知的財産権は、臨床研究に参加された患者さんや提供者の方ではなく、大阪大学と研究チームに属して臨床研究を行う者が所有します。

14. 臨床研究組織と研究期間について

この臨床研究は、大阪大学医学部附属病院循環器内科 教授 山下静也を中心とするこの臨床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、2017 年 4 月 30 日まで行います。ただし、LDL アフェレーシスは大阪中央病院でも行います。チームメンバーは必要に応じて増減・変更することがあります。

15. 健康被害が発生した場合の補償について^⑮

この臨床研究に参加している間に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。

この臨床研究は保険会社が提供する補償保険に加入しております。方が一、この臨床研究が原因で重い健康被害（被験者の死亡、後遺障害 1 級～2 級。提供者の死亡、後遺障害 1～14 級）が生じた場合には、補償保険から保険金の給付（被験者の死亡：最高 2000 万円、後遺障害：最高 3000 万円。提供者の死亡：最高 4000 万円、後遺障害：最高 2200 万円）を受けることができます。ただし、健康被害の発生について、あなたに明らかな不注意がある場合は補償が減額される、またはおこなわれないことがあります。補償保険の詳細は、別紙に説明いたします。補償保険の対象とならない程度の有害事象については、健康保険制度の下で治療が行われます。大阪大学医学部附属病院で有害事象の治療を受けられた場合は、個人負担分を大阪大学医学部附属病院が負担いたします。

16. 臨床研究期間終了後の対応^⑯

臨床研究期間が終了した後もなるべく通院を続けていただき、副作用等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ください。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ください。

17. 試料の保存について⑩

今回の臨床研究に使った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、お名前と試料の対照表は、鍵のかかる書庫に厳重に保管されます。

18. 参加に伴い守っていただきたい事項

- 1) この臨床研究への参加中は、治療スケジュールに沿って来院してください。もし、決められた日に来院できなくなった場合には、なるべく早めにお知らせください。
- 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。当院より、臨床研究に参加されていることを、他院の主治医にお知らせする事もあります。また、他院におけるあなたの診療情報をご提出いただくことがありますので、ご了承ください。その際には、あらためてあなたにご連絡します。
- 3) 現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、その病院と病名、使用しているお薬をお知らせください。また、薬局などで購入しているお薬がある場合もお知らせください。これらは、臨床研究を安全に行うために大切なことです。
- 4) 来院時絶食について
大阪大学医学附属病院への来院時は採血がありますので、空腹（12 時間以上水以外の飲食をしない状態）で来院してください。
- 5) 妊娠について
男性及び妊娠可能な患者さんは、担当医師と相談の上、臨床研究参加中は確実に避妊*してください。あなた又はあなたのパートナーが妊娠した可能性がある場合は速やかに担当医師にお知らせください。

（*避妊方法としては、子宮内避妊器具・経口避妊薬が信頼性の高い方法です。これらが不可能な場合、男性用コンドームを正しく使用する、あるいは性交渉そのものを行わない、といった方法があります。）

19. 担当医師への連絡^⑩

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 名称：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
実施診療科（部） 循環器内科
臨床研究責任者 職・氏名 教授 山下静也
担当医師 職・氏名
連絡先電話番号 06-6879-3633 <平日 8:30～17:00>
（時間外緊急連絡先） 06-6879-
相談窓口 担当コーディネーター 氏名
未来医療センター 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。

LDL アフェレーシスは以下の施設でも実施します。

研究機関 名称：健保連大阪中央病院
所在地：大阪府大阪市北区梅田 3-3-30 オーサカガーデンシティ
実施診療科（部） 循環器内科
臨床研究責任者 職・氏名 部長 柳光司
連絡先電話番号 06-4795-5505

20. この臨床研究の開示^⑩

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。

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

説明文書

（脂肪組織を提供される方へ）

ヒト幹細胞臨床研究課題名：

「重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）
に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法の安全
性の検討」

研究責任者：山下静也

所属機関名：大阪大学医学部附属病院循環器内科

第 1.3 版 2014 年 7 月 1 日作成

目次

1.	はじめに.....	2
2.	この臨床研究の目的①.....	4
3.	この臨床研究の意義②.....	5
4.	この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.....	5
5.	この臨床研究の方法⑤⑥.....	5
6.	この臨床研究に参加することで考えられる効果と危険性・不都合⑦.....	9
7.	この臨床研究の中止について.....	10
8.	患者さんに対する他の治療法について.....	10
9.	個人情報の保護⑧.....	12
10.	臨床研究結果の開示・公表⑨⑩.....	12
11.	この臨床研究の費用について⑪.....	12
12.	この臨床研究の資金源について⑫.....	13
13.	この臨床研究から生じる知的財産権について⑬.....	13
14.	臨床研究組織と研究期間について.....	13
15.	健康被害が発生した場合の補償について⑭.....	13
16.	試料の保存について⑮.....	14
17.	参加に伴い守っていただきたい事項.....	14
18.	担当医師への連絡⑯.....	15
19.	この臨床研究の開示⑰.....	15

1. はじめに

この文書は、大阪大学医学部附属病院で実施している臨床研究「重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法の安全性の検討」について説明したものです。

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・開発に努めており、研究・開発している新しい治療法が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。

臨床研究の中でもヒト幹細胞を用いる臨床研究の事を特に、「ヒト幹細胞臨床研究」と言います。ヒト幹細胞とは、自己複製能（自分と同じ細胞を複製する能力）及び多分化能（異なる系列の細胞に分化する能力）をもつヒトの細胞のことを指します。

- 1) この臨床研究は、安全性・有効性が確立された治療法に基づくものではありません。
- 2) この臨床研究への参加は、あなたの自由な意思で決めてください。したがっていつでも（臨床研究の途中でであっても）この臨床研究への参加を断ることができます。
- 3) この臨床研究に参加することによって、あなたが個人的な利益を得ることはありません。しかし、あなたのご理解とご協力により、疾患を抱えている人々やこれからの新しい医療に役立つ情報が得られることが期待できます。
- 4) この臨床研究へ参加されなくても、あなたや移植をうけるあなたのご家族が今後の治療で不利益をこうむる事は一切ありません。

この臨床研究の目的、意義、方法、予期される効果、安全性と危険性、その他の関連した事項について、説明の内容を十分理解していただき、あなたの判断においてこの臨床研究へ参加するかどうかを決めてください。なお、わかりにくい言葉や、この臨床研究についての疑問・質問などありましたら、どんなささいなことでも結構ですので、ご遠慮なくお尋ねください。

＜ヒト幹細胞臨床研究審査委員会について＞

この臨床研究は、大阪大学医学部附属病院のヒト幹細胞臨床研究審査委員会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、承認された後に厚生労働大臣の審査を受け、最終的に病院長の許可を得て実施しています。

ヒト幹細胞臨床研究審査委員会は、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、大阪大学医学部附属病院内に設置されています。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。

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。

2. この臨床研究の目的①

「家族性高コレステロール血症」は、LDL 受容体（LDL コレステロールを血液中から細胞の中に取り込む働きをもつタンパク質）の欠損により、血液中の LDL コレステロールが異常に増えてしまう病気です。

現在行われている脂質異常症に対する一般的な治療法は、LDL コレステロール値を下げる薬（スタチンや胆汁酸吸着樹脂など）の内服です。これらの薬剤は、本来肝臓に存在する LDL 受容体をより増やすことにより、効果を発揮するので、家族性高コレステロール血症の患者さんにおいては、十分に LDL コレステロールを下げることはできません。そのため LDL アフェレーシスを併用します。

根治的治療として、肝臓の LDL 受容体を次のような方法で回復する研究が進められています。

1) 遺伝子治療

動物実験では効果が確認されていますが、ヒトにおいては LDL 受容体を発現する遺伝子を導入するために用いるウイルスベクターの安全性と効果の持続性が解決されていません。

2) 肝移植

本邦でもヘテロ接合体の親からホモ接合体の子への生体肝移植の報告があり、ある程度の効果が確認されています。肝移植には、生体肝移植と脳死ドナーからの移植がありますが、生体肝移植はドナーの負担が大きいという問題があります。また、脳死ドナーからの移植も、ドナーの確保が容易ではありません。移植を受ける患者さんにとって、手術の負担は大きく、免疫抑制剤の服用を継続することが必要となり、一般的な治療法にはなっていません。

今回、我々は、これらの問題点を解決するために、より安全で提供者の負担が少ない治療法として脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）の移植療法を計画しました。ADMPC はこれまでヒトに投与されたことは無く、この臨床研究で初めてヒトに対して用いられます。

＜脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）について＞

ADMPC は、ヒトの皮下脂肪組織から取り出した幹細胞の一種です。ADMPC は分化して肝細胞としての機能を示すことが確認されています。高脂血症モデルのウサギの肝臓へ門脈より ADMPC を移植すると、総コレステロール値が下がることが確認されています。これは、移植した ADMPC が生体内でも分化し、血液中のコレステロールを取り込むことを示すものです。ADMPC をヒトに投与するのはこの臨床研究が初めてです。

＜ADMPC を使用する意義について＞

細胞移植では、1型糖尿病患者に対して行われている膵島移植のように、成熟した

細胞を用いる方法もありますが、一般に成熟した細胞はそれ以上増えずにやがて死んでしまうため、効果が長続きしないと考えられます。

今回使用する ADMPC は成熟前の細胞で十分に増えることができ、かつ肝臓内ではコレステロールを吸収する働きを持つ、肝細胞としての機能を示す細胞になることが分かっています。このため、効果が持続することが期待されます。

この臨床研究の目的は、重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）の患者さんに対して、ADMPC を肝臓の門脈（血液を消化管から肝臓へ流している血管）を通じて肝臓に投与（移植）する治療法の安全性について評価する事です。

3. この臨床研究の意義②

この治療法は LDL コレステロールを根絶的に低下させる新しい治療法となる可能性があります。今回の臨床研究で、この治療による患者さんの LDL コレステロール値を下げる効果が確認されれば、将来、これまで内服薬として使われてきた既存のスタチンや胆汁酸吸着レジンなどによる治療と組み合わせることで、LDL アフェレーシスの頻度を減らしたり、場合によっては中止したりする事が可能になると考えられます。

4. この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、移植に用いる脂肪組織の提供者として参加するかどうかをあなたの判断において決めてください。参加されなくてもあなたや移植をうけるあなたのご家族に不利益はありません。③あなたの判断において同意をいただき、同意書にご記名押印またはご署名いただいた場合にのみこの臨床研究に参加していただきます。

また、この臨床研究の実施中に、新しい情報が得られたときには、必ずあなたにお知らせします。

この臨床研究に参加することに同意していただいたあとでも、臨床研究への参加が始まったあとでも、あなたが同意の撤回をしたい時（臨床研究の参加を中止したい、やめたい時）は、いつでも自由に撤回する事ができます。④同意を撤回される時は、お渡ししている撤回書にご記名押印、またはご署名の上、担当医師にご提出下さい。

また、撤回されてもそれによりあなたや移植をうけるあなたのご家族が不利益を受けることはありません。④患者さんには、適切な治療を行います。

5. この臨床研究の方法⑥⑥

この治療法は、提供者（患者さんの親族）の方から脂肪組織をいただき、大阪大学医学部附属病院未来医療センターの細胞培養施設で ADMPC を分離し、培養して増やした後、その細胞を患者さんの門脈を通じて肝臓に移植するという治療です。

1) 提供者の方からの脂肪組織の採取

提供者の方の腹部又は大腿部から、麻酔した上で、脂肪吸引用の器具（シリンジおよびカニューラ）を用いて脂肪組織の採取を行います。採取する脂肪組織は最大 100mL です。

2) 脂肪組織由来多系統前駆細胞の培養

採取した脂肪組織から ADMPC を分離し、培養によって必要数が得られるまで増やします。また、培養した ADMPC の数が足りない場合は、培養を中止し、もう一度、提供者の方から脂肪組織の採取を行います。採取は 2 回までとし、2 回目の培養でも ADMPC の数が足りない場合は、この臨床研究への参加は中止となります。

3) スケジュール

提供者の方と患者さんの安全を確保するために、以下のスケジュールに従って、検査・観察を実施します。

表 1：提供者の方の観察・検査スケジュール

観察・検査日	同意 取得	スクリー ニング	登録	前観察	脂肪組織採取 (0 日)	1 日後	1 週間後
実施許容期間				(脂肪組織採取 前日～脂肪組織 採取当日)			±4 日
同意取得	○						
提供者背景		○					
登録			○				
脂肪組織採取					○		
全身所見		○		○		○	○
創部所見						○	○
臨床 検査		○		○*1		○	○
血液		○		○*1		○	○
尿		○		○*1		○	○
感染症検査		○					
妊娠検査		○					
併用治療							→
有害事象							→

○：原則として、実施許容期間内に観察、検査、評価を実施しますが、あなたの状態に応じて中止する場合があります。

*1：脂肪組織を採取する前1ヶ月以内に測定されたデータであれば、スクリーニング時のデータを使用する可能性があります。

4) 研究参加期間

登録から脂肪組織採取 1 週間後の検査までです。

5) あなたがこの臨床研究の提供者候補として選ばれた理由

ここでは、この臨床研究に参加いただくために必要な条件と、参加できない条件についてご説明します。これらの項目は、この臨床研究を安全に行うため、また臨床研究の結果を正しく評価するために必要なものです。

(1) この臨床研究に参加できる方

以下に示す条件全てに当てはまる方がこの臨床研究に提供者として参加できます。

- ① 血清 LDL コレステロールが正常値（＜140mg/dL）である方
- ② 同意取得時に 20 歳以上 70 歳未満の方
- ③ 患者さんの、親族（6 親等内の血族、配偶者と 3 親等内の姻族）の方
- ④ この研究の内容及びこの研究で行われる侵襲（脂肪組織の採取に伴うもの）を理解しており、提供者候補本人の文書による同意が得られている方
- ⑤ 研究スケジュールに沿った検査及び観察が可能であると研究責任者または研究分担者が判断した方

(2) この臨床研究に参加できない方

以下に示す条件に 1 つでも当てはまる方は、この臨床研究の提供者として参加することができません。

- ① がん又は前がん病変（がんになる可能性が高い状態）がある方、並びにその疑いのある方、又は過去 5 年以内にがんと診断された方
- ② 冠動脈疾患又は脳血管障害がある、又はそれらが疑われる所見のある方
- ③ 腎障害、肝障害、血液障害を有する方
- ④ HbA1c が 8.0% 以上の方
- ⑤ 活動性の感染症を有する方
- ⑥ 感染症（HIV、HBV、HCV、HTLV-I、パルボウイルス B19、梅毒トレポネーマのいずれか）を有する方
- ⑦ 伝達性海綿状脳症及びその疑いのある方
- ⑧ 妊娠中あるいは妊娠中の可能性がある、又は研究参加期間中に妊娠・出産を希望される方
- ⑨ 授乳中の方
- ⑩ スクリーニング時の体重が、男性：50kg 未満、女性：40kg 未満の方
- ⑪ 登録前 6 ヶ月以内にアルコール中毒症または薬物依存症の既往を有する方
- ⑫ 精神疾患により、臨床研究の意義を正しく理解し遵守事項を守るのが困難と考えられる方
- ⑬ 今回の研究における侵襲（麻酔下、腹部切開、脂肪組織の採取）を実施することに問題があると責任医師が判断した方
- ⑭ その他、研究責任者あるいは研究分担者の判断により、当臨床研究への参加が不適当と考えられる方

6) この臨床研究への参加予定人数

4組の患者さん・提供者の方の参加を予定しています。

7) 併用禁止薬・併用禁止療法について

今回の臨床研究に参加されている間は、禁止されるお薬や、治療は特にありません。

6. この臨床研究に参加することで考えられる効果と危険性・不都合⑦

考えられる効果

この臨床研究で、ADMPCの経門脈的移植術の効果が患者さんに認められれば、LDLコレステロール値が低下することが期待されます。さらにLDLアフェレーシスの頻度を減らすことができれば、患者さんの生活の質を向上する事ができると考えられます。

なお、今回の臨床研究では、安全性の評価を主な目的としており、免疫抑制剤は16週間のみ使うように設定しておりますので、免疫抑制剤をやめた後は、効果が続かないことが考えられます。

考えられる危険性・不都合

脂肪組織の採取に伴う有害事象として、以下のような症状が起こる可能性があります。

1) 全身性のもの

(1) 感染症

脂肪組織を採取する際は皮膚を切開しますので、そこから感染症が起きることがあります。その場合、必要に応じて抗生剤等を投与します。

(2) 脂肪組織採取に伴う臓器を傷つけること、脂肪塞栓

脂肪組織を採取する際に、近隣の臓器を傷つけることや、脂肪が血管の中へ入り、血管が詰まってしまうことがあります。脂肪組織の採取は、十分な経験のある医師が行いますので、こういったことが起こるのは非常に稀だと考えられます。もし、このような症状が起きた場合は、直ちに必要な処置を行います。

2) 脂肪組織採取部位に起こるもの

(1) 感染

脂肪組織を採取する際は皮膚を切開しますので、その部位に感染が起こることがあります。その場合、必要に応じて抗生剤等による治療を行います。

(2) 出血、皮下血腫

脂肪組織を採取する際に、出血がおきる、あるいはその血が皮膚の下に溜まった状態になることがあります。これらの症状は、多くの場合治療を行わなくても早期に回復すると考えられるので、経過観察を行います。必要に応じた処置を行います。

(3) 疼痛

脂肪組織を採取した部位が痛む場合があります。痛みがひどい場合は鎮痛剤による治療を行います。

7. この臨床研究の中止について

この臨床研究に参加いただいた後でも、以下のような理由で臨床研究への参加を中止する場合があります。

- 1) あなたが臨床研究への参加中止を希望された場合
- 2) 患者さんが臨床研究への参加中止を希望された場合
- 3) あなたから脂肪組織を2回いただき、ADMPCの培養を行っても、移植に必要な基準を満たすADMPCが得られなかった場合
- 4) 何らかの理由により、スケジュール通りに治療が行えなくなった場合
- 5) 患者さんの疾患の悪化や副作用などのために、担当医師が中止したほうが良いと判断した場合
- 6) あなた又は患者さんが今回の臨床研究の参加基準を満たしていないことが分かった場合
- 7) この臨床研究全体が中止又は中断された場合
- 8) その他、担当医師が臨床研究の継続が困難であると判断した場合

なお、途中で臨床研究を中止した場合でも、それまでの記録は今後の研究に役立つ貴重な資料となりますので、使用させていただきますようお願いします。

8. 患者さんに対する他の治療法について

患者さんが、現在受けておられるLDLアフェレーシス及び薬物療法を継続していきます。現時点で一般的に行われている治療法に、LDL受容体を補充する根治的治療法はありません。他の治療法について、表3にそれぞれの特徴を示しています。

詳しい治療方法・方針は患者さんの状態・ご希望によって変わりますので、担当医師にお尋ねください。

表 3：家族性高コレステロール血症に対する他の治療法の特徴

		長所	短所
既存の 治療法	薬物療法	簡便である。	LDL 受容体が発現していない患者では、十分な LDL-C 低下効果が期待できないものが多い。
	LDL アフェレーシス療法	薬物療法に比較して圧倒的に大きな LDL-C 低下効果が得られる。 現段階で確立された治療法である。	時間的拘束、体力的負担が大きく QOL(生活の質)が大きく損なわれる。 LDL-C 低下効果は 2-3 日間に限られ、週に 1-2 回継続して実施しなければならない。
肝移植	脳死肝臓移植療法	提供者への負担はない。 十分な量の肝組織を得られる。 LDL 受容体を回復し、LDL アフェレーシスを離脱できる可能性がある。	脳死ドナーに限られる。 手術時に伴うリスクが大きい。 免疫抑制剤を一生内服しなければならず、それに伴うリスクが無視できない。
	生体肝移植療法	LDL 受容体を回復し、LDL アフェレーシスを離脱できる可能性がある。	提供者が肉親であることがほとんどであるため、LDL 受容体に異常がある場合が多い。 提供者、患者ともに手術時に伴うリスクが大きい。 免疫抑制剤を一生内服しなければならず、それに伴うリスクが無視できない。
治験段階 の治療法	MTTP 阻害剤	ホモ接合体でも効果がある。	脂肪肝、肝障害の頻度が高い ホモ型では根治的な LDL-C 低下効果は、期待できない
	核酸医薬 (ApoB または MTTP アンチセンス)	ホモ接合体でも効果がある。	脂肪肝、肝障害の頻度が高い。 ホモ型では根治的な LDL-C 低下効果は、期待できない。 注射部位に着色斑が出来る頻度が高い。
	抗 PCSK9 抗体医薬	一部の患者さん(特定の遺伝子の変異が原因である方)には大きな効果がある。	患者さんの原因遺伝子によっては、効果がないことがある。
研究段階 の治療法	遺伝子治療法	根治的治療になりうる患者以外の人に負担がない。	安全に遺伝子を運ぶウイルスベクターなどの技術が確立されていない。 効果の持続性の問題も解決されていない。
	自己細胞移植療法	根治的治療になりうる患者以外の人に負担がない。 患者自身の細胞を使うので、拒絶反応は起こらない。	何らかの遺伝子導入をしなければ LDL 受容体は回復しないが、安全に遺伝子導入を行う技術が確立していない。

9. 個人情報の保護⑨

臨床研究の結果は、今後新しい治療法として国などの許可を得るために使用されたり、医学雑誌などに発表されたりすることがありますが、その際にあなたや患者さんのお名前や身元が明らかになるようなことはありませんし、あなたや患者さん、及び患者さんのご家族を特定する事ができる情報（個人情報）が外部に漏れる心配は一切ありません。

また、あなたがこの治療に参加されることを承諾されますと、治療の内容や結果について確認するために、この臨床研究に関係する外部の人などが、あなたのカルテ等の内容を見ることについてもご了承いただいたことになります。これらの人達には守秘義務があり、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。

この臨床研究で取り扱う個人情報は法律によって保護されており、あなたは開示や訂正の請求をすることができます。手続きなど、詳細については担当医師または担当コーディネーターにご相談ください。また、以下の窓口でもお問い合わせ・ご相談を承ります。

診療情報の窓口：医事課医事係 電話番号：06-6879-5206

10. 臨床研究結果の開示・公表⑨⑩

この臨床研究では、研究結果（効果と危険性や不都合）が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従って患者さんの臨床研究の結果から得られた種々の情報に関しては、患者さん本人あるいは提供者の方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や提供者の方から得られた情報を開示する事はありません。⑩ただし、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、臨床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したり、あるいは他の機関に結果を提出したりする場合があります。⑩その際に、患者さんや患者さんのご家族のお名前や身元が明らかになるようなことはありませんし、患者さんや提供者の方、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。

11. この臨床研究の費用について⑩

この臨床研究の費用は、大阪大学医学部附属病院循環器内科が負担し、あなたが提供者としてこの臨床研究にご参加いただくために、費用を負担していただくことはありません。また、移植をうけるご家族の負担が増えることもありません。

なお、交通費などの支給はありません。

12. この臨床研究の資金源について^⑫

この臨床研究の資金は大阪大学医学部附属病院循環器内科への公的資金からまかなわれます。

13. この臨床研究から生じる知的財産権について^⑬

この臨床研究の成果として生じる知的財産権は、臨床研究に参加された患者さんや提供者の方ではなく、大阪大学と研究チームに属して臨床研究を行う者が所有します。

14. 臨床研究組織と研究期間について

この臨床研究は、大阪大学医学部附属病院循環器内科 教授 山下静也を中心とするこの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、2017 年 4 月 30 日まで行います。チームメンバーは必要に応じて増減・変更することがあります。

15. 健康被害が発生した場合の補償について^⑭

この臨床研究が原因であなた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。

この臨床研究は保険会社が提供する補償保険に加入しております。万が一、この臨床研究が原因で重い健康被害（被験者の死亡、後遺障害 1 級～2 級。提供者の死亡、後遺障害 1～14 級）が生じた場合には、補償保険から保険金の給付（被験者の死亡：最高 2000 万円、後遺障害：最高 3000 万円。提供者の死亡：最高 4000 万円、後遺障害：最高 2200 万円）を受けることができます。ただし、健康被害の発生について、あなたに明らかな不注意がある場合は補償が減額される、またはおこなわれないことがあります。補償保険の詳細は、別紙に説明いたします。補償保険の対象とならない程度の有害事象については、健康保険制度の下で治療が行われます。大阪大学医学部附属病院で有害事象の治療を受けられた場合は、個人負担分を大阪大学医学部附属病院が負担いたします。

16. 試料の保存について⑮

今回の臨床研究に使った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、お名前と試料の対照表は、鍵のかかる書庫に厳重に保管されます。

17. 参加に伴い守っていただきたい事項

- 1) この臨床研究への参加中は、治療スケジュールに沿って来院してください。もし、決められた日に来院できなくなった場合には、なるべく早めにお知らせください。

脂肪組織採取の後も検査のスケジュールが決められています。これは、あなた自身の安全を確保するためのものですので、必ず受診するようにしてください。

- 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ことを伝えてください。当院より、臨床研究に参加されていることを、他院の主治医にお知らせする事もあります。また、他院におけるあなたの診療情報をご提出いただくことがありますので、ご了承ください。その際には、あらためてあなたにご連絡します。
- 3) 現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、その病院と病名、使用しているお薬をお知らせください。また、薬局などで購入しているお薬がある場合もお知らせください。これらは、臨床研究を安全に行うために大切なことです。
- 4) 妊娠について

男性及び妊娠可能な方は、担当医師と相談の上、臨床研究参加期間中は確実に避妊してください。あなた又はあなたのパートナーが妊娠した可能性がある場合は速やかに担当医師にお知らせください。

(※避妊方法としては、子宮内避妊器具・経口避妊薬が信頼性の高い方法です。これらが不可能な場合、男性用コンドームを正しく使用する、あるいは性交渉そのものを行わない、といった方法があります。)

18. 担当医師への連絡⑧

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 名称：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
実施診療科（部） 循環器内科
臨床研究責任者 職・氏名 教授 山下静也
担当医師 職・氏名
連絡先電話番号 06-6879-3633 <平日 8:30～17:00>
(時間外緊急連絡先) 06-6879-
相談窓口 担当コーディネーター 氏名
未来医療センター 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。

被験者の方に対する LDL アフェレーシスは以下の施設でも実施します。

研究機関 名称：健保連大阪中央病院
所在地：大阪府大阪市北区梅田 3-3-30 オーサカガーデンシティ
実施診療科（部） 循環器内科
臨床研究責任者 職・氏名 部長 柳光司
連絡先電話番号 06-4795-5505

19. この臨床研究の開示⑨

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。

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

平成 26 年 8 月 19 日

山口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

山口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とりまとめたので報告いたします。

記

1. 低酸素プレコンディショニングによる単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究（第Ⅰ相試験）

申請者：山口大学医学部附属病院

病院長 岡 正朗

申請日：平成 24 年 1 月 26 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	低酸素プレコンディショニングによる単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究（第Ⅰ相試験）
新規申請年月日	平成 24 年 1 月 26 日
実施施設及び 研究責任者	山口大学医学部附属病院 濱野 公一
対象疾患	末梢動脈閉塞性疾患（閉塞性動脈硬化症、Buerger病）
ヒト幹細胞の種類	末梢血単核球
実施期間及び 対象症例数	厚生労働大臣意見発出日から 4 年間 平成 年 月 日 まで 7 症例 （被験者群 症例 対照群 症例）
治療研究の概要	成分献血装置を用いて自己末梢血単核球を採取し、低酸素（2%）に短時間（24時間）曝露する（低酸素プレコンディショニング）。 細胞機能が向上した単核球を血流の悪い下肢へ筋肉内注射し、治療の安全性を評価する。
その他（外国での状況等）	骨髄細胞移植による血管新生療法に関する多施設共同無作為ランダム化臨床比較試験（TACT study）において、虚血肢に対する治療効果が報告されている（Lancet, 2002）。 マウス末梢血単核球に低酸素プレコンディショニングを行い、単核球の細胞機能の向上とマウス虚血肢の血流改善も報告されている（Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008）。 ヒト末梢血幹細胞に低酸素プレコンディショニングを行い、幹細胞の細胞機能の向上とラットの虚血肢の血管再生も報告されている（Lab Invest, 2003）。
新規性	低酸素プレコンディショニングした自己末梢血単核球を用いるところ。

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

2回（平成24年2月、平成26年5月）

1) 第1回審議

開催日：平成24年2月29日

第19回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

臨床研究の実施が可能であると判断した理由について

- 根拠となる動物モデルがマウスとラットのみです。ウサギ以上の大きさの動物モデルにおいて有用性を示してください。
- ウサギを用いることについて検討された。

細胞培養加工施設について

- 交差汚染を防止するための運用手順を明示してください。
- 運用手順が明示された。

2) 第2回審議

開催日：平成26年5月29日

第33回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

臨床研究に伴う補償について

- 臨床研究保険への加入を検討してください。
- 加入するとの回答を得た。

3) 第3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、山口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

山口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：末梢動脈閉

塞性疾患（閉塞性動脈硬化症、Buerger 病）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。

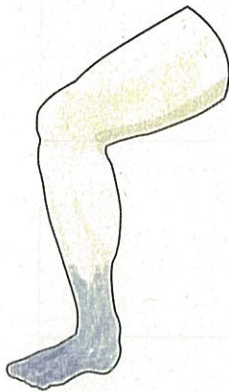
山口大学大学院医学系研究科 器官病態外科学（第一外科）
低酸素プレコンディショニング処理による単核球の機能増強と
血管再生療法への応用に関する臨床研究

臨床研究の概略図

研究治療の概要

① 対象患者

慢性重症虚血下肢疾患
を有する患者



虚血により壊死に陥った下肢。

② 自己血清および

末梢血単核球の採取
被験者から自己血清および末梢血から単核球を採取する。



血液約 400ml から自己血清を約 200ml、成分採血装置で被験者の末梢血中の単核球を約 200ml 採取（3～4 時間）。

③ 単核球の機能増強

細胞治療センターで単核球の機能を増強する。

細胞治療センター



低酸素培養を 24 時間行う（低酸素プレコンディショニング処理）。

④ 単核球移植

低酸素プレコンディショニング処理した単核球を被験者の虚血下肢に注入する。

治療前

治療後

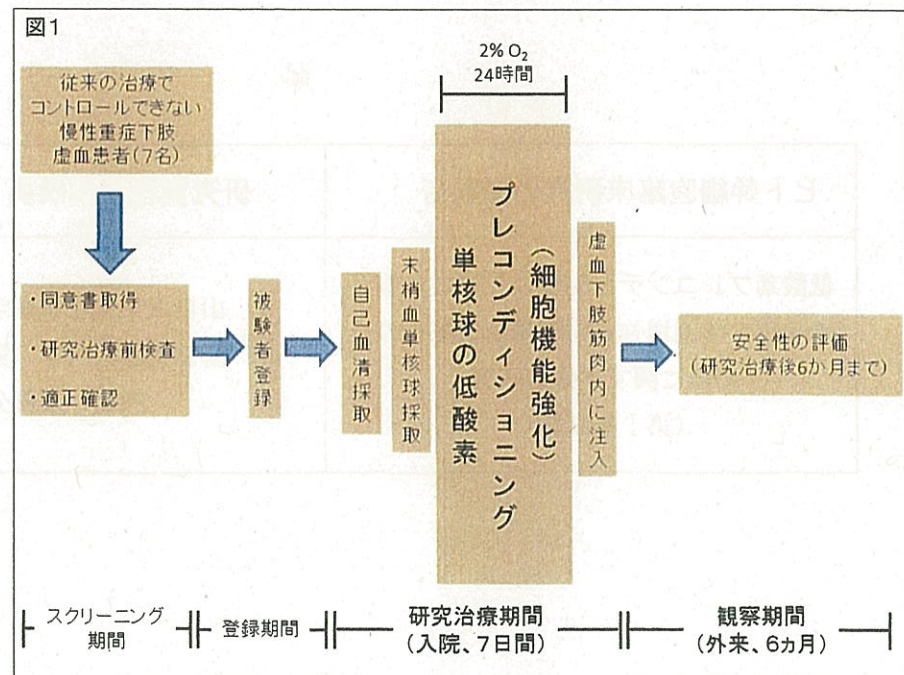


毛細血管の発達により、血流改善の有無を観察する。

臨床研究計画の概要

【目的】

上記研究治療の安全性を評価する（図 1）。



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24 年 1 月 26 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒755-8505 山口県宇部市南小串一丁目1番1号
	名称	国立大学法人 山口大学医学部附属病院
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長 岡 正朗

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
低酸素プレコンディショニングによる 単核球の機能増強と血管再生療法への 応用に関する臨床研究 (第Ⅰ相試験)	山口大学大学院医学系研究科 器官病態外科学(第一外科) 教授 濱野公一

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		低酸素プレコンディショニング処理による単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究（第Ⅰ相試験）		
研究機関				
	名称	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一丁目1番1号		
	電話番号	0836-22-2111		
	FAX番号	0836-22-2113		
研究機関の長				
	役職	病院長		
	氏名	田口 敏彦		
研究責任者				
	所属	山口大学大学院医学系研究科 器官病態外科学（第一外科）		
	役職	教授		
	氏名	濱野 公一		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 0836-22-2261 /Fax : 0836-22-2423	
		E-mail	kimikazu@yamaguchi-u.ac.jp	
	最終学歴	山口大学大学院医学研究科博士課程修了		
	専攻科目	心臓血管外科、再生医療		
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	該当せず		
	所在地	該当せず		
	電話番号	該当せず		
	FAX番号	該当せず		
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	該当せず		
	氏名	該当せず		
臨床研究の目的・意義		末梢動脈閉塞性疾患（閉塞性動脈硬化症、Buerger 病）とは、四肢を灌流する末梢動脈に、何らかの原因で内腔狭窄および閉塞が生じ、患肢に虚血症状が出現する疾患である。 これらの疾患は、軽症のうちは無症状で経過することが多いが、病状が進行するにつれて、患肢の安静時疼痛、潰瘍、壊疽などが出現し、最重症例においては四肢切断などの治療が必要となり、患者の quality of life (QOL) は著しく低下する。治療法には、薬物療法、経皮的血管形成術、バイパス術などがあるが、これら既存の治療法では治療効果が不十分であり、四肢切断を余儀なくされる症例が散見され、新たな治療が待ち望まれている。近年、末梢動脈閉塞性疾患に対する新たな治療法として、幹細胞移植による血管再生療法が注目され、大きな期待が寄せられている。 我々は自己骨髄由来幹細胞を用いた心血管再生治療に関する基礎ならびに臨床研究に長年に渡り携わっており、1999 年から難治性虚血性心疾患および虚血肢疾患患者を対象に世界初の血管再生療法の臨床応用を行ってきた。 現在、骨髄幹細胞を含め、様々な自己組織（末梢血、脂肪、心筋な		

		ど)由来の幹細胞を用いた心血管再生治療は世界中の多くの施設で臨床応用がなされ、本治療による虚血組織の血流増加や臨床症状の改善など本治療の有効性が多く報告されている。これら自己組織由来幹細胞を用いた心血管再生治療法には免疫拒絶や倫理的な問題が存在しないため、次世代の難治性重症虚血性疾患患者に対する有用な治療法として大きな期待が寄せられている。 しかし、これまでの臨床研究の結果、骨髄を含めた自己組織由来幹細胞移植による心血管再生治療の治療効果は必ずしも十分とは言えない。その原因の一つとして、加齢、糖尿病、腎不全の併発などによる患者の幹細胞自体の機能低下や虚血組織への移植後の幹細胞の生着率が非常に低い(移植後 24 時間の生着率<10%)ことが考えられる。心血管再生療法の治療効果を向上させるためにはこれらの問題を解決することが不可欠であり、その方策を探すために我々は基礎研究を重ねてきた。 動物実験において、移植前の幹細胞を低酸素に短時間暴露すること(低酸素プレコンディショニング)により、血管成長因子産生の亢進、酸化ストレス抵抗性の獲得、および細胞接着分子発現の増加などにより細胞機能の向上と生着率の改善が認められ、心血管再生治療の効果が有意に向上することが、明らかとなった。以上の結果に基づき、幹細胞移植による心血管再生治療の効果を向上させる方策として、我々は低酸素プレコンディショニング処理を行うこととした。 過去の我々の基礎研究の成果から、末梢血より分離した単核球に対する低酸素プレコンディショニング処理を行った後に、虚血下肢筋肉内に単核球を直接注入する細胞療法は、従来の細胞治療と比べ、その治療効果が向上する可能性がある。 本研究の目的は「低酸素プレコンディショニング処理を行った末梢血単核球を用いた、虚血下肢に対する細胞治療は安全であるか」を検討することである。 本研究により、「低酸素プレコンディショニング処理を行った末梢血単核球を用いた、虚血下肢に対する細胞治療」の安全性が確認されヒトへの臨床応用が進めば、虚血下肢に対する血管再生療法の治療効果の向上に寄与する可能性がある。
臨床研究の対象疾患		
	名称	末梢動脈閉塞性疾患(閉塞性動脈硬化症、Buerger 病)
	選定理由	末梢動脈閉塞性疾患重症例においては、下肢切断が必要となり患者の QOL(生活の質)が著しく阻害される。また、これまでの基礎研究の結果より「低酸素プレコンディショニング処理を行った末梢血単核球を用いた虚血下肢に対する細胞治療」は十分に臨床応用が可能で、また安全性ならびに有効性も期待できると判断した。
被験者等の選定基準		山口大学医学部附属病院 第一外科で診療を受ける末梢動脈閉塞性疾患(閉塞性動脈硬化症 または Buerger 病)で、下記条件を満たす患者。 ① 同意取得時において年齢が 20 歳以上 85 歳以下の患者。 ② Fontaine 分類Ⅲ～Ⅳ度の症状を有する患者。 ③ 本疾患に対する推奨療法(禁煙、運動、薬物)に対して効果が認められなかった患者。 ④ 血管内治療およびバイパス術など従来の治療が困難と判断された患者。 (詳細は別添の研究計画書を参照のこと)。

臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	末梢血単核球
	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	患者本人の末梢血単核球を成分採血装置で採取する。採取した末梢血単核球を低酸素(2% O ₂)で24時間培養し、細胞機能を増強した低酸素培養後の単核球を精製後に虚血下肢に直接注入する(詳細は別添の研究計画書を参照のこと)。
	調製(加工)工程	無・有
	非自己由来材料使用	(無)・有 動物種()
	複数機関での実施	(無)・有
	他の医療機関への授与・販売	(無)・有
安全性についての評価		本研究の中で用いられる手法はすべて、これまでの臨床現場において既に実績を有するものの組み合わせである。すなわち、末梢血単核球採取は末梢血幹細胞移植の際に用いられるものと同様であり、筋肉内注入による細胞移植は、虚血下肢疾患に対する細胞移植療法の際に用いられるものと同様である。移植に用いる末梢血単核球は、山口大学医学部附属病院再生・細胞治療センター(CPC)において厳密な管理のもとで低酸素プレコンディショニング処理を行う。細胞処理の工程は、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準」を満たすものであり、移植細胞への細菌の混入や汚染などの危険性は極めて低いと考えられる。また、これまでの動物実験において、低酸素プレコンディショニング処理した細胞からの腫瘍形成は報告されていない。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由		同様の細胞を用いたこれまでの動物実験において、本細胞の投与による重篤な合併症や腫瘍形成が認められた報告はなく、臨床においても安全に投与でき、有用性も期待できると考えられる。
臨床研究の実施計画		研究デザイン：単施設、安全性確認試験 目標症例数：7例 症例登録期間は、厚生労働大臣の実施許可を受けた後、研究機関の長の許可を得てから3年間までとする。 追跡期間は、厚生労働大臣の実施許可を受けた後、研究機関の長の許可を得てから4年間までとする。 選択基準を満たし除外基準のいずれにも該当しない患者に対し、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れば、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た患者を対象に本研究への登録を行う。被験者は入院のうえ治療前評価と末梢血幹細胞採取を行う。採取した自己末梢血単核球をCPCで低酸素プレコンディショニング処理した後、虚血下肢に滅菌シリンジと注射針を用いて直接注入する。以後、定期的に経過を追跡し、本治療の安全性を評価する(研究計画の詳細は別添の研究計画書を参照のこと)。
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	該当せず
	代諾者の選定理由	該当せず
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、担当医は研究責任者に速やかに連絡する。研究責任者は必要に応じて症例登録の一時停止や研究者への緊急連絡の対応を行うとともに、研究機関の長および倫理審査委員会に報告する。研究機関の長および倫理審査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、本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(通常は治療後6カ月間、副作用発生時は、発生前の状態に回復するまで)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	無・ ☒ 有
	補償が有る場合、その内容	本研究観察期間中の健康被害発生時には、被験者に対し適切な治療・処置を行う。健康被害のうち、死亡または後遺障害が発生した場合においては、加入している臨床研究保険に補償請求を行う。なお、健康被害の治療に要した費用については、被験者の健康保険を用い、患者に一部負担が生じる。医療費・医療手当などの支給はない。
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	担当医は被験者から研究参加への同意取得後、匿名化番号対応表に必要事項を記入する。研究者が研究データを取り扱う際は、匿名化番号対応表に記載された登録番号に基づいてデータを取り扱い、被験者を特定できる情報(氏名・住所・電話番号など)は取り扱わない。
	その他	研究責任者および研究者は個人情報の保護および取り扱いに十分配慮する。
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 文部科学省科学研究費または山口大学大学院医学系研究科 器官病態外科学(第一外科)の奨学寄付金を用いて実施する。 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

	移植前の単核球に対して、前処置（低酸素プレコンディショニング処理）を行う事により、幹細胞である単核球機能の増強を促し、治療効果を向上させるという点。
--	--

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) プロトコール関係書類

- ①研究の流れを示した図やイラストなど（ポンチ絵）
- 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
- 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（バリデーション基準書、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（SOP）等）

5) 倫理審査委員会関連書類

- ①委員名簿
- ②委員会規定
- ③議事録
- ④結果通知書

- その他（資料内容：コールドランの成績）

臨床研究の概要

【臨床研究名】

低酸素プレコンディショニング処理による単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究
(第 I 相試験)

【研究の背景】

末梢動脈閉塞性疾患とは、四肢を灌流する末梢動脈に何らかの原因で、内腔狭窄および閉塞が生じ、患肢に虚血症状が出現する疾患である。これらの疾患は、軽症のうちは無症状で経過することが多いが、病状が進行するにつれて、患肢の安静時疼痛、潰瘍、壊疽などが出現し、最重症例においては四肢切断などの治療が必要となり、患者の QOL（生活の質）は著しく低下する。末梢動脈閉塞性疾患に対する治療法には、薬物療法、経皮的血管形成術、バイパス術などがあるが、これら既存の治療法では治療効果が不十分であり、四肢切断を余儀なくされる症例が散見され、新たな治療が待ち望まれている。近年、末梢動脈閉塞性疾患に対する新たな治療法として、幹細胞移植による血管再生療法へ大きな期待が寄せられている。しかしながら大きな期待とは裏腹に、幹細胞を用いた血管再生療法の治療効果は非常に限定的であるため、治療効果を向上させるための研究が様々な施設で行われている。

我々は、幹細胞移植による心血管再生治療による効果を向上させる方策として、移植前の幹細胞を低酸素に短時間暴露すること（低酸素プレコンディショニング処理）を考案した。これまでの研究成果から、低酸素プレコンディショニング処理後の幹細胞は様々な細胞機能が増強されており、心血管再生治療の効果がこれまでの報告と比較し有意に向上することが明らかとなった。この低酸素プレコンディショニング処理が臨床応用されれば、今後の再生医療が大きく発展する可能性がある。しかしながら、ヒトにおいて低酸素プレコンディショニング処理した末梢血単核球を用いて血管再生療法を行った報告は存在せず、臨床応用に向けてその安全性を評価する必要がある。

【研究の目的】

低酸素プレコンディショニング処理した自己末梢血単核球を用いた血管再生療法の安全性を検討すること。

【対象患者】 現行の内科的・外科的治療によっても回復の認められない、難治性の末梢動脈閉塞性疾患患者。

【研究方法】

成分献血装置を用いて被験者の末梢血単核球を採取する。採取した末梢血単核球に低酸素プレコンディショニング処理（2% O₂、24 時間）を行い、その後虚血下肢筋肉内に末梢血単核球を直接注入する。治療後 6 カ月の追跡調査を行い、本治療の安全性を確認する。

説明文書・同意書様式

患者さんへ

低酸素プレコンディショニング処理による単核球の機能増強と
血管再生療法への応用に関する臨床研究
(第 I 相試験)

についてのご説明

臨床研究に参加するかどうかを決められる前に、この説明文書をよくお読みください

1. はじめに

この文書は、当院で実施している「低酸素プレコンディショニング処理による単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究」という臨床研究について説明したものです。

研究担当医からこの臨床研究の説明をお聞きになり、臨床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なく、この臨床研究以外の最善の治療を受けることができます。

さらに、この臨床研究への参加に同意された後、臨床研究開始後であっても、あなたが参加の辞退を希望されれば、いつでも自由に辞退することができます。辞退された場合でも、あなたにはこの臨床研究以外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。

なお、この臨床研究の内容は、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、臨床研究に参加して下さる方の人権や安全の保護および科学性等において問題ないかどうか、倫理委員会で検討され承認を受け、さらに厚生労働省の意見も聴いた上で、医療機関の長から許可を得て実施されています。

2. 臨床研究について

私たち医師は、病気で苦しんでおられる患者さんに最良の治療を提供する為に、様々な研究に取り組んでいます。ある疾患に新しい治療が使えるようになるまでには、その治療が対象疾患に効果があり安全であることを確かめるために、患者さんにご協力いただく必要があります。そのために、まず、動物を対象とした研究（非臨床研究）を行った後に、人を対象とした研究へと進んでいきます。こういった人に対する研究を臨床研究といい、参加することに同意した患者さんのみに行われる研究的な治療のことです。

これらの臨床研究を行うことにより、新しい治療の有効性および安全性が明らかになった場合には、将来あなたと同じ病気の方の治療に大きく役立つことになります。

今回ご説明する臨床研究は、「低酸素プレコンディショニング処理による単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究」です。

3. 臨床研究の必要性

3.1 患者さんの診断と病状について

あなたの病気は、慢性重症下肢虚血と診断されています。この病気は、下肢の痛み、皮膚の潰瘍・壊死などの症状を伴う慢性的な疾患です。

3.2 従来の治療法について

いままでの下肢虚血の治療には、以下に挙げたような治療が行われてきました。

◆◇ 従来の治療法 ◇◇

- 1) 内科的な薬物治療：血管拡張剤や抗血小板剤（血栓をできにくくする薬）
- 2) 血管形成術：バルーンによる拡張術（風船で血管をひろげる）やステント留置術（血管の狭くなったり閉塞している部位に金属でできた筒状のものを留置する）
- 3) 外科的なバイパス術：動脈・静脈グラフトを用いた手術（狭くなったり閉塞している血管に別の血管[グラフトと呼ばれています]をつなげ、血流を改善させる手術）

しかし、これらの治療法は、症状の軽い患者さんには有効ですが、あなたのような重症の患者さんの場合、1)、2)、3)の治療についてはあまり良い効果が期待できません。

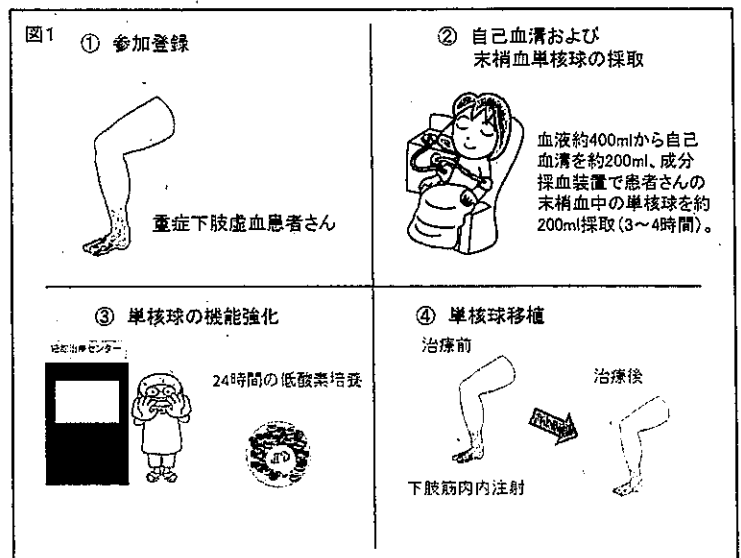
3.3 臨床研究による治療法について

そこで、この臨床研究では、以下に示したとおりあなた自身の細胞を使って、血管を再生し、下肢虚血を治療します。

◆◇ 臨床研究で行う治療法 ◆◇

この臨床研究では、あなた自身の血液中にある血管を作り出す細胞（自己末梢血単核球）を分離し、24 時間単核球機能を強化する処理を行った後に、虚血下肢に移植することで血管を再生する治療を行います。治療の概要を図 1 にお示しします。

虚血下肢への末梢血単核球移植による血管再生療法については、これまでにいくつかの臨床研究が行われており、下肢の壊死予防や下肢切断の予防にある程度の効果があることが報告されていますが、今回、私たちは新たな試みとして、移植前の単核球を機能強化する（低酸素プレコンディショニング処理）ことで、血管再生に対する治療効果のさらなる向上を図ります。



3.4 この臨床研究の目的

今回の臨床研究の目的は、機能強化したあなた自身の末梢血単核球移植が、重症下肢虚血に対して、安全に行えるかどうかを検討することです。

4. 臨床研究の方法

4.1 対象となる患者さん

山口大学医学部附属病院第一外科で末梢動脈閉塞性疾患（閉塞性動脈硬化症または バージャー病）で、下記条件①～⑤を満たしておられる患者さん。

- ① 同意取得時において年齢が 20 歳以上 85 歳以下の患者さん。
- ② フォンテイン Fontaine 分類Ⅲ～Ⅳ度（安静時疼痛、潰瘍、壊疽）の症状を有する患者さん。
- ③ 本疾患に対する推奨療法（禁煙、運動、薬物）に対して効果が認められなかった患者さん。
- ④ 血管内治療およびバイパス術など従来の治療が困難と判断された患者さん。
- ⑤ 本臨床研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、本臨床研究について十分にご理解していただき、同意書ご自身で署名していただける患者さん。

ただし、以下のいずれかにあてはまる方はこの臨床研究の対象とはなりません。

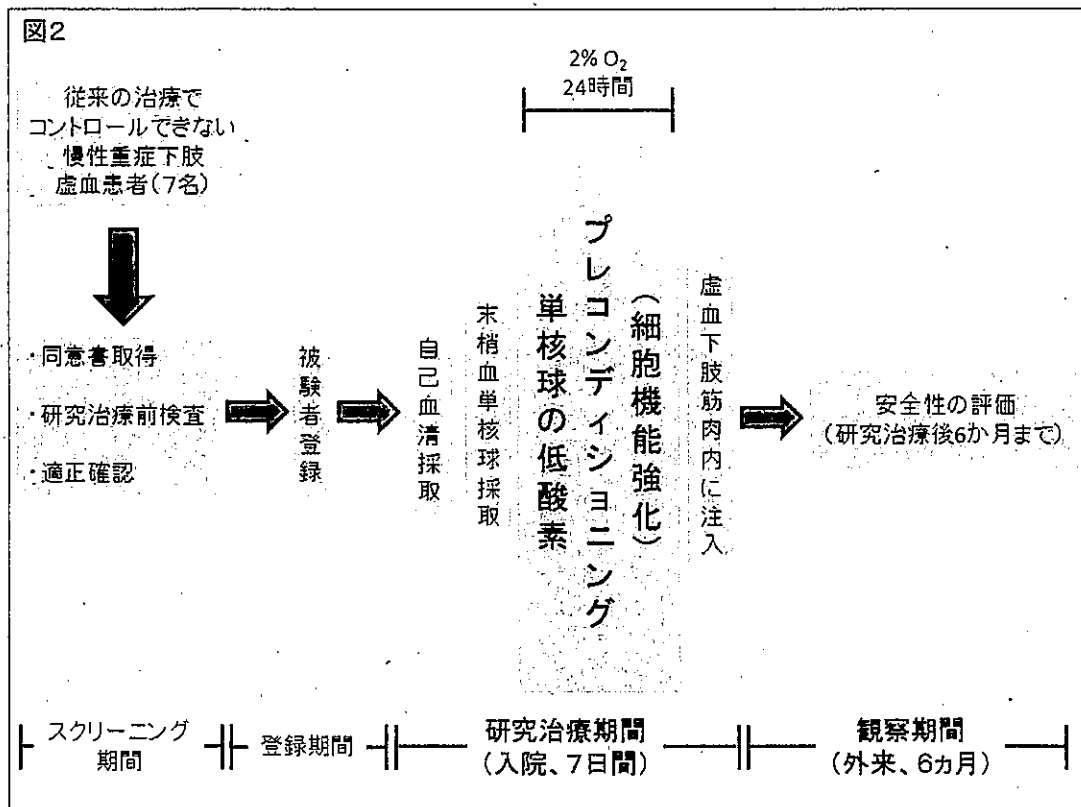
- ① 梅毒トレポネマ、クラミジア、淋病、結核等の細菌による感染症に罹患している患者さん。
- ② B 型肝炎、C 型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス、成人 T 細胞白血病およびパルボウイルス B19 による感染症に罹患している患者さん。
- ③ 敗血症およびその疑いのある患者さん。
- ④ 悪性新生物を有する患者、あるいは 5 年以内に悪性新生物治療の既往歴を有する患者さん。
- ⑤ 重篤な内分泌疾患を有する患者さん（コントロール不能な甲状腺疾患など）。
- ⑥ 膠原病を有する患者さん。
- ⑦ 血液疾患を有する患者さん（ただし腎性貧血を除く）。
- ⑧ Child-Pugh 分類 B 以上の肝障害を伴った肝疾患を有する患者さん。
- ⑨ 伝染性海綿状脳症※およびその疑いを有する患者さん。
- ⑩ 改訂版長谷川認知症スケールで 4 点以下の高度認知症を有する患者さん。
- ⑪ 研究担当医により、あらゆる原因で本臨床研究への参加が不適格と判断された患者さん。

※伝染性海綿状脳症とは、脳に異常なプリオン蛋白が沈着し、脳神経細胞の機能が障害される病気です。症状としては、行動異常、性格変化や認知症、視覚異常、歩行障害などであり有効な治療法がなく、全身衰弱、呼吸麻痺、肺炎などで死亡する疾患です。

4.2 臨床研究のスケジュール

はじめに、あなたにこの臨床研究に参加していただくことが適切かどうかを判断するための検査を行います。その結果、この臨床研究に参加できると判断された場合には、この臨床研究に参加登録し、登録日から 4 週間以内に研究治療を開始します。

本臨床研究への予定参加期間は、治療期間（約 1 週間）と、治療の経過を観察する期間（6 カ月）です。自己血清採取から単核球注入後 7 日目までは入院していただきますが、その他は外来を受診していただくことになります。この臨床研究のおおまかな流れは図 2 を参照して下さい。



◆スクリーニング期間、登録期間

この臨床研究の参加に同意いただいた後、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。

同意いただく前に同じ検査を実施していた場合は、その結果を本臨床研究のデータとして利用させていただく場合があります。

治療前検査の一覧

問診、身体所見、血液検査、胸部レントゲン検査、心電図検査、下肢血管造影CT検査、下肢生理検査

◆研究治療期間（入院）

①自己血清の採取

血液を約 400ml 採取し、その中から約 200ml の自己血清を採取します。

②末梢血単核球の採取

血液中から移植に必要な単核球を血液成分分離装置を用いて約 200ml 採取します。

③低酸素プレコンディショニング処理（細胞機能強化）

採取した末梢血単核球を 24 時間 2%の酸素濃度で低酸素培養し、末梢血単核球の機能を強化します。

④末梢血単核球移植

機能強化した末梢血単核球を、患者さんの下肢へ筋肉内注射で移植します。

◆観察期間（入院および外来通院）

末梢血単核球移植後 1、3、7 日、1、3、6 カ月の時点で以下のスケジュール（次ページ参照）で、移植の効果、副作用がないかを観察します。

表：主な検査スケジュールと観察項目

検査時期 検査項目		登録期間	治療期間 (入院)					観察期間 (外来)		
			細胞 採取	細胞 移植	1 日 後	3 日 後	7 日 後	1 カ 月	3 カ 月	6 カ 月
① 被験者背景		○								
② 感染症検査		○								
③ バイタル・サイン		○	○	○	○	○	○	○	○	○
④ 虚血下肢の所見		○		○	○	○	○	○	○	○
⑤ 疼痛の程度		○					○	○	○	○
臨床 一般 検査	⑥ 胸部レントゲン検査	○					○	○	○	○
	⑦ 心電図検査	○					○	○	○	○
	⑧ 血液検査	○					○	○	○	○
下肢 生理 検査	⑨ 無痛歩行距離測定	○					○	○	○	○
	⑩ 足関節上腕圧比測定	○					○	○	○	○
	⑪ 皮膚組織灌流圧測定	○					○	○	○	○
	⑫ 経皮酸素分圧測定	○					○	○	○	○
⑬ 下肢血管造影 CT 検査		●						●	●	●
⑭ その他の有害事象			← 随時 →					○	○	○

下肢血管造影 CT 検査（●）は腎機能の悪い患者さんには行わない場合があります。

以上は本臨床研究に参加される場合、必ず実施する診察・検査のスケジュールです。あなたの病状に応じて、それ以外の診療行為が行われる場合があります。

また、研究終了後も患者さんの状態を確認するために定期的に診察を行います。

4.3 併用禁止薬・併用禁止療法

以下のお薬および治療は、この臨床研究の評価に影響を及ぼし、その結果、この臨床研究の結果を正しく判断できない可能性があることから、この臨床研究参加期間中に使用したり、実施することはありません。

- この臨床研究以外の細胞移植療法
- 血管を作り出す遺伝子治療やタンパク治療
- 交感神経ブロック
- 他の臨床研究薬および試験薬

現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、使用しているお薬や治療を研究担当医にお知らせください。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。これらはこの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、ご了承ください。

また、この臨床研究に伴ってあなたに好ましくない症状が現れたときには、その治療を優先しますので、上記記載にかかわらず、その場合に使用するお薬や治療について制限はありません。

5. 臨床研究への予定参加人数

この臨床研究は山口大学医学部附属病院1施設のみで実施し、7名の患者さんに参加して頂く予定です。

6. 予想される効果とリスク

6.1 予想される効果

低酸素プレコンディショニング処理を行った末梢血単核球の移植により、新しい血管が作られ、下肢の痛み、潰瘍、壊死を改善することが期待されます。

6.2 予想されるリスク

◆自己血清および末梢血単核球採取に伴う有害事象

自己血清および末梢血単核球採取により迷走神経反射、クエン酸中毒（口唇や手足のしびれ、悪心等）、穿刺部血腫、血小板減少、偏頭痛などが生じる可能性があります。いずれの合併症も発生頻度は1%以下と報告されています。末梢血単核球採取の際は傍らに研究担当医が待機しており、有害事象が認められた場合には研究担当医の指示のもと速やかに適切な対応を行います。

◆単核球移植に伴う有害事象

穿刺部からの出血、穿刺部血腫、穿刺部の疼痛などが生じる可能性があります。しかし、注射に用いる針は非常に細く、問題となるほどの重篤な有害事象の発生は極めて稀であると考えられます。

7. 下肢虚血に対する他の治療

下肢虚血に対する他の治療法としては、血管形成術・バイパス術や末梢血流改善薬による治療があります（「3.2 従来の治療法について」をご参照下さい）。

あなたの症状等に応じ最適と思われる治療法を選択し、治療を行います。

なお、この臨床研究に参加した場合は、この臨床研究に参加される前に受けているお薬による治療はそのまま継続して受けていただきます。

8. 個人情報の保護

医師・看護師・薬剤師を含む全ての病院スタッフには、通常の診療において常務上知りえたことに関して秘密を守る義務があります。病院スタッフには、この臨床研究において知った情報についても同様の守秘義務が課せられます。

この臨床研究に参加する研究担当医があなたの治療内容を知る必要がある場合には、あなたの個人情報が特定できないようにしてあなたのカルテや病院記録などを閲覧します。また、最終的な研究成果は学術目的のために学術雑誌や学会で公表される予定です。その場合もあなたのお名前や個人を特定できるような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。この臨床研究で収集したデータは10年間山口大学大学院 医学系研究科 器官病態外科学（第一外科）で保管されます。また、この臨床研究グループが承認した場合に限って、この臨床研究データを別の目的の研究に二次的に利用する場合がありますので予めご了承ください。その場合もあなたを識別できるような情報がもれることはありません。データの公表についてもあなたの同意が必要ですが、この同意書にあなたが自筆署名をすることによって、あなたの同意が得られたこととなります。また、記録は厚生労働省に報告されますが、プライバシーは守られます。

9. 臨床研究の費用

この臨床研究の治療期間における入院治療は、山口大学大学院 医学系研究科 器官病態外科学（第一外科）の奨学寄附金によって行われます。

10. 健康被害が発生した場合

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後に、あなたに副作用などの健康被害が生じた場合には速やかに研究担当医にご連絡ください。研究担当医は適切な診療と治療を行います。

その際、検査や治療などが必要となった場合の費用は、通常の診療と同様に、あなたにお支払いいただくこととなります。なお、重篤な健康被害が生じた場合においては、当院において加入している臨床研究損害保険に補償請求を行いますので、補償金をお支払いする場合があります。

11. 臨床研究参加の意思に影響を与える情報の伝達

この臨床研究の参加期間中に、あなたの臨床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、速やかに研究担当医からお知らせします。その際、臨床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。

12. 臨床研究の中止について

あなたがこの臨床研究の参加に同意し、臨床研究が開始された後で研究担当医からあなたに研究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、患者さんの状態に関するものと、この臨床研究全体に関するものがあります。

【患者さんの個人の状態に関する中止理由】

- ◆ 重大な副作用が発生した等により、臨床研究の継続が難しい場合
- ◆ 臨床研究開始後、患者さんから中止の申し入れがあった場合
- ◆ お亡くなりになった場合
- ◆ 臨床研究開始後、対象となる患者さんの基準を満たしていないことが判明した場合
- ◆ 転院等の理由により、患者さんの追跡調査が継続できなくなった場合
- ◆ 機器の不具合や患者さんの症状の悪化、採取した細胞が移植に適さないなどの理由で、移植が行えなかった場合
- ◆ その他、研究責任者または研究担当医が臨床研究を継続できないと判断した場合

【臨床研究全体に関する中止理由】

- ◆ 研究治療の安全性や効果に問題があると判断された場合
- ◆ 研究治療の途中で継続の意義がなくなると判断された場合
- ◆ 病院長や厚生労働大臣から研究中止の指示があった場合

また、あなたが途中で研究を中止することになった場合でも、その後、最善の治療を行います。なお、中止（同意を撤回された場合を除く）され場合でも、その後の経過観察については継続して行わせていただきます。

13. 同意の撤回について

一旦、この臨床研究への参加に同意された場合でも、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、不利な扱いを受けたりすることはありません。

14. 研究期間中に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を同意された場合は、研究期間中、次の事項を守って下さい。

- 1) 予定されているスケジュールを守って来院して下さい。来院できない場合には、すみやかに研究担当医にお伝え下さい。
- 2) 他の病気などで研究担当医以外の治療を受けている場合、そのことを必ず研究担当医に伝えて下さい。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にもお知らせ下さい。
- 3) 研究期間中に風邪などで他の医師にかかる場合、できるだけ事前に研究担当医にご相談下さい。
- 4) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある方は、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されている女性は、参加期間中は妊娠しないように注意して下さい。
- 5) 各種検査・処置を受けて頂く際には指示を守って下さい。

なお、上記の内容を守って頂けない場合は、研究担当医から研究治療の中止をお願いする場合があります。

15. 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、文部科学省科学研究費及び山口大学大学院 医学系研究科器官病態外科学（第一外科）の奨学寄附金によって行われるものです。しかし、この臨床研究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。また、企業との雇用関係ならびに親族や師弟関係等の個人的な関係なども一切ありません。

16. 臨床研究結果の取り扱い

この臨床研究の結果は、2018 年に公表される予定です。また、2018 年以前でも、この臨床研究の途中経過を学術集会等で発表する可能性があります。個々の患者さんにお知らせすることはありませんが、研究担当医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はなく、研究者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。ですから、特許権の発生により経済的利益が生じて、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、山口大学に帰属します。

17. 余剰試料の取り扱い

余剰試料は通常の造血幹細胞の凍結保存方法に従って細胞培養センター（CPC）内の冷凍庫に 10 年間保存します。

18. 臨床研究機関について

以下の医師および研究者がこの臨床研究を担当します。

○濱野公一	山口大学大学院 医学系研究科	器官病態外科学（第一外科）	教授
森景則保	山口大学大学院 医学系研究科	器官病態外科学（第一外科）	講師
細山 徹	山口大学大学院 医学系研究科	器官病態外科学（第一外科）	助教
村上雅憲	山口大学大学院 医学系研究科	器官病態外科学（第一外科）	助教
藏澄宏之	山口大学大学院 医学系研究科	器官病態外科学（第一外科）	助教
山下 修	山口大学大学院 医学系研究科	器官病態外科学（第一外科）	大学院生
工藤智明	山口大学大学院 医学系研究科	器官病態外科学（第一外科）	大学院生
佐村 誠	山口大学大学院 医学系研究科	器官病態外科学（第一外科）	大学院生
藤井康彦	山口大学医学部附属病院	輸血部/再生・細胞治療センター	准教授

（○：研究責任者）

19. 問い合わせ先

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、いつでも遠慮なく研究担当医または相談窓口にご連絡ください。

山口大学大学院 医学系研究科 器官病態外科学（第一外科）

〒755-8505

山口県宇部市南小串一丁目1番1号

TEL：0836-22-2261

FAX：0836-22-2423

E-mail：m.samura@yamaguchi-u.ac.jp

連絡先：佐村 誠

同意書

山口大学医学部附属病院 病院長 殿

臨床研究参加の同意書①(参加登録用)

臨床研究課題名

低酸素プレコンディショニング処理による
単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究

☐にレを入れてください

- | | |
|---------------------------------------|--|
| ☐ はじめに | ☐ 臨床研究参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| ☐ 臨床研究について | ☐ 臨床研究の中止について |
| ☐ 臨床研究の必要性 | ☐ 同意の撤回について |
| ☐ 臨床研究の方法 | ☐ 臨床研究期間中に守っていただきたい事項 |
| ☐ 臨床研究への予定参加人数 | ☐ 臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の |
| ☐ 予想される効果とリスク | 衝突及び研究者等の関連組織との関わり |
| ☐ 下肢虚血に対する他の治療 | ☐ 臨床研究結果の取り扱い |
| ☐ 個人情報の保護 | ☐ 臨床研究機関について |
| ☐ 臨床研究の費用 | ☐ 余剰試料の取り扱いについて |
| ☐ 健康被害が発生した場合 | ☐ 問い合わせ先 |

私は上記項目について、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、臨床研究に参加登録することに同意します。

但し、臨床研究参加の途中で同意を撤回する可能性があることを申し添えます。

同意日： _____年 _____月 _____日 本人署名： _____

私は、上記患者さんに、この臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日： _____年 _____月 _____日

所属： 山口大学大学院 医学系研究科 器官病態外科学（第一外科）

氏名： _____（自署）

同意書

山口大学医学部附属病院 病院長 殿

臨床研究参加の同意書②(採取用)

臨床研究課題名

低酸素プレコンディショニング処理による
単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究

☐にレを入れてください

- | | |
|---------------------------------------|--|
| ☐ はじめに | ☐ 臨床研究参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| ☐ 臨床研究について | ☐ 臨床研究の中止について |
| ☐ 臨床研究の必要性 | ☐ 同意の撤回について |
| ☐ 臨床研究の方法 | ☐ 臨床研究期間中に守っていただきたい事項 |
| ☐ 臨床研究への予定参加人数 | ☐ 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の |
| ☐ 予想される効果とリスク | 衝突及び研究者等の関連組織との関わり |
| ☐ 下肢虚血に対する他の治療 | ☐ 研究結果の取り扱い |
| ☐ 個人情報の保護 | ☐ 研究機関について |
| ☐ 臨床研究の費用 | ☐ 余剰試料の取り扱いについて |
| ☐ 健康被害が発生した場合 | ☐ 問い合わせ先 |

私は上記項目について、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、臨床研究に参加し、血液中の血清と単核球を採取することに同意します。但し、臨床研究参加の途中で同意を撤回する可能性があることを申し添えます。

同意日： _____年 _____月 _____日 本人署名： _____

私は、上記患者さんに、この臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日： _____年 _____月 _____日

所属： 山口大学大学院 医学系研究科 器官病態外科学（第一外科）

氏名： _____（自署）

同意書

山口大学医学部附属病院 病院長 殿

臨床研究参加の同意書③(移植用)

臨床研究課題名

低酸素プレコンディショニング処理による
単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究

☐にレを入れてください

- | | |
|---------------------------------------|--|
| ☐ はじめに | ☐ 臨床研究参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| ☐ 臨床研究について | ☐ 臨床研究の中止について |
| ☐ 臨床研究の必要性 | ☐ 同意の撤回について |
| ☐ 臨床研究の方法 | ☐ 臨床研究期間中に守っていただきたい事項 |
| ☐ 臨床研究への予定参加人数 | ☐ 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 |
| ☐ 予想される効果とリスク | ☐ 臨床研究結果の取り扱い |
| ☐ 下肢虚血に対する他の治療 | ☐ 臨床研究機関について |
| ☐ 個人情報の保護 | ☐ 余剰試料の取り扱いについて |
| ☐ 臨床研究の費用 | ☐ 問い合わせ先 |
| ☐ 健康被害が発生した場合 | |

私は上記項目について、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、臨床研究に参加し、採取、培養した単核球を虚血下肢筋肉内に移植することに同意します。

但し、臨床研究参加の途中で同意を撤回する可能性があることを申し添えます。

同意日： _____年 _____月 _____日 本人署名： _____

私は、上記患者さんに、この臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日： _____年 _____月 _____日

所属： 山口大学大学院 医学系研究科 器官病態外科学（第一外科）

氏名： _____（自署）

同意撤回書

山口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

低酸素プレコンディショニング処理による
単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究

私は上記臨床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： _____年 _____月 _____日

本人署名： _____

代諾者署名： _____ (続柄) _____

研究責任者または研究担当医確認日：

_____年 _____月 _____日

確認者署名： _____ (自署)

平成 26 年 8 月 19 日

国立国際医療研究センターから申請のあった
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

国立国際医療研究センター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. 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

申請者：国立国際医療研究センター

総長 春日 雅人

申請日：平成 24 年 8 月 31 日

1. 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 24 年 8 月 31 日
実施施設及び 研究責任者	国立国際医療研究センター 柳瀬 幹雄
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	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。 骨髄液 400 mL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。 山口大学医学部附属病院と山形大学と共同で研究を行う。
その他（外国での状況等）	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、MMP 9 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。 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。
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。

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

2回（平成24年9月、平成26年5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：

倫理審査委員会について

- 議事要旨だけでなく、実際のやりとりがわかる詳細な議事録を提出してください。
- 議事録が提出された。

2) 第2回審議

開催日：平成26年5月29日

第33回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

臨床研究に伴う補償について

- 臨床研究保険への加入を検討してください。
- 加入するとの回答を得た。

3) 第3回審議

委員会の開催はなし。

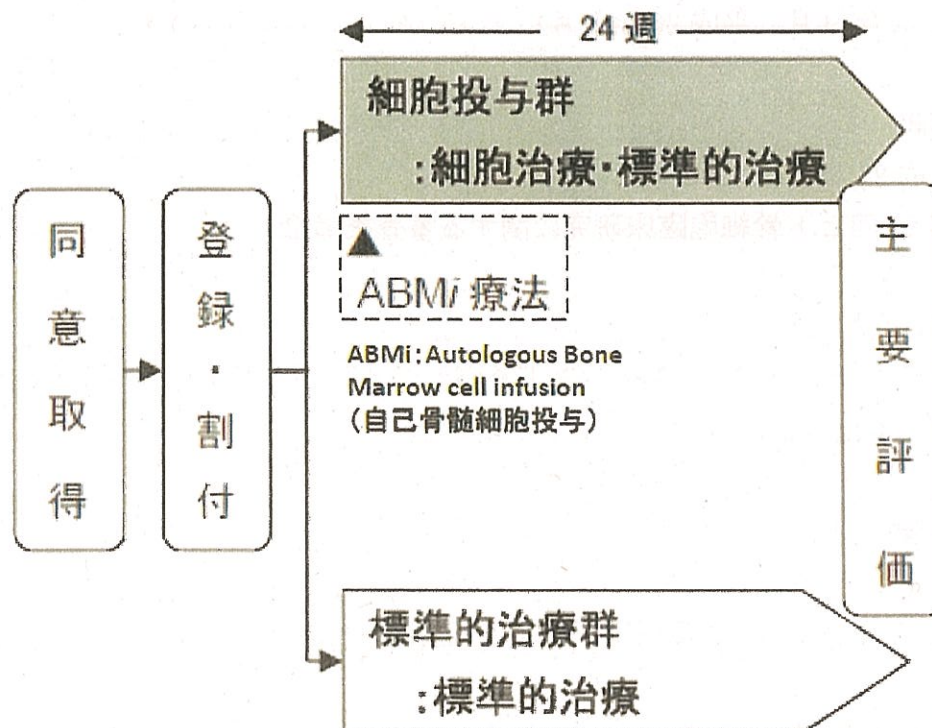
概要：

前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、国立国際医療研究センター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。

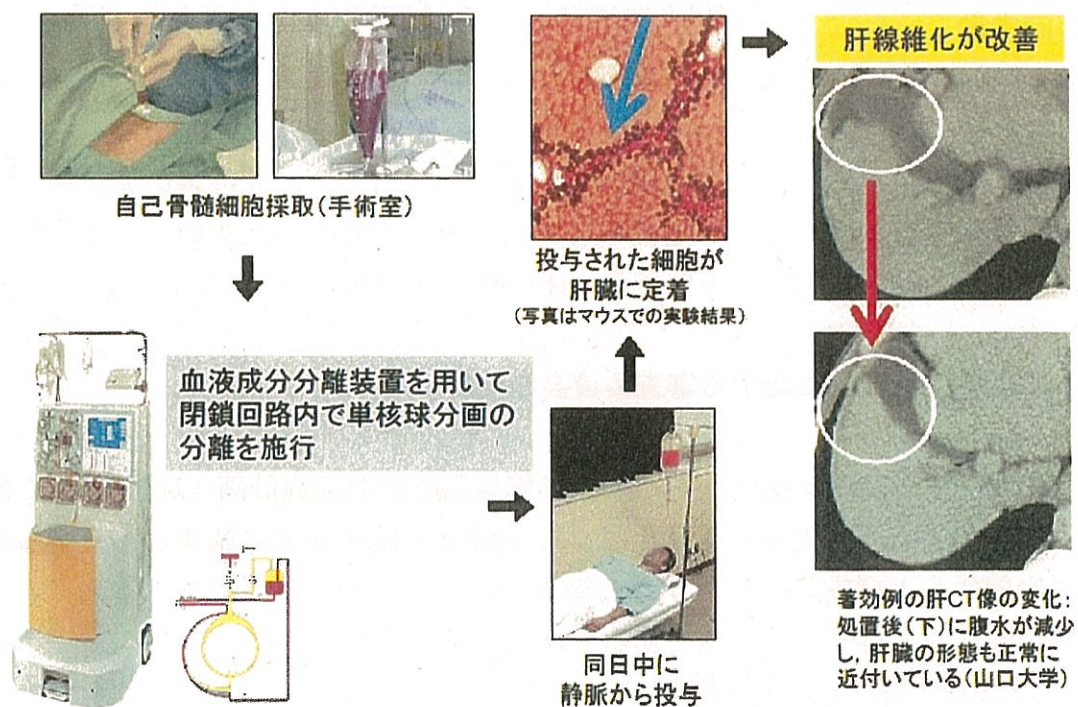
3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

国立国際医療研究センターからのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症）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。



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



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24 年 8 月 31 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒162-8655 東京都新宿区戸止 1-21-1
	名称	独立行政法人 国立国際医療研究センター
	研究機関の長 役職名・氏名	総長 佐田 弘人 

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
B型肝炎ウイルスに感染する肝硬変患者 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	国立国際医療研究センター病院 第1消化器内科医長 御瀬 幹雄

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	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		
研究機関の長			
役職	理事長		
氏名	春日 雅人 印		
研究責任者			
所属	独立行政法人国立国際医療研究センター病院		
役職	第二消化器内科医長		
氏名	柳瀬 幹雄 印		
連絡先	Tel/Fax	Tel 03-3202-7181 / Fax 03-3207-1038	
	E-mail	myanase @ hosp.ncgm.go.jp	
最終学歴	東京大学医学部		
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 山口県宇部市南小阜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	国立大学法人 山形大学医学部		
所在地	〒990-9585 山形市飯田西2-2-2		
電話番号	023-633-1122(代表)		
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	医学部長		
氏名	山下 英俊		
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移植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	
名称	C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症
選定理由	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	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様の手法であり、全身麻酔は肝硬変症例で肝細胞癌を発症し、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。選択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

		「研究予定期間」: 実施認可を受けてから3年間(登録は実施認可を受けてから2年間)。 「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。
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		
代諾者の選定理由		
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票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	① 有 無	
補償が有る場合、その内容	本研究観察期間中の健康被害発生時には、被験者に対し適切な治療・処置を行う。健康被害のうち、死亡または後遺障害が発生した場合においては、加入している臨床研究保険に補償請求を行う。なお、健康被害の治療に要した費用については、被験者の健康保険を用い、患者に一部負担が生じる。医療費・医療手当などの支給はない。	
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。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	研究責任者等が研究で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できる情報を含まない形で行う。	
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 公的競争資金等を充てる。 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。	

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(ボンチ絵)
- 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通になります)
- 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(バリデーション基準書、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:厚生労働省ヒト幹細胞臨床研究審査委員会疑義に対する回答)
- 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底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を開始されている。現時点で国内では 27 例に自己骨髄細胞投与を実施しているが、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およ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。

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、独立行政法人国立国際医療研究センター病院（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、山形大学医学部第2内科）。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し、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^{かんひこさい}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。

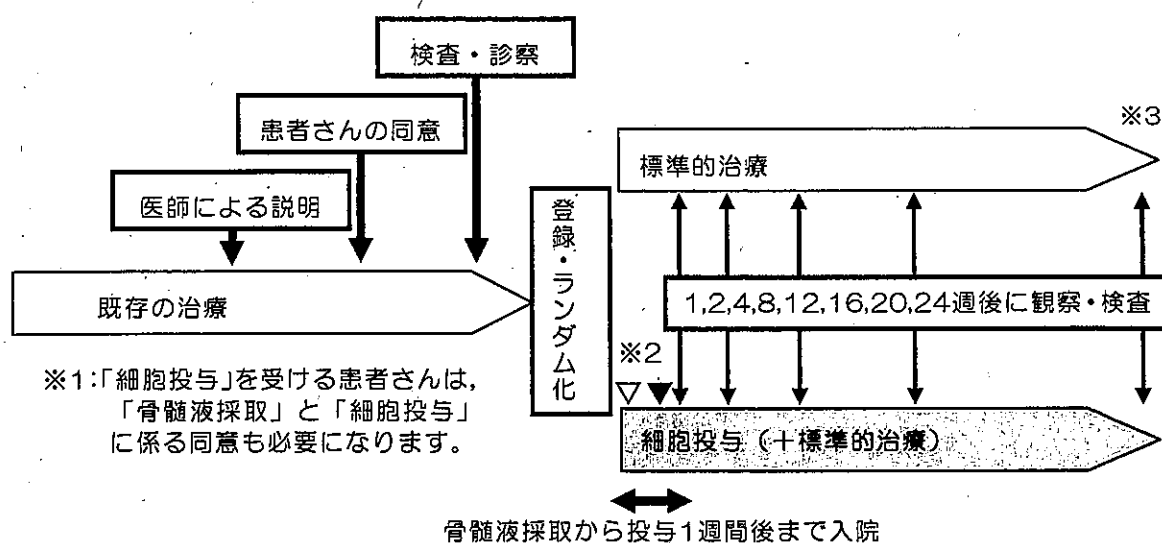
- (1) C 型肝炎ウイルス以外の原因（不明を含む）による肝硬変
- (2) がん（血液がん・固形がん）と診断された、または過去に診断された
- (3) 破裂の危険性がある食道・胃静脈瘤を有している
- (4) 基準以上のクレアチニン値を示す腎機能障害を有している
- (5) ヘモグロビン値又は血小板数又はプロトロンビン活性値の基準を満たさない

- (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 型肝炎の症状を緩和する肝^{かんひ}保護^{ごさい}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。

◆骨髓液の採取／単核球細胞を分離する処置

自己骨髓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髓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髓液（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 の骨髓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、骨髓液の採取、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^{かんひこさい}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. 個人情報の保護

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、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、通常健康保険の適応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の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。その際、検査や治療などが必要となった場合の費用は、通常の診療と同様に、あなたにお支払いいただくこととなります。なお、重篤な健康被害が生じた場合においては、本研究において加入している臨床研究損害保険に補償請求を行いますので、補償金をお支払いする場合があります。

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になります。

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。

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

総括責任者 教授 坂井田 功

電話：0836-22-2243

医療機関

独立行政法人 国立国際医療研究センター病院

所在地：東京都新宿区戸山 1-21-1

電話：03-3202-7181

研究責任者

所属：国立国際医療研究センター病院 消化器内科

役職：医長

氏名：柳瀬 幹雄

電話：03-3202-7181

分担医師

所属：国立国際医療研究センター病院 消化器内科

役職：医師

氏名：野崎 雄一

電話：03-3202-7181

説明文書

夜間休日緊急連絡先

独立行政法人 国立国際医療研究センター病院

所在地：東京都新宿区戸山 1-21-1

電話：03-3202-7181

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。

独立行政法人

国立国際医療研究センター

総長 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 予想される効果と有害事象	22 研究期間中あなたに守っていただきたい事項
9 他の治療法	23 研究結果の取扱い
10 個人情報の保護	24 研究成果の公表
11 研究期間・終了後の試料・資料等の取扱い方針	25 研究計画書の開示について
12 臨床研究終了後の追跡調査の方法について	26 研究成果の開示について
13 臨床研究終了後の治療について	27 連絡先・相談窓口
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。

独立行政法人
国立国際医療研究センター
総長 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 予想される効果と有害事象	22 研究期間中あなたに守っていただきたい事項
9 他の治療法	23 研究結果の取扱い
10 個人情報の保護	24 研究成果の公表
11 研究期間・終了後の試料・資料等の取扱い方針	25 研究計画書の開示について
12 臨床研究終了後の追跡調査の方法について	26 研究成果の開示について
13 臨床研究終了後の治療について	27 連絡先・相談窓口
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。

独立行政法人
国立国際医療研究センター
総長 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 予想される効果と有害事象	22 研究期間中あなたに守っていただきたい事項
9 他の治療法	23 研究結果の取扱い
10 個人情報の保護	24 研究成果の公表
11 研究期間・終了後の試料・資料等の取扱い方針	25 研究計画書の開示について
12 臨床研究終了後の追跡調査の方法について	26 研究成果の開示について
13 臨床研究終了後の治療について	27 連絡先・相談窓口
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。

独立行政法人

国立国際医療研究センター

総長 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 _____

平成 26 年 8 月 19 日

山形大学医学部から申請のあった
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

山形大学医学部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. 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

申請者：山形大学医学部

医学部長 山下 英俊

申請日：平成 26 年 4 月 23 日

1. 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	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。 骨髄液 400 mL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。 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。
その他 (外国での状況等)	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、MMP 9 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。 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。
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。

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

1回（平成26年5月）

1) 第1回審議

開催日：平成26年5月29日

第33回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

臨床研究に伴う補償について

○ 臨床研究保険への加入を検討してください。

● 加入するとの回答を得た。

2) 第2回審議

委員会の開催はなし。

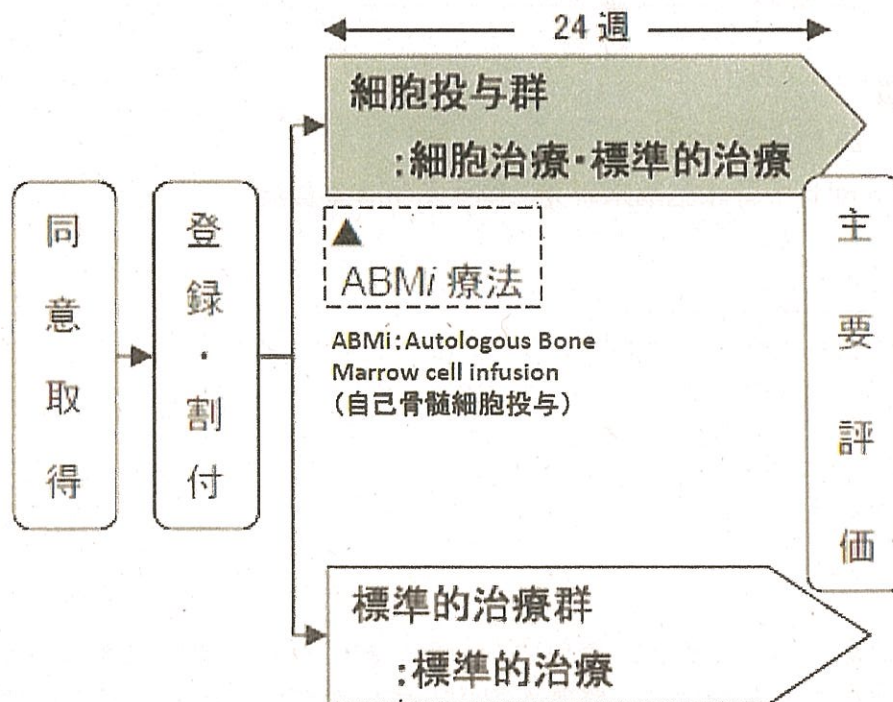
概要：

前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、山形大学医学部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。

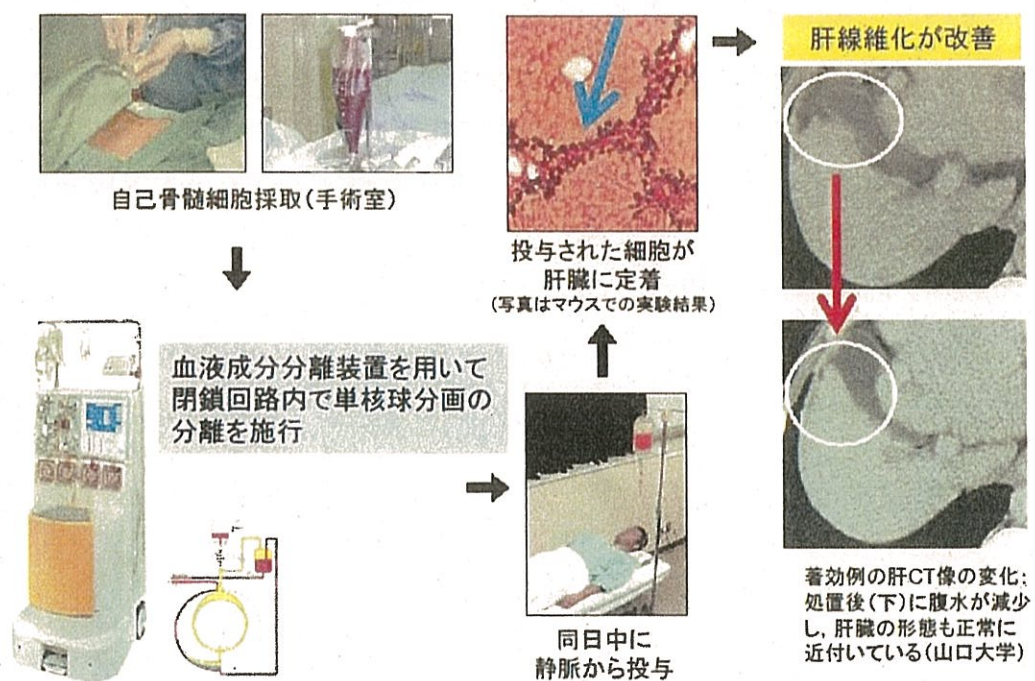
3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

山形大学医学部からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症）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。



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



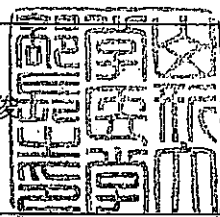
様式第1号

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

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	〒990-9585 山形市皐田西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 消化器内科学	
	役職	教授	
	氏名	上野 義之	
	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	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病院	
	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	

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底層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		
	名称	C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症
	選定理由	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）工程	無 有
	非自己由来材料使用	無 有 動物種 ()
	複数機関での実施	無 有
	他の医療機関への授与・販売	無 有
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様の手法であり、全身麻酔は肝硬変症例で肝細胞癌を発症し、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。選択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 週時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。 「研究予定期間」：実施認可を受けてから 3 年間（登録は実施認可を受けてから 2 年間）。 「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。
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	該当しない。
	代諾者の選定理由	該当しない。

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票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	無・ 有
補償が有る場合、その内容	本研究観察期間中の健康被害発生時には、被験者に対し適切な治療・処置を行う。健康被害のうち、死亡または後遺障害が発生した場合においては、加入している臨床研究保険に補償請求を行う。なお、健康被害の治療に要した費用については、被験者の健康保険を用い、患者に一部負担が生じる。医療費・医療手当などの支給はない。
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。 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	研究責任者等が研究で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できる情報を含まない形で行う。
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
	公的競争資金等を充てる。
	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。

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（ポンチ絵）

■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

■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（バリデーション基準書、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（SOP）等）

5) 倫理審査委員会関連書類

- ①委員名簿
- ②委員会規定
- ③議事録
- ④結果通知書

- ☐ その他（資料内容： ）
- ☐ その他（資料内容： ）

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を開始されている。現時点で国内では 27 例に自己骨髄細胞投与を実施しているが、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およ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。

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。

説明文書

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。またデータを取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し、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^{かんひこさい}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。

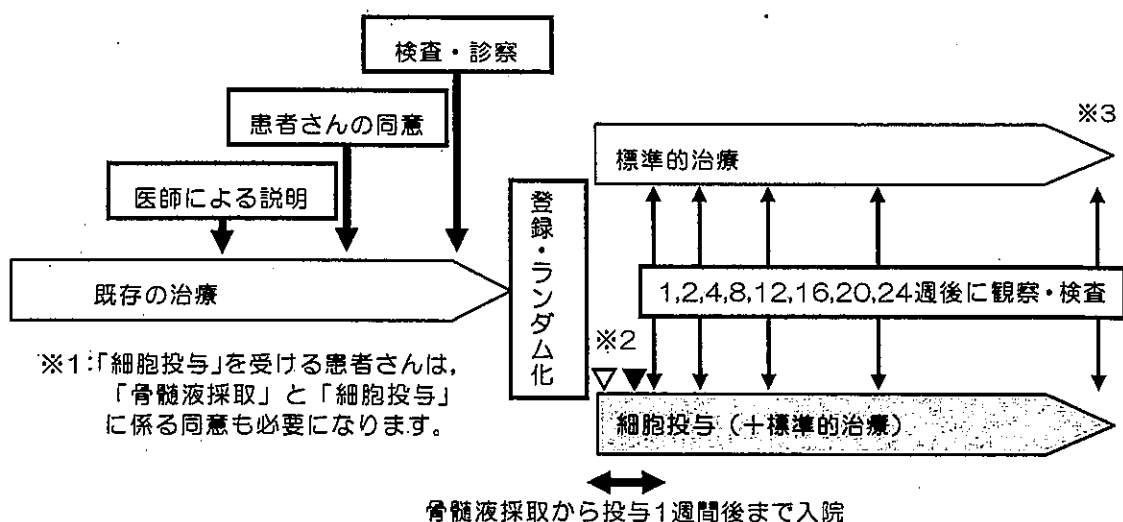
- (1) C 型肝炎ウイルス以外の原因（不明を含む）による肝硬変
- (2) がん（血液がん・固形がん）と診断された、または過去に診断された
- (3) 破裂の危険性がある食道・胃静脈瘤を有している
- (4) 基準以上のクレアチニン値を示す腎機能障害を有している
- (5) ヘモグロビン値又は血小板数又はプロトロンビン活性値の基準を満たさない

- (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 型肝炎の症状を緩和する肝保護剤^{かんひごさい}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方法および使用量は、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していただいた後に、同意を撤回することもありますし、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、骨髓液の採取、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

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. 個人情報の保護

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、通常健康保険の適応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、あなた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。その際、検査や治療などが必要となった場合の費用は、通常の診療と同様に、あなたにお支払いいただくこととなります。なお、重篤な健康被害が生じた場合においては、本研究において加入している臨床研究損害保険に補償請求を行いますので、補償金をお支払いする場合があります。

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）

説明文書

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、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になります。

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。

同意書

臨床研究参加に関する同意書

国立大学法人
山形大学医学部附属病院
病院長 殿

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
9 他の治療法	23 研究結果の取扱い
10 個人情報の保護	24 研究成果の公表
11 研究期間・終了後の試料・資料等の取扱い方針	25 研究計画書の開示について
12 臨床研究終了後の追跡調査の方法について	26 研究成果の開示について
13 臨床研究終了後の治療について	27 連絡先・相談窓口
14 臨床研究の費用	

予想される効果と有害事象

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

骨髄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、臨床研究に参加し、骨髄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
9 他の治療法	23 研究結果の取扱い
10 個人情報の保護	24 研究成果の公表
11 研究期間・終了後の試料・資料等の取扱い方針	25 研究計画書の開示について
12 臨床研究終了後の追跡調査の方法について	26 研究成果の開示について
13 臨床研究終了後の治療について	27 連絡先・相談窓口
14 臨床研究の費用	

予想される効果と有害事象

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	
9 他の治療法	23 研究結果の取扱い
10 個人情報の保護	24 研究成果の公表
11 研究期間・終了後の試料・資料等の取扱い方針	25 研究計画書の開示について
12 臨床研究終了後の追跡調査の方法について	26 研究成果の開示について
13 臨床研究終了後の治療について	27 連絡先・相談窓口
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 _____

平成 26 年 8 月 19 日

沖縄徳洲会湘南鎌倉総合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

沖縄徳洲会湘南鎌倉総合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. 維持透析療法中の慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生療法

申請者：沖縄徳洲会湘南鎌倉総合病院

病院長 塩野 正喜

申請日：平成 25 年 10 月 9 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	維持透析療法中の慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血CD34陽性細胞移植による下肢血管再生療法
新規申請年月日	平成 25 年 10 月 9 日
実施施設及び 研究責任者	湘南鎌倉総合病院 小林 修三
対象疾患	維持透析中の慢性重症下肢虚血
ヒト幹細胞の種類	ヒト末梢血CD34陽性細胞
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 10 症例 (被験者群 症例 対照群 症例)
治療研究の概要	顆粒球コロニー刺激因子製剤 (G-CSF) を 5 日間皮下注射し、その後、アフェレシスにて静脈から単核球を取り出し、磁気細胞分離装置を用いてCD34陽性細胞を分離し、取り出した細胞を腰椎伝達麻酔または全身麻酔下に維持透析患者の血流の悪い下肢へ筋肉内注射にて移植する。
その他 (外国での状況等)	平成15年より慢性重症下肢虚血患者17例に対するCD34陽性細胞移植の第1-2相臨床試験において、安全性と有効性が報告されている (Kawamoto, Stem Cell, 2009)。海外においても、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が実施され安全性と有効性が報告されている (Losordo, Circ Cardiovasc Interv, 2012)。 また、「末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験」が実施されている。
新規性	維持透析中の慢性重症下肢虚血のみを対象としているところ。

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

3回（平成25年11月、平成26年5月、平成26年7月）

1) 第1回審議

開催日：平成25年11月27日

第30回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

倫理委員会について

- 倫理委員会の委員を再考し、再度、倫理委員会を開催してください。

2) 第2回審議

開催日：平成26年5月29日

第33回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

倫理委員会について

- 委員を再考した後に、再度、開催された倫理委員会に関する報告がなされた。

3) 第3回審議

開催日：平成26年7月30日

第34回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

対象疾患について

- 透析患者に対して本臨床研究を行うことの安全性について示してください。
- 既に実施している臨床研究に透析患者が含まれており、重篤な有害事象が発生していないこと等が報告された。

細胞の品質について

- 出荷判定基準を示してください。
- エンドトキシン検査等について示された。

上記の審議を行った結果、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

沖縄徳洲会湘南鎌倉総合病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：維持透析中の慢性重症下肢虚血）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。

研究の流れ

湘南鎌倉総合病院

診療実績:登録維持透析患者数 178名
維持透析中の下肢末梢動脈疾患患者数 約60例
(2013年1月1日時点)
慢性重症下肢虚血 約10例/月
(フットケア外来 2013年現在)

G-CSF動員自家末梢血単核球移植

■2009年9月ー

「末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験(IMPACT STUDY)」参加施設

【同院での実績】

下肢末梢動脈疾患患者10例(透析患者9例を含む)
(Fontaine IIb 4例、IV 6例)

【結果】

観察期間6-12カ月

- 死亡・下肢大切断症例発生せず、治療に関連する重篤な有害事象は認めなかった。
- Fontaine分類の改善は2例/10例中(20%)。
- 歩行距離についてはベースラインにおいてFontaine II度の患者は4例全例に改善を認めたが、IV度の患者は1例のみ改善した。
- 潰瘍サイズの縮小は6例中1例のみ認めた。
- G-CSF製剤によるCD34陽性細胞動員数は透析患者で少ない傾向が認められた。

先端医療センター病院

G-CSF動員自家末梢血CD34陽性細胞移植 磁気細胞分離装置(CliniMACS®)を使用

24例の治療実績

■2003年11月ー2007年1月

「慢性重症下肢虚血患者に対する自家末梢血血管内皮前駆細胞(CD34陽性細胞)移植による血管再生治療に関する第I/II相試験」

【対象】

慢性重症下肢虚血患者17例(透析患者1例を含む)
(閉塞性動脈硬化症5例・Buerger病12例)

【結果】

- 全症例で、治療後1年以内の死亡・下肢大切断発生せず、自立歩行機能を温存。治療に関連する重篤な有害事象は認めず。
- 慢性重症下肢虚血状態離脱率(Rutherford分類≤3)は治療後1年で88.2%(15例/17例)。
- 潰瘍病変の消失は治療後1年で90.0%(9例/10例)。
- 虚血性疼痛スケール、下肢生理学的血流指標および歩行距離の有意な改善を認めた。
- 以上の治療効果が、移植後4年まで持続していた。
(Stem Cells. 2009; Atherosclerosis. 2012)



■2009年11月-2012年3月

「難治性骨折(偽関節)患者を対象とした自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法に関する第I/II相試験」

【対象】

難治性骨折(偽関節)患者7例

【結果】

- 治療に関する重篤な有害事象は認めなかった。
- 偽関節患者7例全例で骨癒合が得られた。

- 慢性維持透析患者では慢性重症下肢虚血状態からの離脱率が低く、潰瘍サイズの縮小効果も乏しい。
- 高純度のCD34陽性細胞を投与することにより、より大きな改善効果が期待できる。

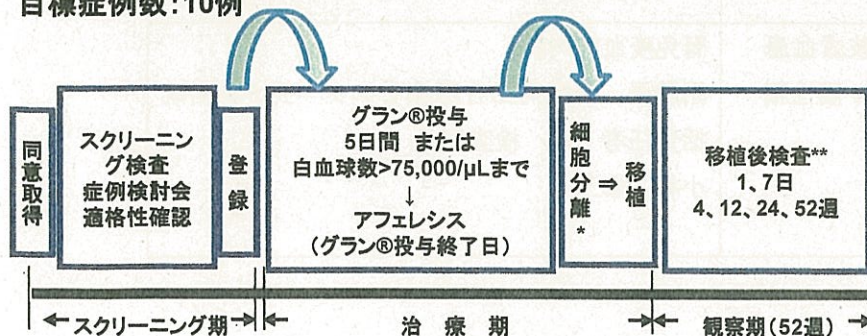
共同研究(CD34陽性細胞分離・移植に関する技術指導)

本申請課題:

「維持透析療法中の慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血CD34陽性細胞移植による下肢血管再生療法」

対象:慢性維持透析療法中の慢性重症下肢虚血(閉塞性動脈硬化症)

目標症例数:10例



* 磁気細胞分離装置(CliniMACS®)を使用

** 移植当日を0日とする

安全性・臨床効果の評価

- 主要評価項目
細胞移植後52週までの安全性
- 副次的評価項目
 - 1) 下肢虚血重症度
 - 2) 下肢虚血性疼痛重症度
 - 3) 下肢生理機能検査
 - 4) 潰瘍・壊死所見
 - 5) 大切断・予定外小切断
 - 6) 死亡(下肢虚血関連、全死亡)
 - 7) 主要心血管イベント
 - 8) 機器性能

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 25 年 10 月 9 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒247-8533 神奈川県鎌倉市岡本 1370 番 1
	名称	医療法人 沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長 塩野 正喜 

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
維持透析療法中の慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生療法	腎免疫血管内科 副院長、腎臓病総合医療センター長、内科統括責任者 兼 検査部長 小林 修三

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		維持透析療法中の慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血CD34陽性細胞移植による下肢血管再生療法	
研究機関			
名称	医療法人 沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院		
所在地	〒247-8533 神奈川県鎌倉市岡本1370番1		
電話番号	0467-46-1717		
FAX番号	0467-45-0190		
研究機関の長			
役職	病院長		
氏名	塩野 正喜		
研究責任者			
所属	腎免疫血管内科		
役職	副院長、腎臓病総合医療センター長、内科統括責任者 兼 検査部長		
氏名	小林 修三		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 0467-46-1717 Fax: 0467-45-0190	
	E-mail	shuzo@shonankamakura.or.jp	
最終学歴	1986年浜松医科大学大学院博士課程卒業(医学博士)		
専攻科目	腎臓内科		
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			

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	本臨床研究の目的:維持透析療法を受けており、かつ既存の治療に抵抗性の慢性重症下肢虚血(閉塞性動脈硬化症)の患者を対象に、自家末梢血CD34陽性細胞移植による血管再生療法の安全性を検討する。また、副次的に臨床効果についても評価する。 本臨床研究の意義:治療抵抗性で下肢切断によりQOLを著しく低下させる維持透析療法中の慢性重症下肢虚血に対する治療法の安全性を確認する。本初期臨床試験に引き続き、将来、臨床的有用性の確立を目指した検証的試験を計画している。
臨床研究の対象疾患	
名称	維持透析中の慢性重症下肢虚血(閉塞性動脈硬化症)
選定理由	これまでの研究から、治療抵抗性で下肢切断によりQOLを著しく低下させる慢性重症下肢虚血に対する新たな治療法として、自家末梢血CD34陽性細胞移植の有用性が示唆されている。維持透析中で治療抵抗性の慢性重症下肢虚血患者では、救肢・救命がさらに困難であり、上記の細胞治療による安全性・臨床効果を検討する必要がある。
被験者等の選定基準	詳細については、別紙7「臨床研究実施計画書」を参照。 【選択規準】下記の選択規準を全て満たす患者を対象とする。 (1) 下肢血管造影にて浅大腿動脈、膝窩動脈、膝下動脈(前脛骨動脈、後脛骨動脈、腓骨動脈)のいずれかに閉塞あるいは有意狭窄(内径狭窄率70%以上)が確認された下肢虚血(閉塞性動脈硬化症)患者 (2) 維持透析療法を受けている患者 (3) 発症時期が同意取得日より3ヶ月以上前の慢性下肢虚血患者 (4) Rutherford分類4群または5群に属する患者 (5) 血管形成術、バイパス手術の適応がない(狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在し、血管形成術やバイパス術が不適切)患者、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらず上記(4)に該当する患者 (6) 同意取得時年齢が20歳以上80歳以下の患者 (7) 本人から文書同意が得られた患者 【除外規準】下記の除外規準に1つでも当てはまる患者は対象としない。 (1) Rutherford分類6群に属する患者 (2) Buerger病の患者 (3) 腹膜透析療法を受けている患者 (4) 移植予定肢に対するバイパス術、血管形成術、他の外科的治療、もしくはLDLアフェレシスから1ヶ月以上経過していない患者 (5) 心エコー図で左室駆出率が25%未満の高度心機能低下を認める患者 (6) G-CSF製剤、アフェレシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者 (7) 磁気細胞分離機器に付随する試薬(鉄デキストランコロイド含有マウス抗ヒトCD34抗体)の成分であるマウス由来タンパクに対する過敏症、副作用の既往を有する患者 (8) 悪性腫瘍を合併する患者または過去5年以内に悪性腫瘍の既往を有する患者 (9) 糖尿病性増殖性網膜症(新福田分類BⅡからBV)を合併する患者 (10) 不安定狭心症、心筋梗塞、脳梗塞発症後3ヶ月未満の患者 (11) 白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、鎌状赤血球症を合併する患者 (12) 自己免疫疾患を合併する患者 (13) 肝硬変の患者

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	(14) 間質性肺炎の合併または既往のある患者 (15) 脳外科専門医が治療を要すると判断した脳動脈瘤を合併する患者 (16) 白血球3,000 /μL未満または15,000 /μLを超える患者※ (17) 血小板10万/μL未満の患者※ (18) ヘモグロビン8 g/dL未満の患者※ (19) AST(GOT)またはALT(GPT)が100 IU/L以上の患者※ (20) アルブミン2 g/dL未満の患者※ (21) 腹部CT検査で脾腫を指摘された患者 (22) 本臨床試験の対象疾患以外(脊椎管狭窄症、関節疾患、血管炎など)による下肢安静時疼痛、潰瘍・壊死を有する患者 (23) 骨髓炎・骨壊死、潰瘍・壊死による骨・腱の露出、あるいは敗血症の合併により、血管再生治療の成否に関わらず、下肢大切断が避けられない患者 (24) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者、治療終了時まで妊娠を計画している女性患者 (25) 他の治験または臨床試験に参加している患者 (26) その他、研究責任者または研究者が本臨床試験の対象として医学的根拠に基づき不適当と判断した患者 ※ 臨床検査値は透析前のデータを用いて評価する。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	G-CSF動員自家末梢血CD34陽性細胞
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	【G-CSF投与】 1日1回、5 μg/kgの用量で5日間皮下注射する。投与期間中、白血球数が75,000/μL以上に増多した場合は、投与を中止し、同日にアフエレススを行う。75,000/μL以上にならなかった場合は、投与5日目にアフエレススを行う。 【アフエレスス】 血液成分分離装置を用いてアフエレススを行い、末梢血単核球を採取する。 【CD34陽性細胞の分離】 末梢血単核球採取翌日に、磁気細胞分離システムを用いて末梢血幹細胞(単核球)中のCD34陽性細胞を分離する。CD34陽性細胞分離から患者投与(移植)までの時間は8時間以内とする。 【移植】 全身麻酔、伝達麻酔または表面麻酔下で、虚血下肢へ細胞懸濁液を筋肉内注射する。疼痛管理、全身管理は麻酔科専門医が行う。
調製(加工)行程	有・ ☒ 無
非自己由来材料使用	有・ ☒ 無 動物種()
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	使用する医薬品(G-CSF製剤等)は、薬事承認に基づく用法用量である。さらに、使用する医療機器(血液成分分離装置)も薬事承認済みであり、従来と同じ用途(末梢血幹細胞採取)で使用される。また、使用するCD34陽性細胞分離機器は薬事承認ではあるが、滅菌された閉鎖回路を用いた清潔操作であり、コンタミネーションの可能性が極めて低い。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施が可能であると判断した理由	基礎研究において下肢虚血モデルに対するヒト末梢血CD34陽性細胞移植の有用性が報告されている。臨床研究においても、慢性重症下肢虚血に対するG-CSF動員CD34陽性細胞の安全性と有効性は国内外から報告されている。さらに当院ではG-CSF動員自家末梢血単核球の慢性重症下肢虚血患者への移植に関し、10症例の臨床研究を重篤な有害事象の発現もなく安全に行えた実績を有している。CD34陽性細胞の磁気分離については、既に24例の経験を有する先端医療センター病院の分離担当者が技術指導を行う。
臨床研究の実施計画	維持透析療法を受けており、既存の治療に抵抗性を示す慢性重症下肢虚血（閉塞性動脈硬化症）の患者を対象に、自家末梢血CD34陽性細胞移植による血管再生療法の安全性・臨床効果を検討する。 目標症例数は解析対象例として10例とし、臨床試験参加期間は登録から細胞移植後52週とする。試験予定期間はヒト幹指針承認後から3年間（うち、登録期間はヒト幹指針承認後から2年間）。
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	研究責任者または研究者は、患者が臨床試験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、臨床試験への参加について自由意思による同意を本人から文書として得る。 文書による同意を得る際には、説明を行った研究責任者または研究者、並びに患者が説明文書の内容を十分理解した上で、同意書に各自日付を記入し、記名捺印または署名する。 研究責任者または研究者は、記名捺印または署名した同意書の写しを説明文書と共に被験者に交付し、同意書原本はカルテとともに当該医療機関で保存する。 研究責任者または研究者は、臨床試験への参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合、当該情報を直ちに被験者に伝え、被験者が臨床試験に継続して参加するか否かについての意思を確認し、被験者に伝えられた内容と伝えられた旨を記録する。 研究責任者は、同意説明文書を改訂する必要がある情報を入手した場合、速やかに当該情報に基づき同意説明文書を改訂する。改訂した同意説明文書を実施医療機関の長を経由して施設内倫理委員会の承認を得る。 既に参加している被験者にも、改めて改訂された同意説明文書を用いて再度説明を行い、臨床試験への参加の継続について被験者から自由意思による同意を文書により取得する。 臨床試験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、その旨をカルテに記載する。作成が可能な場合に限り同意撤回書を作成する。被験者は、同意撤回日及び記名捺印又は署名し、研究責任者または研究者は確認日および記名捺印又は署名する。研究責任者または研究者は、記名捺印又は署名した同意撤回書の写しを被験者に交付し、同意撤回書原本はカルテとともに当該医療機関で保存する。 なお、本人の希望がない限り、原則として同意撤回前までのデータは解析に使用する。
説明事項	同意説明文書には以下項目に係る内容が含まれる。 1. 臨床試験について 2. 本臨床試験の必要性 3. 本臨床試験の目的 4. 本臨床試験の方法 5. 臨床試験のスケジュール 6. 試験への予定参加人数 7. 予想される効果と不利益 8. 下肢虚血に対する他の治療法 9. 個人情報の保護 10. 臨床試験の費用 11. 健康被害が発生した場合 12. 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	13. 臨床試験の中止について 14. 同意の撤回について 15. 臨床試験期間中あなたに守って頂きたい事項 16. 試験結果の取り扱い 17. 問い合わせ先
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	該当せず
代諾者の選定方針	該当せず
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	1. 研究責任者の責務 研究責任者は重大な事態に該当する事象又は情報について、医療機関の長に対して速やかに報告しなければならない。 また、医療機関の長の指示を受ける前に、必要に応じ、本臨床試験の中止その他の暫定的な措置を講じることができる。 2. 医療機関の長の責務 (1) 研究責任者から重大な事態が報告された場合には、速やかに、重大な事態が発生したこと及びその内容を厚生労働大臣に報告すること。 (2) 原因の分析を含む対処方針につき、速やかに倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し中止その他の必要な措置を講じるよう指示を与えた上で、厚生労働大臣に、倫理委員会の意見、原因の分析結果及び研究責任者に指示した措置を報告すること。なお、必要に応じ、倫理審査委員会等の意見を聴く前に、医療機関の長は、研究責任者に対し、中止その他の暫定的な措置を講じるよう、指示することができる。 (3) 他の医療機関と共同で本臨床試験を実施している場合、研究責任者に対し、2)に掲げる必要な措置を講ずるよう指示した上で、当該他の実施医療機関の長に対して、重大な事態及び講じられた措置等について周知すること。 (4) (2)の中止その他の必要な措置が講じられた後、その結果を厚生労働大臣に報告すること。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	本臨床試験終了後3年間、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する。
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	本臨床試験の自家末梢血CD34陽性細胞移植治療実施に起因して有害事象が発生し被験者に健康被害が生じた時は、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実施医療機関、研究責任者が対応する。提供される治療等については実施医療機関の研究費で支払う。また、補償の対象となる死亡・後遺障害に対しては契約している臨床研究保険の規定に従い補償金を支払う。但し、その他の被験者への金銭での補償は行わない。 本項に示した健康被害であっても、①本臨床試験との関連性を否定された場合、②被験者の故意もしくは重大過失により生じた場合、または③効能不発揮(細胞移植が効かなかった)の場合には補償は行わない。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	被験者毎に被験者識別コードを付し、個人の特定を不能とする。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

その他	研究責任者及び研究者等は、症例登録票及び症例報告書等を当該医療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。実施医療機関外の者が、被験者を特定できる情報(氏名・住所・電話番号等)は記載しない。 データセンターは、被験者識別コード又は登録番号を用いて被験者の特定を行い、医療機関へ照会する。 研究責任者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮して行う。
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 本臨床試験の治療期におけるCD34陽性細胞分離用キット、薬剤費、アフエシス・細胞移植時の医療材料費、ならびに入院に係る費用は、実施医療機関の研究費から拠出する。治療期以外の時期における医療費は、健康保険および特定疾患医療給付を適用する。 ②既の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 科学的新規性は乏しいが、維持透析中の慢性重症下肢虚血患者のみを対象とした臨床研究としては初の試みである。

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
- ☒ 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: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)
- ☒ その他(資料内容:試験実施計画書)
- ☒ その他(資料内容:自家末梢血CD34陽性細胞の採取と移植の標準作業手順書)

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

1. この臨床試験の目的について

この臨床試験の主な目的は、維持透析療法を受けている慢性重症下肢虚血（閉塞性動脈硬化症）の患者さんに対して、自身の血液から採りだした血管内皮前駆細胞（CD34 陽性細胞）を移植し、新しい血管を作りだす（これを血管再生と呼んでいます）治療の安全性を確認することです。同時に安静時の下肢の痛みや下肢の潰瘍・壊死が改善するかどうかなど、治療の有効性についても副次的に検討します。

2. 慢性重症下肢虚血について

慢性重症下肢虚血とは、足に血液を供給している血管が狭くなったり詰まったりして血液の流れが滞ることにより起こる、下肢の痛み、皮膚の潰瘍・壊死などの症状を伴う慢性的な疾患です。なかでも現行の治療に抵抗性の患者さんでは下肢切断術を余儀なくされ、著しい生活の質（Quality of Life : QOL）の低下を強いられます。

3. これまでの治療法

いままで下肢虚血の患者さんに対して、以下に挙げたような治療が行われてきました。

- ① 内科的な薬物治療：血管拡張薬や抗血小板薬（血栓をできにくくする薬）
- ② 血管形成術：バルーンによる拡張術（風船で血管をひろげる）やステント留置術（血管の狭くなったり、閉塞している部分に金属でできた筒状のものを留置する）
- ③ 外科的なバイパス手術：動脈・静脈グラフトを用いた手術（狭くなったり、閉塞している血管に別の血管（グラフトと呼ばれています）をつなげ、血流を改善させる手術）

しかし、上記①の治療法は、症状の軽い患者さんには有効ですが、重症の患者さんにはあまり良い効果が期待できません。また、②、③の治療に抵抗性の患者さんには確立された治療がありません。

4. 自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による血管再生治療法

CD34 陽性細胞は、骨髓や血液中に存在する未分化な細胞で、血管の閉塞した臓器や組織に注入されると血管を形成する細胞になる能力があると考えられています。これまでに、ヒトの CD34 陽性細胞を血管の閉塞したマウスの下肢に移植することによって、新しい血管がつくりだされ、血流が改善することが示されています。さらに、自分の血液から採りだした CD34 陽性細胞の移植により下肢の血流が悪い患者さんに対する症状の改善や下肢の血流の改善を得られたことが報告されています。

5. 適格基準

この臨床試験の対象となる方は、以下の 1～7 の全てにあてはまる方です。

選択基準

1. 下肢動脈造影にて閉塞あるいは有意狭窄（内径狭窄率 70%以上）部位が確認された下肢虚血（閉塞性動脈硬化症）の方
2. 維持透析療法を受けている方
3. 慢性下肢虚血の発症時期が同意取得日より 3 ヶ月以上前の方
4. 下肢虚血のため安静時に下肢の痛みを自覚する方、または、下肢に軽度の（中足骨を超えない範囲にとどまる）潰瘍・壊死を有する方
5. 血管形成術、バイパス手術の適応が無い（狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在し、血管形成術やバイパス術が不適切の）方、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらず上記 4. に該当する重症の方
6. 同意された時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下の方

7. この臨床試験の参加に患者様ご本人が文書で同意いただける方

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。

除外基準

1. 下肢の潰瘍・壊死が中足骨をこえて広がっている方
2. バージャー病の方
3. 腹膜透析療法を受けている方
4. 今回の臨床試験の対象となる下肢へバイパス術、血管形成術、他の外科的治療、もしくは LDL アフェレシスを実施してから1ヵ月以上経過していない方
5. 高度な心臓機能の低下がみられる方
6. この臨床試験で使用するお薬や試薬の成分などに重篤な過敏症、副作用の既往のある方
7. 悪性腫瘍のある方または5年以内に悪性腫瘍の既往のある方
8. 糖尿病性増殖性網膜症（新福田分類BⅡからBV）の方
9. 不安定狭心症、心筋梗塞、脳梗塞発症後3ヵ月未満の方
10. 白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、鎌状赤血球症のある方
11. 自己免疫疾患のある方
12. 肝硬変のある方
13. 間質性肺炎の合併または既往のある方
14. 治療が必要な脳動脈瘤のある方
15. 透析実施前の採血で白血球 3,000 / μ L 未満または 15,000 / μ L を超える方
16. 透析実施前の採血で血小板 10 万/ μ L 未満の方
17. 透析実施前の採血でヘモグロビン 8 g/dL 未満の方
18. 透析実施前の採血で AST(GOT)または ALT(GPT)が 100 IU/L 以上の方
19. 透析実施前の採血でアルブミンが 2 g/dL 未満の方
20. 腹部 CT 検査で脾腫が確認された方
21. 脊椎管狭窄症、関節疾患、血管炎などによる下肢安静時疼痛、潰瘍・壊死のある方
22. 骨髄炎・骨壊死、潰瘍・壊死による骨・腱の露出、あるいは敗血症の合併により、血管再生治療の成否に関わらず、下肢大切断（足関節またはそれ以上の中枢側における切断）が避けられない方
23. 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある方、治療期終了時まで妊娠を計画している女性
24. 他の治験や臨床試験に参加している方
25. 試験責任医師または担当医師がこの臨床試験への参加が不適当と判断された方

6. 治療方法

(1) 血液から CD34 陽性細胞を採り出す処置

CD34 陽性細胞は、通常は骨髄中に多数あり、血液中にはごく少数しか存在していません。そこで、治療に必要な数の細胞を自己の血液の中から得るために、骨髄にある細胞を血液中に送り出す効果のあるお薬（顆粒球コロニー刺激因子製剤（G-CSF））を1日に体重1 kg 当たり 5 μ g の用量で、5日間皮下注射いたします。

次に、効率よく細胞を採り出すため、注射開始5日後に静脈から単核球を血液成分分離装置の使用により採り出します（この作業をアフェレシスといいます）。採り出す細胞の容積は約 100~200ml です。以上の細胞の採り出し方は、既に一般的な治療法として確立されています。

更に、アフェレシスで採り出した血液細胞には移植に用いる CD34 陽性細胞だけではなく、他の種類の細胞も含まれるため、磁気細胞分離装置の使用により、CD34 陽性細胞を分離します。使用する磁気細胞分離装置について、本邦では医療機器として未承認ですが、海外では多くの国（アジア・ヨーロッパ諸国など）で承認され実際に使用されています。

(2) 血流の悪い下肢へ細胞を注入する処置

以上のような方法で抽出された CD34 陽性細胞を血流の悪い下肢へ筋肉内注射で移植します。なお、移植の際には痛みを和らげるために麻酔（全身麻酔または腰椎麻酔）を行います。

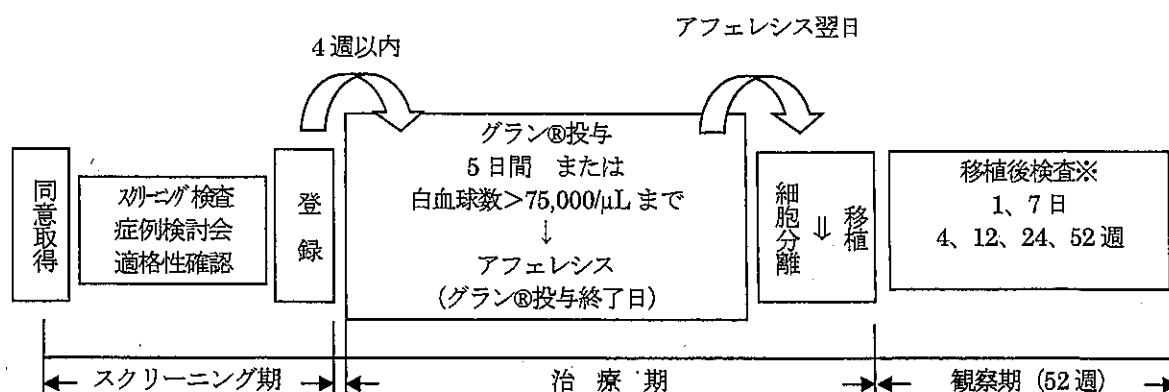
7. 臨床試験のスケジュール

はじめに、本臨床試験に参加する前に、医師により患者さんに対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し、本臨床試験の参加について自由意思による同意を文書により取得します。

そして、本臨床試験の対象者としての適格性を判断する検査を行い、適格と判断された場合には登録を行い、プロトコル治療を開始します。

登録から 4 週間以内に血液から CD34 陽性細胞を採り出す処置を開始し、続いて血流の悪い下肢へ細胞を注入する処置を行います。

さらに、移植後 1・7 日、4・12・24・52 週の時点で規定の検査を実施します。



8. 併用禁止薬・併用禁止療法

併用禁止薬・併用禁止療法

以下のお薬および治療は、この臨床試験の評価に影響しますので、試験期間中は使用や実施は致しません。

- ・ この治療以外の細胞移植治療
- ・ 血管を作り出す遺伝子治療やタンパク治療
- ・ 交感神経節ブロック
- ・ 下肢の血管形成術、バイパス手術
- ・ LDL アフェレシス
- ・ 他の臨床試験薬及び臨床試験機器

併用注意薬

以下のお薬は、試験参加中の使用が制限されます。

◆ 臨床試験参加時の使用量を変更しないもの

(ただし移植後に症状が改善していれば、減量・中止することはできます)

- ・ 抗血小板薬 (ただし細胞移植の際に、腰椎麻酔を行う場合は移植前後に休薬することがあ

ります)

- ・ ビタミンE 製剤
- ・ トラフェルミン製剤

◆ 使用期間が制限されるもの

(担当医師等があなたの状態に応じて減量または休薬することがあります)

- ・ ワルファリンカリウム

9. 安全性および有効性の評価

(1) 安全性の評価

本臨床試験期間内に発現した全ての有害事象(副作用や医療機器の不具合など)を評価します。

(2) 有効性の評価

下記の 1)~10)の項目について、移植前と移植後(4、12、24、52 週)の状態を評価します。

- 1) 下肢虚血重症度分類: Fontaine 分類および Rutherford 分類に基づいて、下肢虚血の重症度を判定します。
- 2) 下肢虚血性疼痛重症度: 下肢の痛みの強さをスコア化します。
- 3) 細胞移植肢における潰瘍サイズ
- 4) 下肢生理機能検査: 足関節上腕動脈血圧比、足趾上腕血圧比、皮膚灌流圧、経皮的酸素分圧、歩行可能距離など
- 5) 細胞移植肢の大切断・予定外小切断の発生率および各切断までの期間
- 6) 慢性重症下肢虚血に伴う死亡率および死亡までの期間
- 7) 全死亡率および死亡までの期間
- 8) 主要心血管事故(心筋梗塞、脳卒中など)回避生存率及び事故回避生存期間
- 9) 救肢生存率(細胞移植肢の大切断が回避されている状態での生存率)及び救肢生存期間
- 10) 機器性能
 - ① 自家 CD34 陽性細胞の純度、生存率および回収率
 - ② 自家 CD34 陽性細胞分離時における不具合発生の有無

10. 目標症例数と研究期間

目標症例数: 10 例

- (1) 研究期間: ヒト幹指針承認後から 3 年間
- (2) 症例登録期間: ヒト幹指針承認後から 2 年間
- (3) 症例ごとの研究期間: 登録~細胞移植後 52 週

説明文書・同意書

患者さまへ

い　じ　とうせきりょうほうちゅう　まんせいじゅうしょう　か　し　きょけつかんじや
”維持透析療法中の慢性重症下肢虚血患者を
対象とした

じ　か　まっしょうけつ　か　し　けっかんさいせいりょうほう
自家末梢血CD34陽性細胞移植による下肢血管再生療法“
についてのご説明

臨床試験に参加するかどうか決める前に、

この説明書をよくお読みください。

1. はじめに

この文書は、当院で実施している「維持透析療法中の慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生療法」という臨床試験について説明したものです。

担当医師からこの臨床試験の説明をお聞きになり、試験の内容を十分理解して頂いた上で、この臨床試験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。この臨床試験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なく、この臨床試験以外の最善の治療を受けることができます。

さらに、この臨床試験への参加に同意後、臨床試験開始後であっても、あなたが参加のとりやめを希望されれば、いつでも自由にとりやめることができます。とりやめた場合でも、あなたにはこの臨床試験以外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。

なお、この臨床試験の計画の内容は、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、試験に参加して下さ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、徳洲会グループ共同倫理委員会で検討され承認を受け、さらに厚生労働省の意見も聴いた上で、医療機関の長からの許可を得て実施されています。

もしあなたが希望されれば、他の患者さまの個人情報保護やこの臨床試験の独創性の確保に支障がない範囲内で、この臨床試験の計画や方法についての資料を入手されたり、ご覧になることができます。

2. 臨床試験について

私たち医師は、病気で苦しんでいる患者さまに最良の治療を提供する為に、様々な研究に取り組んでいます。ある疾患に新しい治療が使えるようになるまでには、その治療が対象疾患に効果があり安全であることを確かめるために、患者さまにご協力いただく必要があります。そのために、まず、動物を対象とした試験（非臨床試験）を行った後に、人を対象とした試験へと進んでいきます。こういった人に対する試験を臨床試験といい、参加することに同意した患者さまにのみ行われる研究的な治療のことです。

これらの試験を行うことにより、新しい治療の有効性および安全性が明らかになった場合には、将来あなたと同じ病気の方の治療に大きく役立つことになります。

今回ご説明する試験は、「維持透析療法中の慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生療法」という臨床試験です。

3. この臨床試験の必要性

3.1 患者さまの診断と病状について

あなたの病気は、慢性重症下肢虚血と診断されています。この病気は、下肢の痛み、皮膚の潰瘍・壊死などの症状を伴う慢性的な疾患です。

3.2 従来の治療法について

いままで下肢虚血の治療には、以下に挙げたような治療が行われてきました。

◇◆従来の治療法◆◇

- 1) 内科的な薬物治療：血管拡張薬や抗血小板薬（血栓をできにくくする薬）
- 2) 血管形成術：バルーンによる拡張術（風船で血管をひろげる）やステント留置術（血管の狭くなったり閉塞している部位に金属でできた筒状のものを留置する）
- 3) 外科的なバイパス手術：動脈・静脈グラフトを用いた手術（狭くなったり閉塞している血管に別の血管（グラフトと呼ばれています）をつなげ、血流を改善させる手術）

しかし、この治療法は、症状の軽い患者さまには有効ですが、あなたのように

な重症の患者さまの場合、1) の治療についてはあまり良い効果が期待できませんし、2)、3) の治療については実施することができません。

3.3 臨床試験の治療法について

そこで、この臨床試験では、以下に示したとおり患者さま自身の細胞を使って、血管を再生し、下肢虚血を治療します。

◆◆臨床試験で行う治療法◆◆

この臨床試験では、新しい治療法として、患者さま自身の血液中にある血管を作り出す細胞（自家末梢血 CD34 陽性細胞）を分離し、下肢に移植することで血管を再生する治療を行います。

CD34 陽性細胞移植による慢性重症下肢虚血の改善についてはいくつかの研究が行われており、動物での研究や実際の患者さまによる研究で、CD34 陽性細胞の移植により新たな血管が作られることにより下肢筋肉の壊死進行予防や下肢切断の予防に効果がある可能性が考えられています。

しかし、この治療を行った場合、細胞の採取の際に用いるお薬に対する副作用や、採取の操作（アフェレシス）による副作用など（6 予測される効果とリスク 参照）のような問題が起こる可能性もあります。

3.4 この臨床試験の目的

今回の臨床試験の主な目的は、維持透析療法を受けている慢性重症下肢虚血（閉塞性動脈硬化症）の患者さまに対する CD34 陽性細胞を移植の安全性を確認することです。同時に安静時の下肢の痛みや下肢の潰瘍・壊死が改善するかどうかなど、治療の有効性についても副次的に検討します。

4. この臨床試験の方法

4.1 対象となる患者さま

以下 1)~6) の全てにあてはまる方が対象となります。

- 1) 下肢動脈造影にて閉塞あるいは有意狭窄（内径狭窄率 70%以上）部位が

確認された下肢虚血（閉塞性動脈硬化症）の方

- 2) 維持透析療法を受けている方
- 3) 慢性下肢虚血の発症時期が同意取得日より3ヵ月以上前の方
- 4) 下肢虚血のため安静時に下肢の痛みを自覚する方、または、下肢に軽度の（中足骨をこえない範囲にとどまる）潰瘍・壊死を有する方
- 5) 血管形成術、バイパス手術の適応がない（狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在し、血管形成術やバイパス術が不適切）方、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらず上記4)に該当する重症の方
- 6) 同意されたときの年齢が20歳以上80歳以下の方
- 7) この臨床試験の参加に患者さまご本人が文書で同意いただける方

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。

- 1) 下肢の潰瘍・壊死が中足骨をこえて広がっている方
- 2) バージャー病の方
- 3) 腹膜透析療法を受けている方
- 4) 今回の臨床試験の対象となる下肢へバイパス術、血管形成術、他の外科的治療、もしくはLDLアフェレシスを実施してから1ヶ月以上経過していない方
- 5) 高度な心臓機能の低下がみられる方
- 6) この臨床試験で使用するお薬や試薬の成分などに重篤な過敏症、副作用の既往のある方
- 7) 悪性腫瘍のある方または5年以内に悪性腫瘍の既往のある方
- 8) 糖尿病性増殖性網膜症（新福田分類BⅡからBV）の方
- 9) 不安定狭心症、心筋梗塞、脳梗塞発症後3ヵ月未満の方
- 10) 白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、鎌状赤血球症のある方
- 11) 自己免疫疾患のある方
- 12) 肝硬変の方
- 13) 間質性肺炎の合併または既往のある方
- 14) 治療が必要な脳動脈瘤のある方
- 15) 透析実施前の採血で白血球3,000 / μ L未満または15,000 / μ Lを超える方
- 16) 透析実施前の採血で血小板10万/ μ L未満の方
- 17) 透析実施前の採血でヘモグロビン8 g/dL未満の方
- 18) 透析実施前の採血でAST(GOT)またはALT(GPT)が100 IU/L以上の方
- 19) 透析実施前の採血でアルブミンが2 g/dL未満の方
- 20) 腹部CT検査で脾腫が確認された方
- 21) 脊椎管狭窄症、関節疾患、血管炎などによる下肢安静時疼痛、潰瘍・壊

死のある方

- 22) 骨髓炎・骨壊死、潰瘍・壊死による骨・腱の露出、あるいは敗血症^{はいけつしやう}の合併により、血管再生治療の成否に関わらず、下肢大切断（足関節またはそれ以上の中枢側における切断）が避けられない方
- 23) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある方、治療期終了時まで妊娠を計画している女性
- 24) 他の治験や臨床試験に参加している方
- 25) 試験責任医師または担当医師にこの臨床試験への参加が不適当と判断された方

4.2 臨床試験のスケジュール

はじめに、あなたにこの臨床試験に参加していただくことが適切かどうかを判断するための検査を行います。参加できると判断した場合には、この試験に参加登録し、登録日から4週間以内に治療を開始します。

予定参加期間は、治療期間（約1週間）と、治療の経過を観察する期間（1年）となります。治療開始から移植後1週間までは入院となりますが、その他は外来で受診していただくことになります。

診察・検査のスケジュールは、以下のとおりです。

◆スクリーニング期（登録前）

臨床試験の参加に同意いただいた後、この臨床試験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。

同意いただく前に同じ検査を実施していた場合は、その結果を臨床試験のデータとして利用させていただく場合があります。

登録前 16 週以内：下肢血管造影検査、尿細胞診（自尿が保たれている方のみ）、便検査、内視鏡検査（便検査で陽性と判定された方のみ）、頭部 MRI・MRA（MRI・MRA の実施が適切ではないと担当医師等が判断した場合には、CT や血管造影など他の検査で代用します）、胸腹部 CT、悪性腫瘍検索※、眼底検査、心エコー

※悪性腫瘍検索では、以下の検査を実施します。

CT 検査（胸部、腹部）、頭部 MRI・MRA 検査（MRI・MRA の実施が適切ではないと担当医師等が判断した場合には、CT や血管造影など他の検査で代用します）、尿細胞診（自尿が保たれている方のみ）、便中ヒトヘモグロビン検査、大腸内視鏡検査（便検査で陽性と判定された方のみ）、血清 PSA（男性のみ）、子宮頸管パピニコロー検査（女性のみ）、乳房診察・

マンモグラフィ（女性のみ）

登録前 4 週以内：身体所見、下肢生理機能検査、血液検査、心電図

登録前 2 週以内：下肢虚血による痛みの評価、下肢潰瘍・壊死所見

◆治療期

①G-CSF 製剤の投与

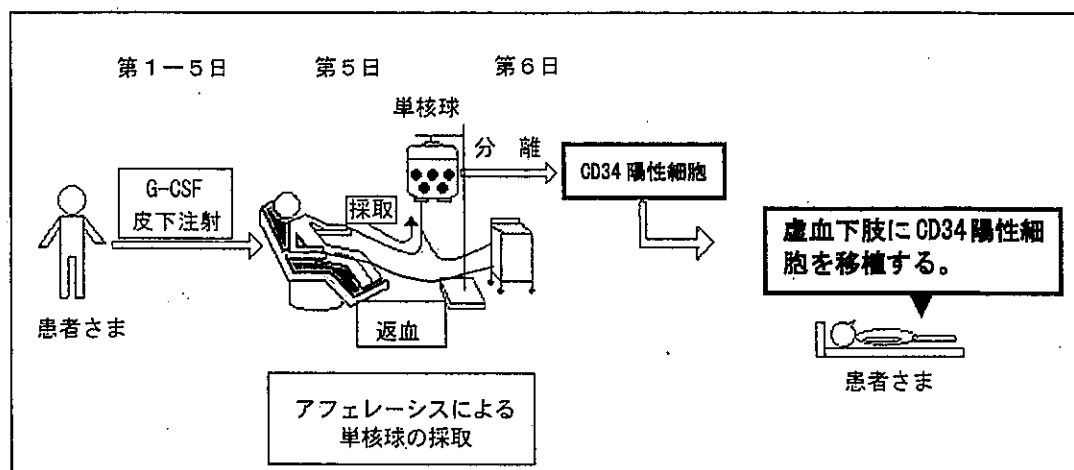
CD34 陽性細胞を血液中に運ぶために 1 日 1 回 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の G-CSF 製剤を最大 5 日間皮下注射します。

②アフェレシスおよび細胞分離

血液中から移植に必要な成分のみを血液成分分離装置で採り出します（アフェレシス）。採り出す細胞の容積は約 100～200ml です。その後、磁気細胞分離装置を用いて CD34 陽性細胞を採り出します。

③移植

採り出した CD34 陽性細胞を、患者さまの下肢へ筋肉内注射で移植します。なお、移植の際には痛みを和らげるために麻酔（全身麻酔または腰椎麻酔）を行います。



◆観察期

以下の表のスケジュールに従って、細胞移植後 1、7 日、4、12、24、52 週時点で移植の効果、副作用がないかどうか診察・検査を行います。各時点で実施される観察・検査項目について、「○」で示しました。

なお、試験終了後 3 年間は引き続き定期的に安全性にかかる検査を実施していただき、その検査結果を臨床試験のデータとして利用させていただく場合があります。

表: 主な検査のスケジュール

検査時期 検査項目	スクリーニング期			治療期		観察期			中止時*4
	登録前 16週以内	登録前 4週以内	登録前 2週以内	G-CSF 投与時	細胞 移植時	移植後 1,7日	移植後 4週	移植後 12,24,52週	
被験者背景	○*6								
下肢血管造影検査	○								
尿細胞診 *1	○								
便検査	○								
下部または上部内視鏡検査*2	○								
頭部 MRI-MRA *3	○								
胸部 CT・腹部 CT	○								
悪性腫瘍検索*5	○								
眼底検査	○						○	○ (1年のみ)	○ (1年のみ)
心エコー	○*6								
腹部エコー				○ (3又は4日目のみ)					
下肢生理機能検査		○					○	○	○
尿検査		○							
血液検査		○		○	○	○	○	○	○
感染症検査		○							
心電図		○*6							
下肢虚血性疼痛の評価			○				○	○	○
潰瘍所見			○				○	○	○

- * 1：自尿が保たれている方のみ実施
- * 2：便検査（便中ヒトヘモグロビン）陽性の場合に実施
- * 3：MRI・MRAの実施が適当ではないと担当医師等が判断した場合には、CTや血管造影など他の検査で代用
- * 4：治療期に入っていた場合には中止時点で安全性・有効性に関する検査を実施
- * 5：以下の検査を実施します。
CT検査（胸部、腹部）、頭部MRI・MRA検査（MRI・MRAの実施が禁忌あるいは不適格な症例ではCT等での代用を許容する）、尿細胞診、便中ヒトヘモグロビン検査、大腸内視鏡検査（便中ヒトヘモグロビン陽性時のみ）、血清PSA（男性のみ）、子宮頸管パパニコロー検査（女性のみ）、乳房診察・マンモグラフィ（女性のみ）
- * 6：心電図、心エコー、病歴等で冠動脈疾患の存在が疑われた場合には、心筋シンチ・冠動脈CT・冠動脈造影等による精査を行います。

以上は試験に参加する場合、必ず実施する診察・検査のスケジュールです。あなたの病状に応じてそれ以外の診療行為が行われる場合があります。

また、試験終了後も患者さまの状態を確認するために定期的に診察を行います。

4.3 併用禁止薬・併用禁止療法

併用禁止薬・併用禁止療法

以下のお薬および治療は、この臨床試験の評価に影響しますので、試験期間中は使用や実施はしません。

- ・この治療以外の細胞移植治療
- ・血管を作り出す遺伝子治療やタンパク治療
- ・交感神経節ブロック
- ・下肢の血管形成術、バイパス手術
- ・LDLアフェレシス
- ・他の臨床試験薬及び臨床試験機器

併用注意薬

以下のお薬は、試験参加中の使用が制限されます。

◆臨床試験参加時の使用量を変更しないもの

（ただし移植後に症状が改善していれば、減量・中止することはできます）

- ・抗血小板薬（ただし細胞移植の際に、腰椎麻酔を行う場合は移植前後に休薬することがあります）
- ・ビタミンE製剤
- ・トラフェルミン製剤

◆使用期間が制限されるもの

(担当医師等があなたの状態に応じて減量または休薬することがあります)

・ワルファリンカリウム

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。これらは試験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、この臨床試験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、上記記載にかかわらず、使用するお薬や治療は制限されません。

5. 試験の予定参加人数

今回の臨床試験は医療法人沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院 1 施設で実施し、10 人の患者さまに参加して頂く予定です。

6. 予想される効果とリスク

6.1 予想される効果

慢性重症下肢虚血の患者さまに対する CD34 陽性細胞移植の効果については、いくつかの臨床研究が行われており、下肢の潰瘍・壊死の縮小や下肢切断の予防に効果がある可能性が報告されています。維持透析療法を受けている重症下肢虚血患者さまに対しても CD34 陽性細胞の移植により、新しい血管が作られ、下肢の痛み、潰瘍、壊死を改善することが期待できる可能性があります。

6.2 予想されるリスク

◆予想される副作用

1) G-CSF 製剤による副作用

<重大な副作用>

ショック (頻度不明)、間質性肺炎^① (頻度不明)、急性呼吸窮迫症候群^② (頻度不明)、芽球の増加 (頻度不明)、脾臓破裂 (頻度不明)

<その他の副作用>

皮膚：5%以上または頻度不明：好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮

膚障害 (Sweet 症候群など) ③

1%未満：発疹、発赤

筋・骨格：1~5%未満：骨痛、腰痛 1%未満：胸痛、関節痛

消化器：1%未満：悪心・嘔吐

肝臓：1~5%未満：ALT (GPT) 上昇 1%未満：肝機能異常、AST (GOT) 上昇

血液：5%以上または頻度不明：血小板減少

その他：5%以上または頻度不明：LDH 上昇、脾腫、浮腫 1~5%未満：
発熱、Al-P 上昇 1%未満：頭痛、倦怠感、動悸、尿酸上昇、血
清クレアチニン上昇、CRP 上昇

① 間質性肺炎：肺の間質という部分に炎症が起こり、から咳、息切れ、発熱などの症
状があらわれます。

② 急性呼吸窮迫症候群：さまざまな原因で起こる急性の肺の損傷です。呼吸困難や低
酸素症などの症状がみられます。

③ 好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害 (Sweet 症候群など)：赤くなつた
り、痛みやかゆみや熱感を伴う皮膚症状の一種。

2) アフェレシスによる副作用

アフェレシスによって起こる可能性のある副作用は以下の通りです。

全身倦怠感 (30%前後)、血小板減少 (50%以上)、四肢のしびれ (抗凝固
剤として用いる A C D 液によるクエン酸中毒)、嘔吐血管迷走神経反射^④、脱
水

④ 嘔吐血管迷走神経反射：採血や注射などに対する不安や恐怖感などから、めまいや
吐き気、嘔吐などの症状をおこします。

3) CD34 陽性細胞移植による副作用

自家 CD34 陽性細胞移植にともなう副作用は報告されていません。しかしな
がら、可能性のあるリスクとして、以下のことが挙げられます。

●移植時の全身麻酔によるリスク

下肢の筋肉内に細胞を移植するとき、全身麻酔を行う場合に起こる可
能性のある副作用は以下の通りです。

喉の痛み、声がれ、はきけ、頭痛、重要な臓器の障害 (脳、心臓、肺、
肝臓、腎臓など)、お薬に対する異常な反応 (アレルギー、悪性高熱症
など)、歯が抜ける、歯が折れる、神経障害 (しびれ、まひ)

●CD34 陽性細胞分離時に使用する薬剤によるリスク

CD34 陽性細胞を分離する際にヒトとは異なった種類の動物 (マウス) の
タンパクで作成された抗体を用いる必要があり、ごく微量の異種タンパク
が CD34 陽性細胞とともに患者さまの体内に入り、体内で異種タンパクに
対する抗体が作られる可能性があります。異種タンパクの抗体が作られた

場合、アレルギー反応、アナフィラキシー症状^⑤が起こる可能性があり、また、将来、同様の異種タンパクを用いた治療に制限が生じる可能性があります。

- ⑤ アナフィラキシー症状：医薬品などに対する急性の過敏反応によりじんま疹などの皮膚症状や、腹痛や嘔吐などの消化器症状、息苦しさなどの呼吸器症状を呈します。また、突然、蒼白、意識の混濁などのショック症状があらわれることがあります。

●細胞分離中に CD34 陽性細胞へ細菌・ウイルスなどが感染し、感染した細胞が患者さまの下肢へ移植されるリスク

CD34 陽性細胞は無菌的に清潔な環境で分離されますが、その分離中に、細菌（梅毒、結核など）、ウイルス（B 型肝炎、C 型肝炎、エイズ（HIV）など）、マイコプラズマなどが細胞に感染するリスクを完全に否定することはできません。患者さまの安全を確認するため、分離時に得られる CD34 陰性細胞を使って、これらの感染の有無を検査します（検査の結果は細胞移植後に判明します）。検査により感染が確認され、患者さまから同意が得られた場合には、専門医が適切な治療や経過観察を行います（例 1：B 型肝炎ウイルス感染の場合、HB グロブリンの接種、例 2：HIV ウイルス感染の場合、抗 HIV 薬の予防投与の検討、例 3：細菌感染の場合、適切な抗生物質の投与、など）。

7. 下肢虚血に対する他の治療

下肢虚血のほかの治療法としては、血管形成術・バイパス手術や末梢血管改善薬による治療等があります（「3.2 従来の治療法について」をご参照下さい）。

今回の臨床試験では、CD34 陽性細胞移植による治療のほか、この試験に参加される前に受けられているお薬による治療は継続して受けることができます。

8. 個人情報の保護

医師・看護師・薬剤師を含む全ての病院スタッフには、通常の診療において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。病院スタッフには、この臨床試験において知った情報についても同様の守秘義務が課せられます。

また、この臨床試験で得られた情報（検査データ、検査画像を含む）を取りまとめるために、当院以外の機関にあなたの情報を提供します。

役割	施設・所在地
データ管理、統計解析	公益財団法人先端医療振興財団 臨床研究情報センター

〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町1丁目5-4

情報提供する際、あなたを特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しませんし、個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で提供します。取りまとめられた情報を医学雑誌などに発表する場合も、個人が特定できないように配慮されます。

症例報告書などのデータは、この臨床試験の最終試験報告書の作成後、10年間保存します。また、移植後の患者さまに起こる副作用などの原因を調査するために、採取した細胞の一部を5年間凍結保存します。データや細胞は、第三者が閲覧したり、遺伝子検査等、研究に関連のない検査に用いないよう、試験責任医師（研究責任者）が厳重に管理します。

このように個人情報厳重に管理されていますので、この臨床試験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。

この同意書に署名されますと、当院以外の機関への情報提供および結果の公表について同意して頂いたことになります。

9. 臨床試験の費用

この臨床試験の治療期における費用（CD34 陽性細胞分離用キット、薬剤費、アフエシス・細胞移植時の医療材料費、ならびに入院に係る費用）は、医療法人沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院の研究費により行われます。治療期以外の時期における医療費には、健康保険および特定疾患医療給付が適用されます。

なお、この臨床試験の試験責任医師、担当医師および協力者は、ミルテニ・バイオテック社との雇用関係や血縁関係などの個人的関係がなく、ミルテニ・バイオテック社から金銭の供与を受けることもありません。この研究に関連して、ミルテニ・バイオテック社との利害関係はないため、利害の衝突によって研究の透明性や信頼性が損なわれるような状況は生じません。

10. 健康被害が発生した場合

この臨床試験は、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、臨床試験の期間中あるいは終了時に、あなた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。

健康被害に対する具体的な対応はつぎの通りです。

- 健康被害に対する治療その他必要な措置を講じます。
- 治療に要した医療費の個人負担分は、医療法人沖縄徳洲会湘南鎌倉総合病院の研究費により負担します。
- 補償の対象となる死亡・後遺障害に対しては契約している保険の規定に従い、補償金を支払います。

但し、その他の健康被害に関しては金銭での補償は行われません。

なお、以下の場合には補償の対象とはなりません。

- 健康被害が臨床試験と無関係なことがわかった場合
- 健康被害が患者さまの故意や過失によるものだった場合
- 細胞移植に効果がなかった場合

11. 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達

臨床試験の参加期間中に、あなたの試験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、試験参加を継続するかどうかについてお考えいただき、とりやめることもできます。

12. 試験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試験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、患者さま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。

【患者さま個人の状態に関する中止理由】

- ◆ 重大な副作用が発生した等により、臨床試験の継続が難しい場合
- ◆ 臨床試験開始後、患者さま自身から中止の申し入れがあった場合
- ◆ お亡くなりになった場合
- ◆ 臨床試験開始後、対象となる患者さまの規準を満たしていないことが判明した場合
- ◆ 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
- ◆ 機器の不具合や患者さまの症状の悪化、採取した細胞が移植に適さないなどの理由で、移植が行えなかった場合
- ◆ その他、試験責任医師または担当医師が治療継続不能と判断した場合

【試験全体に関する中止理由】

- ◆ 試験治療の安全性や効果に問題があると判定された場合

- ◆ 試験の途中で継続の意義がなくなったと判断された場合
- ◆ 病院長や厚生労働大臣から研究中止の指示があった場合

また、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（同意を撤回された場合を除く）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。

13. 同意の撤回について

いったんこの臨床試験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、不利な扱いを受けたりすることはありません。

14. 試験期間中あなたに守っていただきたい事項

この臨床試験に参加することに同意された場合は、試験期間中、次の事項を守って下さい。

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 試験期間中、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。
- 4) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある方は、この臨床試験に参加できません。また、この臨床試験に参加されている女性は、参加期間中は妊娠しないように注意して下さい。
- 5) 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。

なお、上記の内容を守って頂けない場合は、担当医師から試験治療の中止をお願いする場合があります。

15. 試験結果の取り扱い

この臨床試験の結果は、2017年頃に公表される予定です。個々の患者さま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。

この臨床試験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。ですから、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。この臨床試験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、この臨床試験に参加した医療機関または担当医師に帰属します。

16. 問い合わせ先

この臨床試験について、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。

担当診療科	医療法人沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院 腎免疫血管内科 住所：〒247-8533 神奈川県鎌倉市岡本 1370 番 1 電話：0467-46-1717
試験責任医師	医師名：小林 修三
担当医師	医師名：大竹 剛靖・守矢 英和 連絡先：湘南鎌倉総合病院 電話：0467-46-1717
相談窓口	連絡先：湘南鎌倉総合病院 腎免疫血管内科 電話：0467-46-1717
夜間休日 緊急連絡先	連絡先：湘南鎌倉総合病院 電話：0467-46-1717

同意書

診療科用

医療法人沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院 病院長 殿

臨床試験参加の同意書①（採取用）

—対象となる全ての患者さま

臨床試験課題名：

維持透析療法中の慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生療法

- | | |
|---------------------------------------|---|
| ☐ はじめに | ☐ 臨床試験の費用 |
| ☐ 臨床試験について | ☐ 健康被害が発生した場合 |
| ☐ この臨床試験の必要性 | ☐ 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| ☐ この臨床試験の方法 | ☐ 試験治療の中止について |
| ☐ 試験への予定参加人数 | ☐ 同意の撤回について |
| ☐ 予想される効果とリスク | ☐ 試験期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| ☐ 下肢虚血に対する他の治療 | ☐ 試験結果の取り扱い |
| ☐ 個人情報の保護 | ☐ 問い合わせ先 |

私は上記項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床試験の内容を理解し、臨床試験に参加し、血液中の単核球を採取することに同意します。

但し、試験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。

同意日：____年____月____日 本人署名：_____

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

患者さま用

医療法人沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院 病院長 殿

臨床試験参加の同意書①（採取用）

—対象となる全ての患者さま

臨床試験課題名：

維持透析療法中の慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生療法

- | | |
|---------------------------------------|---|
| ☐ はじめに | ☐ 臨床試験の費用 |
| ☐ 臨床試験について | ☐ 健康被害が発生した場合 |
| ☐ この臨床試験の必要性 | ☐ 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| ☐ この臨床試験の方法 | ☐ 試験治療の中止について |
| ☐ 試験への予定参加人数 | ☐ 同意の撤回について |
| ☐ 予想される効果とリスク | ☐ 試験期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| ☐ 下肢虚血に対する他の治療 | ☐ 試験結果の取り扱い |
| ☐ 個人情報の保護 | ☐ 問い合わせ先 |

私は上記項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床試験の内容を理解し、臨床試験に参加し、血液中の単核球を採取することに同意します。

但し、試験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。

同意日：____年____月____日 本人署名：_____

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

診療科用

医療法人沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院 病院長 殿

臨床試験参加の同意書②（移植用）

—対象となる全ての患者さま

臨床試験課題名：

維持透析療法中の慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生療法

- | | |
|---------------------------------------|---|
| ☐ はじめに | ☐ 臨床試験の費用 |
| ☐ 臨床試験について | ☐ 健康被害が発生した場合 |
| ☐ この臨床試験の必要性 | ☐ 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| ☐ この臨床試験の方法 | ☐ 試験治療の中止について |
| ☐ 試験への予定参加人数 | ☐ 同意の撤回について |
| ☐ 予想される効果とリスク | ☐ 試験期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| ☐ 下肢虚血に対する他の治療 | ☐ 試験結果の取り扱い |
| ☐ 個人情報の保護 | ☐ 問い合わせ先 |

私は上記項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床試験の内容を理解し、臨床試験に参加し、血液中の CD34 陽性細胞を移植することに同意します。但し、試験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。

同意日：____年____月____日 本人署名：_____

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

患者さま用

医療法人沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院 病院長 殿

臨床試験参加の同意書②（移植用）

—対象となる全ての患者さま—

臨床試験課題名：

維持透析療法中の慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生療法

- | | |
|---------------------------------------|---|
| ☐ はじめに | ☐ 臨床試験の費用 |
| ☐ 臨床試験について | ☐ 健康被害が発生した場合 |
| ☐ この臨床試験の必要性 | ☐ 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| ☐ この臨床試験の方法 | ☐ 試験治療の中止について |
| ☐ 試験への予定参加人数 | ☐ 同意の撤回について |
| ☐ 予想される効果とリスク | ☐ 試験期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| ☐ 下肢虚血に対する他の治療 | ☐ 試験結果の取り扱い |
| ☐ 個人情報の保護 | ☐ 問い合わせ先 |

私は上記項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床試験の内容を理解し、臨床試験に参加し、血液中の CD34 陽性細胞を移植することに同意します。但し、試験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。

同意日：_____年____月____日 本人署名：_____

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：_____

同意撤回書

患者さま用

医療法人沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院 病院長 殿

同意撤回書

臨床試験課題名：

維持透析療法中の慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生療法

私は上記試験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： _____年____月____日

本人署名： _____

代諾者署名： _____（続柄 _____）

試験責任医師または担当医師確認日：

_____年____月____日

確認者署名： _____

同意撤回書

診療科用

医療法人沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院 病院長__殿

同意撤回書

臨床試験課題名：

維持透析療法中の慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生療法

私は上記試験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： _____年____月____日

本人署名： _____

代諾者署名： _____（続柄 _____）

試験責任医師または担当医師確認日：

_____年____月____日

確認者署名： _____

