

平成 23 年 8 月 26 日

先端医療振興財団先端医療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

先端医療振興財団先端医療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. 急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床研究
申請者：先端医療振興財団先端医療センター センター長 鍋島 陽一
申請日：平成 23 年 4 月 22 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床研究
申請年月日	平成23年4月22日
実施施設及び研究責任者	実施施設：先端医療センター 坂井 信幸
対象疾患	心原性脳塞栓症
ヒト幹細胞の種類	ヒト自己骨髄単核球
実施期間、対象症例数	承認日から3年間、12症例
治療研究の概要	心原性脳塞栓症は重篤な後遺症を残すが、現在のところ有効な治療法は発症3時間以内の血栓溶解療法のみである。本臨床試験は脳梗塞発症7-10日後の患者に対し、自己骨髄細胞を採取し、骨髄単核球分画を経静脈的に投与し神経機能回復効果と安全性を評価する。
その他（外国での状況等）	韓国において慢性期脳梗塞患者に対して骨髄間質細胞移植が行われている。日本では札幌医科大学で骨髄間質細胞を投与する同様な臨床試験が12例行われており、特に副作用は報告されていない。また共同研究を行う国立循環器病研究センターにおいて、自己骨髄単核球移植が8例行われ、有害事象はまだ報告無し。
新規性について	慢性期脳梗塞患者に対して骨髄間質細胞の投与は行われているが、亜急性期に骨髄単核球移植による再生療法の検討は新規性がある。

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

1) 第1回審議

- ①開催日時： 平成23年5月20日（金）16:00～19:00
（第15回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

平成23年4月22日付けで先端医療振興財団先端医療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（対象疾患：脳塞栓症）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

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

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

1. プロトコールについて

- 今回の共同研究では先端医療センターは高用量投与の部分にだけ関わるように考えられます。そうすると安全性をみているところではあるのに、よりリスクの高い部分だけを多施設で行うことになり、これは認めることは出来ません。国立循環器病センターと相談の上、再検討をお願い致します。

2) 第2回審議

- ①開催日時： 平成23年7月26日（火）13:00～16:00
（第16回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

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

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

3. 同意・説明文書について

- 患者説明文書においては（別紙6-1）、4ページ目などにも、先端医療センターでは高用量しか行わないことを記載すべき（患者説明文書を最後まで読まない、低用量に当たる可能性がある」と患者が誤認してしまう可能性がある）。

3) 第3回審議

①委員会の開催はなし

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、先端医療振興財団先端医療センターの資料が適切に提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

(研究計画書)

- 「国立循環器病研究センターでは既に低用量6症例の安全性に関する結論が「研究継続に問題なし」とでています（報告書、サマリーあり）。また高用量にすると危険性が上昇する可能性は低いです。」との返答。さらに同意書にも「低用量群の安全性は国立循環器病研究センターでのデータ」と明記した。

(同意説明文書)

- 「この臨床研究は国立循環器病研究センターですで行われており、25mlの骨髄採取による低用量群は全症例、国立循環器病研究センターで実施されています。従って、先端医療センターでは、50mlの骨髄採取による高用量群のみを実施することになります。」と明記。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果


先端医療振興財団先端医療センターからのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：脳塞栓症）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。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書


平成 23 年 4 月 22 日

厚生労働大臣 殿

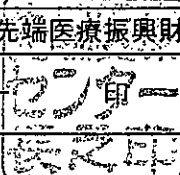
研究機関	所在地	〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2丁目2番 TEL: 078-304-5200 FAX: 078-304-5990
	名称	財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター
	研究機関の長 役職名・氏名	先端医療センター長 鍋島 陽 

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
急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究	脳血管内治療科 部長 坂井 信幸 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床研究
研究機関	
名称	財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター
所在地	〒650-0047 神戸市中央区港島南町 2-2
電話番号	078-304-5200
FAX番号	078-304-5990
研究機関の長	
役職	財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター長
氏名	鍋島 陽 
研究責任者	
所属	先端医療センター 脳血管内治療科 (神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科 兼務)
役職	部長
氏名	坂井信幸 
連絡先 Tel/Fax	Tel: 078-304-5200 / Fax: 078-304-5990
E-mail	n.sakai@siren.ocn.ne.jp
最終学歴	平成5年2月 関西医科大学大学院医学研究科
専攻科目	脳神経外科
その他の研究者	別紙1参照
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)	
名称	国立循環器病研究センター
所在地	〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号
電話番号	06-6833-5012
FAX番号	06-6833-9865
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	国立循環器病研究センター 理事長
氏名	橋本 信夫
臨床研究の目的・意義	<p>近年、従来の治療法では対処できなかった難治性の虚血性心疾患や末梢動脈閉塞症に対し、再生医療学的手法を用いた新たな治療法の臨床応用が開始され、その臨床効果が示唆されている。特に、自己骨髄単核球を投与する様々な臨床試験で、有効性が示されるとともに、現在までのところ重篤な有害事象は報告されていない。また、脳梗塞モデルを使った検討では、骨髄単核球等を用いた梗塞後の静脈投与により、①脳梗塞により傷害された神経機能の改善効果、②脳梗塞容量の減少効果、③血管および神経再生の促進効果、等が多数の施設より示されている。本臨床試験は、心原性脳塞栓症患者に対し、自己骨髄単核球細胞の静脈内投与を行い、その安全性と神経機能の回復効果を評価することを目的としている。本治療法が確立されれば、現状で有効な治療法がない心原性脳塞栓症において、骨髄単核球移植を受けることにより、神経機能回復が見込まれ、患者が受ける恩恵は大きなものとなる。さらに、神経機能再生には障害部位における自己組織修復機能の活性化が極めて重要であることが明らかになりつつあり、本研究は脳の分野における再生医療の発展に関しても、非常に大きな意義を有している。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の対象疾患	
名称	心原性脳塞栓症
選定理由	<p>心原性脳塞栓症は、心疾患に起因する塞栓による急性虚血性脳疾患である。本疾患は全脳梗塞中20%程度を占めるが、他の脳梗塞型に比べ、発症が急激で、かつ高い頻度で重篤な後遺症を残すことが特徴である。3000症例以上の患者の解析においても、退院時の40%以上が要介助であり、入院中死亡が18.6%であった。本疾患に対する有効な治療としては、発症3時間以内の血栓溶解療法のみであり、それに変わる治療法は確立していない。しかも、時間的制約やその他の理由により、血栓溶解療法の適応となる症例は少なく、多くの患者において恒久的かつ重篤な後遺症が残る。これらの状況を鑑み、血栓溶解療法に変わる新たな治療法を開発することは喫緊の社会的課題であり、上記の疾患を選定した。</p>
被験者の選定基準	<p><選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> ①心原性脳塞栓症と診断されている。 ②年齢が20歳以上75歳以下である。 ③発症後7日目の時点でNIHSSが10点以上である。 ④来院時に比し、発症7日後のNIHSS改善度が5点以下である。 ⑤発症後10日以内に骨髓単核球細胞採取が可能である。 ⑥本人または代諾者から文書による同意が得られている。 <p><除外規準></p> <ol style="list-style-type: none"> ①CTにて脳内出血、くも膜下出血あるいは神経症状の悪化を伴う出血性梗塞が認められる。 ②開頭減圧術を予定している。 ③急性心筋梗塞を併発している。 ④出血性素因あるいは血液凝固異常を合併している。 ⑤血小板減少症を有する。(発症後の検査で血小板数≤ 10万/mm³) ⑥腎機能障害を合併している。(発症後の検査で血清クレアチニン≥ 2.0 mg/dl) ⑦治療を要する悪性腫瘍を有する。 i 腹部CT検査、ii 胸部X検査、iii 便潜血検査、iv 腫瘍マーカー(CEA、Ca19-9)検査を行う。 ⑧コントロールされていない糖尿病性増殖性網膜症がある。 ⑨感染性心内膜炎が疑われる。 ⑩HBV、HCV、HIV、HTLV陽性である。 ⑪他の臨床試験に参加している。 ⑫担当医師の判断により、当試験への参入が不適切と考えられる。
被験者の選定基準	<p>目標症例数は、骨髓採取量25ml(低用量群)および、骨髓採取量50ml(高用量群)の各6症例で合計12症例、実施期間は承認後3年間とする。</p> <p>[附録]脳梗塞患者を心原性脳梗塞症と診断する方法</p> <p>心原性脳塞栓症の診断基準</p> <p>A. 必須項目:塞栓源となる心疾患の検出</p> <p>機械弁、心房細動を伴う僧帽弁狭窄、心房細動(lone Af以外)、左心耳血栓、洞不全症候群、心筋梗塞、左室血栓、拡張型心筋症、左室壁運動の部分的消失、僧帽弁逸脱、僧帽弁輪石灰化、心房細動を伴わない僧帽弁狭窄、左房内乱流(smoke)、心房中隔瘤、卵円孔開存、心房粗動、lone Af、生体弁、鬱血性心不全、左室壁運動の部分的低下</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>B. 二次項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 神経症候の突発完成 2. 多臓器への塞栓(既往、併発) 3. 特徴的なCT・MRI所見 <ol style="list-style-type: none"> 1) 複数血管支配領域の大脳皮質または小脳梗塞 2) 出血性梗塞(早期、皮質部広汎、基底核部) 4. 特徴的な脳血管撮影所見 <ol style="list-style-type: none"> 1) 再開通現象(閉塞部位の末梢への移動、消失) 2) 栓子陰影 <p>C. 補助的項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 異なる血管領域のTIAの前駆 2. 特異な脳卒中症候群 global aphasia without hemiparesis、spectacular shrinking deficit、top of the basilar syndrome、isolated PCA syndrome 3. CT・MRI所見 <ol style="list-style-type: none"> 1) 境界明瞭な皮質梗塞 2) 出血性梗塞(B3-2の特徴以外のもの) 4. 脳血管撮影所見 <ol style="list-style-type: none"> 1) アテローム硬化性血管病変の欠如 2) 遠位分枝閉塞 3) 梗塞巣の広がりの説明できる血管閉塞所見の欠如 <p>A+B2項目以上またはA+B1項目+C2項目以上を満たす場合を確定診断とする。</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	自己骨髄単核球細胞
由来	自己・非自己・株化細胞 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>骨髄細胞保存液(RPMI1640 培地 100ml+ヘパリンナトリウム2000単位に混和する)を準備する。採取容器に骨髄細胞保存液:3mlおよびACD-A液:4ml(低用量群)又は骨髄細胞保存液:6mlおよびACD-A液:8ml(高用量群)を入れておく。吸引用注射器には骨髄細胞保存液を1mlずつ分注する。先端医療センター病院手術室において局所麻酔にて行い骨髄細胞を採取する(不穩、疼痛が強い場合は静脈麻酔を追加する)。患者の両側腸骨、左右各3-5箇所、合計6-10箇所より、骨髄穿刺針を用いて1回に数ml~十数ml吸引し低用量群では25ml、高用量群では50ml採取する。採取後、検体に識別コード及び登録番号を付し、主治医が先端医療センター細胞培養センター(セルプロセッシングセンター)に搬出する。</p>
	<p>単核球分離操作は主治医の責任の下、先端医療センターのスタッフと共に先端医療センター細胞培養センターで行う。4倍量のヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地を採取した骨髄に混和させ希釈する。遠心チューブにFicoll-Paque PREMIUMと希釈した骨髄が3:4の割合になるように加え、比重遠心法(400G、40分、室温)にて単核球を分離する。分離した単核球にヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地を加え、遠心(150G、10分、室温)、上清を除去し単核球の洗浄を行う。さらにヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地を加え、遠心(100G、10分、室温)、上清を除去する単核球の洗浄操作を2回繰り返す。得られた単核球細胞をヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地に懸濁し、一部を使用して細胞数測定をおこなう。懸濁した骨髄単核球細胞をチューブ等にて保存し、先端医療センター病院へ搬入する。以上の操作により分離された骨髄単核球細胞は、先端医療センター病院病棟にて末梢静脈より経静脈的に2ml/minの注入速度でシリンジポンプを用いて投与される。無菌性の担保のため、手術室で採取した骨髄細胞は主治医が滅菌チューブにて搬入し、開封及び細胞の処理は先端医療センター細胞培養センター(セルプロセッシングセンター)内の安全キャビネット内で行う。また、処理された細胞は滅菌されたシリンジに詰めた状態で主治医が搬出する。搬出後の細胞は、先端医療センター病院で無菌的に静注される。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

調製(加工)行程	(有)無
非自己由来材料使用	(有)無 動物種(ヒト)
複数機関での実施	(有)無
他の医療機関への授与・販売	有(無)
安全性についての評価	<p>担当医師は①細胞投与2時間後、24時間後、7日後、30日後に有害事象に関する全般的な評価(症例報告書参照)を行うとともに、②細胞投与24時間後、7日後、30日後における神経症状の悪化に関する評価(NIHSSおよびJSS)、③細胞投与24時間後、7日後における脳出血等に関する評価(Brain CT)、を行い症例報告書に記載する。</p> <p>有害事象が発生した時は、担当医師は速やかに研究責任者および独立症例検討委員会へ有害事象名、細胞移植日、発現日、処置、記載時の転記等に関して報告する。研究責任者は骨髄細胞採取あるいは細胞移植との因果関係に関して調査し、可能な限り回復まで追跡調査を行う。</p> <p>骨髄細胞精製の各操作段階において、安全性検査を実施する。単核球分離のため骨髄採取に用いる容器・その他の機材は全て滅菌されたものを使用し、無特に骨髄は滅菌処理が出来ないため、搬送に際し取り扱いに注意する。移植後に有害事象の発生が生じたときのために、骨髄採取及び単核球分離に使用する試薬類と分離した単核球細胞は、細菌・真菌検査を行う。非自己由来成分を含有する試薬は骨髄を希釈時に用いる血清アルブミン(ヒト)となる。ヘパリンおよびヒト血清アルブミンは日本薬局方のものを採用し安全性を確保する。使用する患者には有効性、安全性等の適切な説明を行い、理解を得る。ACD-A液も日本薬局方のものを使用する。液体培地(RPMI1640: GIBCO カタログ番号11835)はフィルター滅菌処理済のものを使用する。</p>
安全性についての評価	<p>比重遠心法で使用するFicoll (Ficoll-Paque PREMIUM: GE Healthcare) は、エンドキシン検査がされているものを使用する。最終産物は、チューブ等に密閉し、先端医療センター病院に搬入する。使用した細胞、試薬は、その一部を後証品として冷凍保存し5年間保存する。特定生物由来製品のヒト血清アルブミンを使用していることもあり、使用記録は少なくとも10年間保存する。細菌、真菌検査に関しては、全自動微生物培養検出装置(バクテアラート 3D 微生物培養検査システム、日本ビオメリュー株式会社)を用いて行う。微生物を液体培地で培養し、産生されるCO₂を自動的・経時的に測定する装置である。国立循環器病センターと産総研において、現在までに心不全患者に対して、細胞培養技術を用いた自己骨髄由来間葉系細胞移植が行われており、すべての症例で細菌、真菌検査は陰性であり、術後感染症等の問題は発生していない。本研究では細胞精製後速やかに移植を行うので、細菌、真菌検査の結果を待たずに細胞移植を行うが、培養操作がないため、さらに細菌や真菌の増殖のリスクは非常に低いと考えている。また、陽性症例が検出された場合は、独立症例検討委員会に報告し、追跡調査を行う。</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>前臨床研究ではヒト病態に近い自己血栓によるカニクイザル塞栓モデルを開発し、脳梗塞後の骨髄採取およびその静脈内投与に関する検討を行った(合計5頭)。全身麻酔下において血管撮像装置およびPETを使用し超選択的カテーテル法により自己血栓を中大脳動脈より投与することにより中大脳動脈領域の脳梗塞を作成した。脳梗塞の確認はMRIを用いて行った。脳梗塞作成後7日後に両側腸骨より骨髄液の採取(10ml)を採取し、上記プロトコルに基づきFicollを使った骨髄単核球細胞の精製後、静脈より自己骨髄由来単核球細胞の投与を行った。FDG-PETを用いた細胞の追跡では投与骨髄単核球細胞は肺にはほとんど集積しておらず、主に脾臓にその集積が観察されたが、投与後1時間の時点においても末梢血中のCD34陽性細胞(血管血球系幹細胞分画)は約2.5倍の増加が観察された。骨髄単核球細胞投与後においても神経症状の順調な回復が観察されると共に、血液学的検査や血液生化学検査においても異常所見を認めなかった。長期(最長20カ月)にわたる追跡においても脳出血、脳梗塞再発など、細胞投与に伴う副作用は観察されていない。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>また、精製単核球の安定性を検討するため産業技術総合科学研究所細胞プロセッシングセンターにて上記プロトコルに基づきヒト由来骨髄単核球の精製を行い、その安定性(生存率)に関する検討をヌクレオカウンター測定により行った結果、精製ヒト骨髄単核球は精製12時間後においては99%以上、66時間後においても98%以上と高い生存率を示した。さらに、韓国における脳梗塞患者に対する骨髄由来間質細胞を用いた臨床試験においては、比較的少量の骨髄間質細胞の慢性期脳梗塞患者(本研究ではより効果的な亜急性期に細胞投与を行う)に対する静脈内投与において、その有効性及び安全性が報告されている。以上の結果より、本臨床研究は有効な治療法がなくかつ重篤な予後が予想される重症心原性脳塞栓症患者に対する治療効果が期待できるとともに、かつ安全に施行可能であると考えている。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>別紙、「急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床応用に関する第Ⅰ-Ⅱ相臨床試験」研究計画書参照</p>
<p>被験者等に関するインフォームド・コンセント</p>	
<p>手続</p>	<p>患者本人(ただし患者本人が理解、判断不能の場合は家族)に十分な説明を行い、同意できない場合には本臨床試験に参加する必要のないこと、また参加を拒否しても何ら不利益を被ることはないことを理解していただき、添付の同意書および説明書を示しながら説明し同意を得る。同意が得られた場合には署名してもらう。また同意の意思はいつでも撤回できることも明確に伝える。また、患者の同意を取る際に過大な期待を与えないように、説明同意文書の表現を慎重にする。</p>
<p>説明事項</p>	<p>研究への協力の任意性と撤回の自由 臨床試験とは この臨床試験の必要性 この臨床試験の研究目的</p>
<p>説明事項</p>	<p>この臨床試験の研究内容 参加する期間 参加人数 この臨床試験実施計画書の開示 予想される合併症および健康被害 健康被害が発生した場合の対処 この試験に参加しない場合の、他の治療法 研究協力者にもたらされる利益及び不利益 試験の費用負担について 知的所有権に関すること 倫理的配慮 個人情報保護 余った細胞の取り扱いについて 新たな情報が得られた場合 試験参加の中止について 参加に伴い守っていただきたい事項</p>
<p>単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合</p>	
<p>研究が必要不可欠である理由</p>	<p>骨髄単核球移植が可能である病態にある対象疾患を有する患者本人が、障害によりインフォームド・コンセントを与えることが困難な場合がある。当センター(脳内科Bグループ)におけるhistorical controlにおいて、本臨床試験の適格基準に合致する患者群の退院時の転帰は、予後良好群であるmRS=0,1,2が全て0%であり、かろうじて自力歩行可能な mRS=3が3%、その他はすべて歩行にも介助が必要なレベルあるいは死亡退院であり(mRS=4;48%, mRS=5;37%, mRS=6;12%)、疾患自体の予後が非常に重篤である。これらの疾患に対する新しい治療法の確立は社会的見地からも喫緊の課題であると考えている。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

代諾者の選定方針	対象患者にとって最も近い血族者に依頼する。血族者がいない場合はその他最も近い親族者とする。
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	有害事象が発生した時は、担当医師は速やかに研究責任者および独立症例検討委員会へ有害事象名、細胞移植日、発現日、処置、記載時の転記等に関して報告する。研究責任者は骨髄細胞採取あるいは細胞移植との因果関係に関して調査し、可能な限り回復まで追跡調査を行う。本臨床試験の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に研究責任者、試験分担医師が対応する。ただし、金銭での補償は行わない。補償に関する事項に関しては、説明文書に明記し、十分な説明を行う。
臨床研究終了後の追跡調査の	細胞投与後3ヵ月後に神経学的評価(NIHSS、JSS、mRS、BI)を行うとともに、細胞投与後6ヶ月後には神経学的評価とともにMRI、PETを用いた画像評価を行い、長期的な安全性に関する検討を行う。
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	本臨床試験期間中に副作用が発生した場合、その治療費を負担するが、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う(別紙11)。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	症例登録時に匿名化を行い、以後は被験者識別コードにて管理を行う。被験者と識別コードに関する連結情報は、施錠のうえ厳重な管理を文書にて行う。
その他	<p>① 集積データ・解析データ 患者個人情報は記載しない。</p> <p>② データの保管方法とその件数 12名分の症例登録票、症例報告書は施錠の上保管する。これらのデータには個人情報は一切記載されない。特に被験者と識別コードに関する連結情報は、施錠のうえ厳重な管理を文書にて行う。</p> <p>③ データの保存媒体の安全管理方法 ワイヤー固定およびアクセス制御されたPC端末において、匿名化された臨床データの解析を行う。PC端末においては、個人情報は一切記載しない</p> <p>④ 匿名化の方法およびそのタイミング 症例登録時に匿名化を行い、以後は被験者識別コードにて管理を行う。</p> <p>⑤ 利用目的を変更された場合の、その対処方法 個人情報の取得に明示された利用目的の変更が合理的な範囲を超えると判断できる場合には、再同意を取得する。</p> <p>⑥ 被験者の個人情報を利用させたくない旨の表明の機会 同意取得時に、被験者の個人情報利用の可否を確認し、自身の情報は利用し欲しくない旨の申し出があった場合には、エントリーをしない。</p> <p>⑦ 症例登録票・症例報告書の送付先、データ管理 先端医療センターにおける症例登録票は主任研究者にFAXにて送信し、主任研究者が確認の後、症例のエントリーを行い、症例報告書は書留あるいは担当者が直接持参する。国立循環器病研究センターおよび先端医療センターでのエントリー・症例の症例登録票および症例報告書は主任研究者が保管する。データは国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部DM/統計室が管理する。</p> <p>《データ送付先》 国立循環器病研究センター脳神経内科 長東 一行(主任研究者) 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号 TEL: 06-6833-5004(内線2322), FAX 06-6835-5137 E-mail: nagatuka@hsp.ncvc.go.jp</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>その他必要な事項 (細則を確認してください)</p>	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・資金源および財政上の関係 本研究は、国立循環器病研究センターにおいては「循環器病研究開発費：脳梗塞 患者に対する細胞治療の発展とその普及、主任研究者：田口明彦」、先端医療センターにおいては「先端医療振興財団研究費」からの支出を行う。本臨床試験は当該研究費の研究計画の内容あるいは適正な用途に沿ったものである。主任研究者と当該試験において使用する製品の製造元との間には、開示すべき重要な財政上の関係はない。 ・試験治療に関する費用 この臨床試験において、麻酔、骨髄液採取、調整、移植に係る費用は、研究費で負担する。 <p>②既に実施されているヒト骨髄単核球臨床研究と比較して新規性が認められる急性期虚血性循環器疾患患者に対する骨髄採取および単核球の血管内投与に関しては多くの症例報告があるが、本研究は脳梗塞患者を治療対象としている。</p>
-----------------------------------	--

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 別紙1: 研究者の略歴及び研究業績(研究者一覧および主な研究者の略歴、業績)
- 別紙2: 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 別紙3: 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(精製単核球の品質)
- 別紙4: 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 別紙5: 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
- 別紙6: 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
[特定生物由来製品使用(アルブミン製剤)に関する説明と同意書含む]
- 別紙7: 研究計画書
(症例登録票・症例報告書含む)
- 別紙8: 自己骨髄単核球の採取と移植の標準業務手順書
- 別紙9: 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル
(先端医療センター・重篤な有害事象報告書含む)
- 別紙10: 倫理審査委員会(再生医療審査委員会)等における審査の過程及び結果を示す書類(写し)
- 別紙11: 倫理審査委員会(再生医療審査委員会)規程等
(再生医療審査委員会・委員名簿、生命倫理に関する識見を有する者・略歴・参考資料①②含む)
- 別紙12: 保険内容・損保ジャパン(株)保険料見積もり/国立循環器病センターにて一括契約
- 別紙13: 共同研究機関の指針への適合について

急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究

現在わが国においては、急速な高齢化社会を迎えており、それに伴う要介護者の急激な増加は極めて深刻な社会問題です。特に 65 歳以上の寝たきり患者の約半数が脳卒中など脳の疾患を有しており、これらの疾患に対する有効な治療法の開発は非常に重要な課題です。本臨床研究では脳卒中の中でも特に重篤な症状を呈することの多い心原性脳塞栓症患者^{※1}を対象として、脳梗塞発症約 1 週間後に自分の骨髄細胞を採取し、その中の骨髄単核球^{※2}を静脈の中に注射し、その安全性および有効性(神経機能回復効果)に関する検討を行います。自分の骨髄単核球を用いた臨床研究は既に、重症の虚血性心疾患^{※3}や閉塞性動脈硬化症^{※4}を対象に行われておりますが、まだ脳卒中を対象とした臨床試験はほとんど行われていません。動物実験において骨髄単核球を静脈から投与した結果、①脳梗塞によって傷つけられた神経機能の改善、②脳梗塞範囲の減少、③血管再生による血流の増加、などの効果が報告されており、こうした動物実験の結果を根拠として、現在行なわれている標準的な治療よりも後遺症からの回復が良いという点で優れた効果を示す可能性が考えられているため、安全性に注意しながら今回の臨床研究を行います。

※1：心原性脳塞栓症－心臓にできた血液の塊が脳血管に流れ込み、脳の血管を閉塞することによりおこる。

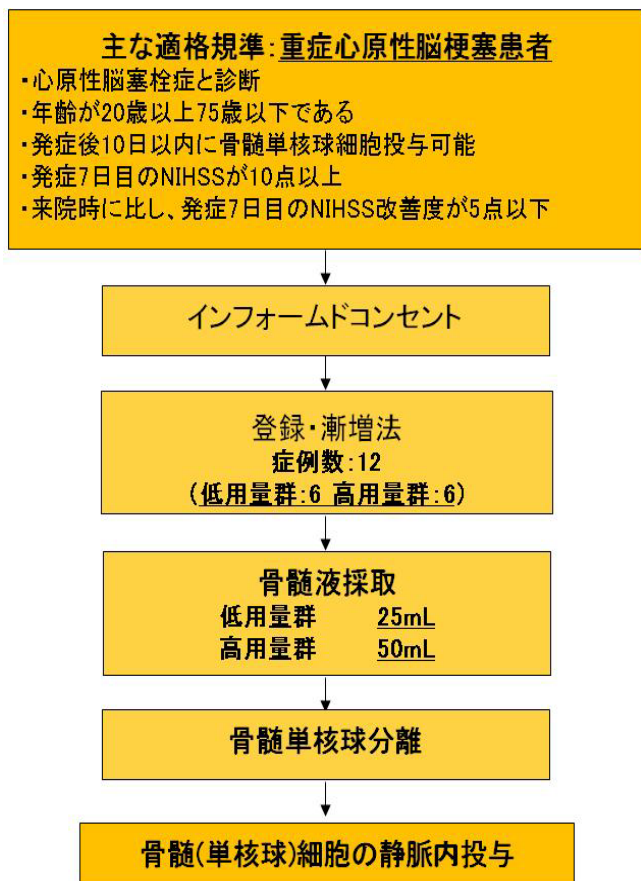
※2：骨髄単核球－骨髄中にある白血球に含まれる成分のひとつ。

※3：虚血性心疾患－狭心症や心筋梗塞のことで、動脈硬化や血栓のために心臓の血管が狭くなって、心臓を動かす血液が不足して起こる。

※4：閉塞性動脈硬化症－動脈硬化のために足の血管が細くなったり、つまったりして、十分な血流が保てなくなる病気。

研究の概要

自己骨髄単核球による、血管再生を介した内因性神経再生促進



試験の相

第 1/2a 相、用量漸増法

Primary Endpoint

① 安全性

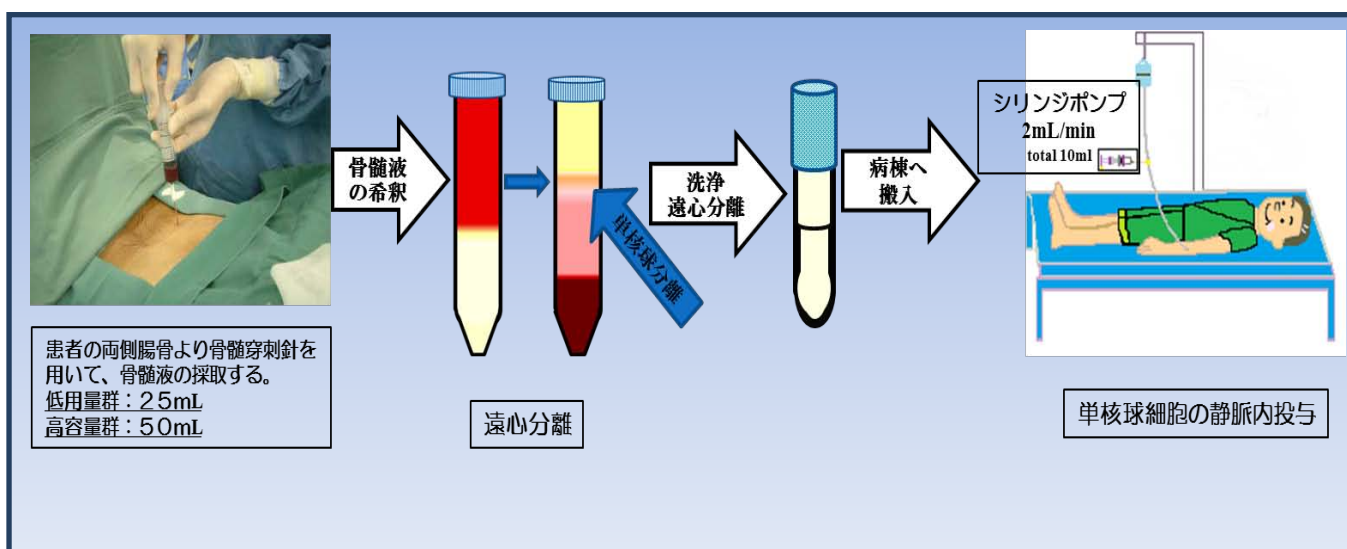
脳梗塞 7 日後と比し投与1ヵ月後における NIHSS 悪化症例の頻度

② 有効性

投与1ヵ月後の NIHSS の改善度

進捗状況

低用量群(6 例)終了(安全性:問題なし)
高用量群 2 例エントリー済み



患者さんへ
“急性期心原性脳塞栓症患者に対する
自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究 “
についてのご説明

1. はじめに：研究への協力の任意性と撤回の自由

この文書は、当センターで実施している「急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究」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、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志で決めて下さい。この臨床研究に参加しても良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いたします。

たとえ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。また、いったん同意されても自由に参加をとりやめることができ、その場合は本臨床研究治療以外の最善の治療を行います。その場合は採取した血液やあなたの検査結果などは破棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、調査結果などを破棄することができない場合があります。

2. 臨床研究とはどういうものですか？

医学におけるお薬や治療の技術は、病気で苦しんでいる患者さんの病気を治したり、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（副作用・合併症）が現れる場合があります。そのため、私たちは治療効果に優れ、より副作用・合併症の少ない治療を提供するために、様々な研究に取り組んでいます。

ある疾患に新しいお薬や治療法が使えるようになるまでには、それらが対象疾患に有効で安全であることを確かめる為に、いろいろな臨床研究を段階的に行う必要があります。臨床研究は、まず、動物を対象とした試験（非臨床研究）を行った後に、人を対象とした試験（臨床研究）へと進んでいきます。臨床研究は、その内容を十分に理解して頂いた上で、参加することに同意された健康な方や患者さんにのみ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、新しい治療法の有効性(効果)およ

び安全性(副作用)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となります。

3. この臨床研究はなぜ必要なのでしょう？

《心原性脳塞栓について》

あなたの病気は、心原性脳塞栓症と診断されています。脳卒中の一つである脳梗塞には、脳血栓と脳塞栓があります。脳血栓は、脳の血管内に血液の塊(血栓)ができて詰まった状態です。一方、脳塞栓は、脳以外の部分にできた血栓が脳に流れ込んで詰まった状態です。心原性塞栓症とは、脳塞栓のうち、あなたの心臓にできた血栓が脳の血管に詰まって起こったものをいいます。この病気は、突然、半身が麻痺したり、しゃべれなくなったりして発症し、多くの患者さんに重い後遺症が残ります。日本では毎年約5万人が心原性脳塞栓症と診断されており、新たな治療法を開発することが差し迫った社会的課題です。

心原性脳塞栓症に対して用いられる治療法として、発症後超急性期(発症してから3時間以内)の血栓溶解療法があります。しかし、時間的な制約やその他の理由により、血栓溶解療法の適応となる患者様は少ないのが現状です。現在のあなたの病状に対しては、この治療法は適切ではないと判断しています。現時点でご提供できる治療法としましては、通常の抗脳浮腫療法等の対症療法が中心となります。

こうした現状の中で、心原性脳塞栓症に対する新しい治療法として、自己骨髄単核球(*1)を静脈内に投与する治療法が提案されています。

既に、重症の虚血性心疾患(*2)や閉塞性動脈硬化症(*3)の患者さんを対象に、骨髄単核球を投与する臨床研究は行われていますが、まだ脳塞栓症の患者様を対象とした臨床研究はほとんど行われておりません。

動物実験において、マウスに骨髄単核球を静脈から投与した結果、障害された血管内皮細胞の保護とそれによる微小循環の改善により、①脳梗塞によって傷つけられた神経機能の改善、②脳梗塞範囲の減少、③血管再生による血流の増加が報告されています。国立循環器病センターが行っている実験においても同様の効果が認められており、その中で脳出血、脳梗塞あるいはけいれんを誘発するといった有害な作用は起こっておりません。こうした動物実験の結果を根拠として、今回の試験治療は、現在行われている標準的な治療よりも後遺症からの回復が良いという点で優れた効果を示す可能性が考えられています。ただし、これらの動物実験のデータはマウスなど小動物(げっ歯類)脳梗塞モデルでの結果であり、霊長類であるヒトでの治療効果を直接示唆するものではありません。

- *1：自己骨髄単核球 -ご自身の骨髄中にある白血球に含まれる成分。
- *2：虚血性心疾患 -狭心症や心筋梗塞のことで、動脈硬化や血栓のために心臓の血管が狭くなって、心臓を動かす血液が不足して起こる。
- *3：閉塞性動脈硬化症-動脈硬化のために足の血管が細くなったり、詰まったりして十分な血流が保てなくなる病気。

4. この臨床研究の目的は何ですか？：研究目的

この臨床研究では、心原性塞栓症の患者様さんの自己骨髄単核球を静脈内に投与し、その安全性を評価することを主な目的としています、またそれとともに、その有効性に関する検討を行います。

5. どのようにこの臨床研究は行われるのですか？：研究内容

《対象となる方》 以下の①～⑥の全てに当てはまる方

- ① 心原性塞栓症と診断されている。
- ② 年齢が20歳以上75歳以下である。
- ③ NIHSS（*4）が10点以上である。
- ④ 発症後10日以内に骨髄単核球細胞採取が可能と考えられる。
- ⑤ 発症時に比し、登録時のNIHSS改善度が5点以下である。
- ⑥ 本人または代諾者から文書による同意が得られている。

*4：NIHSS-脳卒中を評価するアメリカの基準

《臨床研究のスケジュール》

はじめに、この研究の対象者として適切かどうかを判断する検査を行います。検査の結果、適切と判断された場合には当該臨床研究を開始します。

予定参加期間は、来院～細胞移植まで最長4日間（発症後7日目～10日目）、細胞移植後6ヶ月間の計6ヶ月と4日間となります。入院期間は、細胞移植後1ヶ月です。その後は、あなたの状態を診察して担当医師が判断します。

同意を戴いた患者さんで、さまざまな検査の結果や全身状態の変化などにより、この治療法を行うことができなかった場合は、患者さんの状態を診察しながら入院期間を決定します。

診察評価時期・検査のスケジュール・観察項目は、以下のスケジュールの通りです。スケジュールにある診察・検査は、この臨床研究に必要なデータを収集するために必要な検査です。あなたの状態に応じて、スケジュー

ール以外の診察・検査が行われる場合があります。

《登録前および骨髄液採取前》

次頁のスケジュール表に従って検査を行います。特定のウイルス感染症がある患者さんは、骨髄細胞の精製が先端医療センターの細胞処理施設で認められておりません。HBV（B型肝炎ウイルス）、HCV（C型肝炎ウイルス）、HIV（エイズウイルス）、HTLV（ヒトT細胞向性ウイルス[白血病の原因となるウイルス]）の検査を行い、これらのウイルスの感染の有無の確認を行います。

《骨髄液の採取》

局所麻酔を行った後に、腰の骨（腸骨）に専用の針を刺して注射器を使って骨髄液を採取します。

左右各2-3カ所、合計4-6カ所から、骨髄穿刺針と吸引用注射器を用いて1回に数ml～10数mlを採取します。

《採取する骨髄液量》

25ml（低用量群）または50ml（高用量群）

この臨床研究には合計12名の患者さんに参加して頂く予定です。なお、採取する骨髄液の量は、参加される患者さんの順番で決まっており、最初の6名の患者さんは25ml、その後の6名の患者さんは50mlとなります。患者さんご自身あるいは担当医師自身が決定することはできません。

《骨髄液の採取後～細胞移植前》

次頁のスケジュール表に従って検査を行います。なお、採取した骨髄液は、すぐに先端医療センター内の細胞処理施設に運ばれ、骨髄単核球を分離します。

《細胞移植時》

末梢静脈から骨髄単核球を10mlまたは20ml投与します。

《細胞移植後》

次頁のスケジュール表に従って検査を行います。

《併用禁止治療法》

以下の治療法は、本臨床研究の評価に影響しますので、治療上やむを得ない場合を除き移植後1ヶ月間は実施しません。

- ・血管内治療（経皮的血管形成術（*5）、ステント留置術（*6）、局所線溶療法（*7）
- ・外科治療（頸動脈内膜剥離術（*8）、バイパス手術（*9）など）
- ・低体温療法（*10）
- ・高圧酸素療法

- ・ 開頭減圧術
- ・ 効果の確立していない試験的療法
 - *5：経皮的血管形成術-血管が狭くなったり(狭窄)ふさがってしまったり(閉塞)している部位をバルーンカテーテル(先端に風船がついている)で広げる治療
 - *6：ステント留置術-金属製・編目の筒で狭くなった血管を広げる治療
 - *7：局所線溶療法 -カテーテルを用いて、血管が閉塞している部位に直接血栓溶解剤を投与する治療
 - *8：頸動脈内膜剥離術-頸動脈を切り開いて、血管の内壁の狭くなった部分を切り取る手術
 - *9：バイパス手術-顔の皮膚の血管と脳の中の血管を直接つなぐ手術
 - *10：低体温療法-脳内を流れる血液の温度を下げて、脳温を下げる治療法

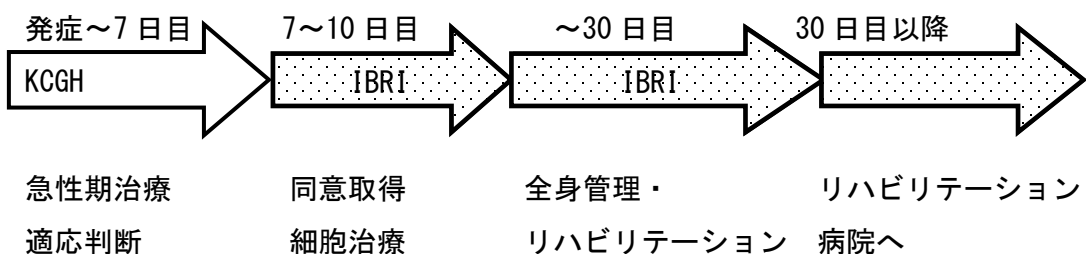
《併用薬について》

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下さい。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。

なお、担当医師の判断により、この病気の再発予防に必要な薬を新たに服用して頂くことがあります。

《入院後の流れ》

KCGH：神戸市立医療センター中央市民病院、IBRI：先端医療センター



* 基本的に上記の流れとなりますが、急変し手術や集中治療が必要になった時には、神戸市立医療センター中央市民病院に転院する場合があります。

スケジュール

○：必須 △：必要に応じて実施

項目	登録前		脳梗塞 発症 3、4 日目	骨髄液採取前		骨髄液採取後 骨髄投与前 3hr 以内	細胞移植後														
	来院時	登録時		48hr 以内	24hr 以内		2時間後	24時間 後	7日後	30日後	3ヶ月後	6ヶ月後									
	登録後～細胞移植30日後までは入院 ←-----→																				
時期																					
被験者背景、眼底、悪性腫瘍の検索	○																				
血圧、脈拍、体温	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
一般臨床検査 血液学、血液生化学、凝固系	○			○	○																
血中酸素飽和度						○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象評価						○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
NIHSS	○	○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
JSS						○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
mRS						○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
BI																					
SPECT									○												
頰動脈エコーまたは頰動脈 MRA																					
心エコーまたは心電図																					
頭部 CT																					
MRI																					
	DWI, ADC, Perfusion, T2, MRA																				
PET	T1, T2, FLAIR, ADC, MRA																				
血中サイトカイン濃度																					
末梢血中 CD34 陽性細胞数																					

6. 参加する期間はどのくらいですか？

予定参加期間は、登録してから治療開始後 6 ヶ月間の約 26 週間です。

7. 何人ぐらい参加するのでしょうか？

国立循環器病研究センターあるいは先端医療センター(神戸市)に入院された合計 12 名の患者さんに参加していただく予定です。また、本研究の安全性および有効性に関しては、過去に国立循環器病研究センターにおいて心原性脳塞栓症で入院された患者さんのデータと比較、検討を行います。

8. この臨床研究実施計画書の開示

あなたが、この臨床研究の内容をもっと詳しく知りたいと希望されれば、この臨床研究の計画書をご覧ください。

9. 予想される合併症および健康被害

この病気の通常の経過として以下のような合併症が起こる可能性があります。

- ① 出血性梗塞（脳塞栓症の経過中全体の 30%程度は出血性梗塞を合併し、また全体の 5-10%は血腫型出血となり著明な症状悪化を伴う）
- ② 脳梗塞再発（発症 2 週間以内の再発率は 10-20%）
- ③ 死亡（脳塞栓症の 10%以上が死亡退院）
- ④ 脳浮腫：脳梗塞巣の浮腫に伴う頭蓋内圧亢進による、神経症状の悪化（ほぼ全例に脳浮腫が出現）
- ⑤ 感染症：呼吸器感染症や泌尿器感染症等（約 10%の患者が肺炎などの重篤な感染症を合併する）
- ⑥ 消化管出血（脳血管障害患者の約 3%が消化管出血を起こしその半数が重篤な症状を呈する）
- ⑦ 肺や他臓器における塞栓症（脳血管障害患者の約 10%に肺塞栓症を合併する危険性がある）
- ⑧ けいれん発作（脳血管障害患者の約 3%がけいれん発作を起こす）
- ⑨ 血圧低下、血圧上昇による全身状態および神経症状の悪化（頻度不明）
- ⑩ 呼吸状態の悪化（頻度不明）

また、今回計画されている治療によって起こる可能性がある健康被害は、以下の通りです。ただし、その他にも予想外の健康被害が起こる可能性も否定できません。

- ① 麻酔に伴うアレルギー反応、ショック、死亡（全身麻酔による骨髄採取における死亡例の報告はこれまでに日本で数例報告されている）
- ② 骨髄採取に伴う、血圧低下、不整脈による症状悪化（全身麻酔下における総量 500ml 程度の骨髄液の採取においては 5-7%の症例に血圧低下が報告されている）
- ③ 骨髄採取に伴う、血圧上昇に伴う脳出血（頻度不明）
- ④ 骨髄採取に伴う、既存疾患の悪化（頻度不明）
- ⑤ 骨髄採取に伴う、疼痛による不穏およびそれに伴う外傷（頻度不明）
- ⑥ 穿刺部よりの出血、穿刺針による他臓器の損傷（頻度：まれ）
- ⑦ 採取針の破損による障害（0.1%未満）
- ⑧ 片麻痺や軽度の知覚低下（頻度：まれ）
- ⑨ 採取部位の皮膚炎（頻度：まれ）
- ⑩ 菌血症・化膿性仙腸関節炎（頻度：まれ）
- ⑪ 筋膜性腰痛症（0.1%未満）
- ⑫ 細胞投与に伴う肺塞栓症、感染症（頻度不明）
- ⑬ 抗生物質投与に伴うアレルギー反応、ショック（0.1%未満）
- ⑭ 特定生物由来製品（ヒトアルブミン）使用による感染症や過敏症（頻度：まれ）
- ⑮ ヘパリンの一時中断による血栓症の再発（頻度：まれ）

神戸市医療センター中央市民病院、先端医療センターでは、この病気の患者さんには入院時より血液をさらさらにして血栓ができにくいようにする薬（ヘパリン）を点滴することがあります。骨髄を採取する際、出血を防ぐために、骨髄採取約 3 時間前に、このお薬の点滴を一旦中止します。一時的ではありますが、このお薬の点滴を中止しますので、その間にまた血栓ができる可能性があります。

10. 健康被害が発生した場合

この臨床研究は、科学的な根拠に基づいて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健康被害が生じた場合には、速やかに担当医が適切な診断と治療を行います。また、この研究で使用する自

己骨髄単核球細胞により生じた死亡・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お支払いします。但し、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あなたの故意もしくは重過失により生じた場合、または③効能不発揮（細胞移植治療の効果がなかった等）の場合には補償は行いません。また、その他の金銭的な補償はありません。

11. この臨床研究に参加しない場合の、他の治療法

この臨床研究に参加しない場合でも、この計画されている治療法以外の、現時点でご提供できる最善の治療を行います。

12. 研究協力者にもたらされる利益及び不利益

利益：

現状では心原性脳塞栓症には有効な治療法はありませんが、骨髄単核球移植を受けることにより、慢性期の機能回復が促進される可能性があります。

不利益：

1. 骨髄採取およびその移植により、先ほど説明させていただいたように合併症や健康被害が生じる可能性があります。
2. この治療法は新しい治療法のため、その他にも予期しない健康被害が生じる可能性があります。

13. 臨床研究の費用負担について

この研究は研究費の助成を受けて実施します。同意書をいただいた後は保険外となり、それ以降の今回の入院に関わる費用や細胞治療実施に必要な費用などは研究費から支出されます。研究にご協力いただくことでの患者さんの費用負担はありません。ただし、一旦退院した後にかかる費用は、患者さんご自身の保険での診療となります。

14. 知的所有権に関すること

臨床研究の結果について、個々の患者さんにお知らせすることはありませんが、知りたい場合は、担当医師に申し出て下さい。

本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、研究者は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。そのため、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。本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、研究者に帰属します。

15. 倫理的配慮

この研究は、倫理委員会で研究計画書の内容および実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面が審議され承認されています。また、研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮を致します。

16. 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得た事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。

また、この臨床研究で得られた情報を取りまとめるために、当院以外の期間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。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します。

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。また、この研究で利用される個人情報は、行政機関個人情報保護法に基づき適正に管理いたします。

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となります。

17. 余った細胞の取り扱いについて

この研究において発生した余剰細胞は、有害事象発生時における事後調査のため、先端医療センターに5年間保存しますが、研究目的での細胞培養は行いません。その後は完全に処分します。

18. 新たな情報が得られた場合

臨床研究の参加期間に、本臨床研究の内容に関して、あなた（または代諾者）の臨床研究参加への意志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時には、速やかに担当医師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再度お考え下さい。情報によっては、新たな同意書にご署名いただく場合があります。

19. 臨床研究参加の中止について

以下の場合、担当医師からあなたに臨床研究中止をお願いすることがあります。

- ① 神経症状の悪化（登録時に比し、NIHSS 5 点以上悪化）を来し、再梗塞、脳ヘルニアの悪化あるいは出血性梗塞の発症が疑われる場合。
- ② 来院時に比し、NIHSS 改善度が 6 点以上ある場合。
- ③ 本人または代諾者が同意を撤回した場合。
- ④ 登録後、適格基準を満たしていないことが判明した場合。
- ⑤ 全身状態の悪化またはその他の理由により、担当医師が臨床研究を中止するべきだと判断した場合。

20. 参加に伴い守っていただきたい事項

- ◆ 担当医師の指示に従って下さい。
- ◆ 各種検査・処置を受ける際には指示を守って下さい。

21. 研究組織

本臨床研究は、先端医療センターにおいては先端医療振興財団からの助成金を受けて行います。

- ・ 主任研究者：所属 国立循環器病研究センター 脳神経内科
職・氏名 部長・長束 一行
- ・ 研究責任者：所属 先端医療センター 脳血管内治療科
職・氏名 部長・坂井 信幸

22. 問い合わせ

この臨床研究について、心配なことや、分からないこと、何か異常を感じら

れた時は、いつでも遠慮無く担当医師に申し出て下さい。

- ・ 担当診療科 脳血管内治療科
- ・ 試験担当医師 職・氏名 医長・坂井 千秋
- ・ 連絡先電話番号 078-304-5200 (内線 6117)
(時間外電話番号) 090-4043-6780

(説明者)

所属

氏名

(署名または記名・押印)

急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する
臨床研究への協力に関する同意書（採採用）

先端医療センター 病院長 殿

私は、当該臨床研究の目的、内容、安全性および危険性等について別紙に基づき説明しました。

平成 年 月 日

説明者

所属

氏名 _____

（署名または記名、押印）

私（ ）は、「急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究」（主任研究者 坂井信幸）に関して、その目的、内容、利益および不利益を含む下記の事項について担当者から説明文書を用いて説明を受け、理解し、骨髄穿刺針を用いて両側腸骨の後腸骨棘より骨髄液を採取することに同意します。

また、同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、そのことによって何ら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。

については、私自身の自由意志により研究への協力を同意いたします。

<input type="checkbox"/> 研究への協力の任意性と撤回の自由	<input type="checkbox"/> この臨床研究に参加しない場合の、他の治療法
<input type="checkbox"/> 臨床研究とは	<input type="checkbox"/> 研究協力者にもたらされる利益および不利益
<input type="checkbox"/> この臨床研究の必要性	<input type="checkbox"/> 臨床研究の費用負担について
<input type="checkbox"/> この臨床研究の研究目的	<input type="checkbox"/> 知的所有権に関すること
<input type="checkbox"/> この臨床研究の研究内容	<input type="checkbox"/> 倫理的配慮
<input type="checkbox"/> 参加する期間	<input type="checkbox"/> 個人情報の保護
<input type="checkbox"/> 参加人数	<input type="checkbox"/> 余った細胞の取り扱いについて
<input type="checkbox"/> この臨床研究実施計画書の開示	<input type="checkbox"/> 新たな情報が得られた場合
<input type="checkbox"/> 予想される合併症および健康被害	<input type="checkbox"/> 臨床研究参加の中止について
<input type="checkbox"/> 健康被害が発生した場合の対処	<input type="checkbox"/> 参加に伴い守って頂きたい事項

平成 年 月 日

本人 氏名 _____

（署名または記名、押印）

（代諾者の場合）氏名 _____ （本人との関係 _____）

（署名または記名、押印）

住所 _____

電話番号 _____（ ） _____ - _____

急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する
臨床研究への協力に関する同意書（移植用）

先端医療センター 病院長 殿

私は、当該臨床研究の目的、内容、安全性および危険性等について別紙に基づき説明しました。

平成 年 月 日

説明者

所属

氏名 _____

（署名または記名、押印）

私（ ）は、「急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究」（主任研究者 坂井信幸）に関して、その目的、内容、利益および不利益を含む下記の事項について担当者から説明文書を用いて説明を受け、理解し、末梢静脈より骨髄単核球の移植を受けることに同意します。

また、同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、そのことによって何ら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。

については、私自身の自由意志により研究への協力に同意いたします。

<input type="checkbox"/> 研究への協力の任意性と撤回の自由 <input type="checkbox"/> 臨床研究とは <input type="checkbox"/> この臨床研究の必要性 <input type="checkbox"/> この臨床研究の研究目的 <input type="checkbox"/> この臨床研究の研究内容 <input type="checkbox"/> 参加する期間 <input type="checkbox"/> 参加人数 <input type="checkbox"/> この臨床研究実施計画書の開示 <input type="checkbox"/> 予想される合併症および健康被害 <input type="checkbox"/> 健康被害が発生した場合の対処	<input type="checkbox"/> この臨床研究に参加しない場合の、他の治療法 <input type="checkbox"/> 研究協力者にもたらされる利益および不利益 <input type="checkbox"/> 臨床研究の費用負担について <input type="checkbox"/> 知的所有権に関すること <input type="checkbox"/> 倫理的配慮 <input type="checkbox"/> 個人情報の保護 <input type="checkbox"/> 余った細胞の取り扱いについて <input type="checkbox"/> 新たな情報が得られた場合 <input type="checkbox"/> 臨床研究参加の中止について <input type="checkbox"/> 参加に伴い守って頂きたい事項
---	--

平成 年 月 日

本人 氏名 _____

（署名または記名、押印）

（代諾者の場合）氏名 _____ （本人との関係 _____）

（署名または記名、押印）

住所 _____

電話番号 _____ () _____ - _____

試料等の取扱い(破棄・変更)依頼書

先端医療センター 病院長 殿

私()は、貴センターの「急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究」(主任研究者 長束一行)に関して協力することに同意しておりましたが、この度、前回の同意に関して下記のとおり一部変更しますので、対象となる私の試料の取扱い及びそれに付随する全ての情報を適切に処理して頂きますようお願いいたします。

記

当該研究中の試料及び情報を全て破棄、削除してください。

当該研究終了後の試料及び情報を全て破棄、削除してください。

平成 年 月 日

本人氏名 _____
(署名または記名・押印)

(代諾者の場合)
氏 名 _____ (本人との関係)
(署名または記名・押印)

住 所 _____

電話番号 () - _____

(以下は先端医療センターが記入します。試料等の廃棄が完了後、本用紙の写しをお送り致します。)

上記のごとく、 _____ 様 (ID番号 _____) から申し出がありましたので、当該研究のために収集した試料の廃棄及びそれに付随する全ての情報の削除等の手続きをお願いいたします。

研究計画責任者 : _____ (署名または記名・押印)

同意の説明を行った医師 :

上記の個人情報および同意書が無効化されたことを確認しました。

平成 年 月 日

個人情報管理者 : _____ (署名または記名・押印)

上記の検体が廃棄されたことを確認しました。

平成 年 月 日

検体管理責任者 : _____ (署名または記名・押印)

上記の情報が削除されたことを確認しました。

平成 年 月 日

解析責任者 : _____ (署名または記名・押印)

 _____ 様の試料の廃棄およびそれに付随する全ての情報の削除・無効化の手続きが全て完了したことを確認しました。

平成 年 月 日

研究責任者 : _____ (署名または記名・押印)

急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する
臨床研究への協力に関する同意撤回書

先端医療センター 病院長 殿

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： _____

(代諾者の場合)

同意撤回日： 年 月 日 代諾者署名： _____

本人との続柄： _____

試験責任医師または分担医師確認日：

年 月 日 確認者： _____

(署名または記名、押印)

特定生物由来製品使用に関する説明と同意書

患者ID _____

患者氏名 _____ 様

生年月日 _____

〒650-0047 神戸市中央区港島南町2丁目2番



先端医療センター

Phone: 078-304-5200

Fax: 078-306-0729

先端医療センター病院長様

私はこの度、血液製剤などヒトの臓器から作られた特定生物由来製品による治療を受けるに際し、担当医師から下記の項目について十分な説明を受け、これら製品の必要性和その副作用につき理解しましたので、治療を受けることに同意します。

(1) 特定生物由来製品の使用について

このたびあなたのご病気の治療に際し、赤血球、血小板などの血液細胞、あるいは血液などから精製した製品の使用が必要と考えられます。

血液からは赤血球や血小板のような血球成分のみならず、免疫グロブリンや凝固因子などの血漿中に含まれる様々な物質が製品として精製され、治療に使われています。患者様の病気のため、あるいは病気に対する治療のために起こった貧血や血小板減少にたいして血球成分が使用され、血液凝固因子の不足によって起こる出血傾向の場合には、血漿から精製された凝固因子が使用されます。体をウイルスや細菌から守るために働く免疫グロブリンが減少した場合には免疫グロブリンを補充することがあります。

これらの製品は肝炎ウイルスをはじめとする種々のウイルスによる汚染の可能性があり、安全確保のために万全の体制がとられています。しかしながら、ウイルスが感染した後に検出可能となるまでに空白期間（ウィンドウピリオド）があるため、完全に汚染血を除外することはできません。また、現時点で未知のウイルスが製品中に存在しないという可能性を否定することは不可能です。

今回、あなたのご病気の経過から考慮し、これらの製品を使用することによる治療効果が、製品中に存在するかもしれないウイルスなどの感染の危険性を上回ると考えられますので、使用させていただきます。

(2) 特定生物由来製品の使用に際して考えられる副作用

1) アレルギー反応

他人の血液あるいは血液から作られた製品は、輸血される人にとっては異物ですので、発熱・発疹・喘息様の呼吸困難など過敏反応が出現することがあります。頻回の輸血歴のある人ほどこのような反応が出やすく、症状の発現時には抗アレルギー薬の投与がなされます。

2) 種々の感染症

特定生物由来製品を介しての感染症は主としてウイルスによるもので、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒトT細胞白血病ウイルス、ヒト免疫不全ウイルスなどが知られています。赤十字血液センターを始め、血液製剤を精製する際には、供血者や採取された血液の感染症の有無が検査されています。しかしながら感染が成立しても、検査で感染症が検出可能となるまでには期間があり、採取時に汚染血を完全に排除できないことがあります。そのため、特定生物由来製品の使用による感染の可能性は極めて稀ではありますが皆無ではありません。

3) 輸血後 GVHD

赤血球、血小板の輸血では他人の血液細胞が輸注され、その中に生きたリンパ球が含まれていることがあります。生きたリンパ球が輸血された人の体内で増え始めると、このリンパ球によって輸血された人の体が異物として攻撃される重篤な免疫反応が起こります。これを輸血後 GVHD（移植片対宿主病）とよび、予防には血液製剤に対する放射線照射が有効です。当センターではすべて放射線照射を実施した血液製剤を使用しています。

平成 年 月 日

医師名 _____

署名 患者氏名 _____

代理人 _____

(要保護者・未成年者の場合) 続柄 ()