

平成 24 年 7 月 13 日

金沢大学医薬保健研究域から申請のあった  
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

金沢大学医薬保健研究域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. 自己脂肪組織由来間質細胞を用いた再生医療に関する臨床研究-虚血性心不全に対して-  
申請者：金沢大学医薬保健研究域 域長 山本 博  
申請日：平成 23 年 2 月 17 日

## 1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 研究課題名           | 自己脂肪組織由来間質細胞を用いた再生医療に関する臨床研究-虚血性心不全に対して-                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 申請年月日           | 平成23年2月17日                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 実施施設及び<br>研究責任者 | 実施施設：金沢大学医薬保健研究域<br>金子 周一                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 対象疾患            | 虚血性心不全                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| ヒト幹細胞の種類        | ヒト自己皮下脂肪組織由来間質細胞                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 実施期間、対象症例数      | 承認日から3年間、6症例                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 治療研究の概要         | <p>急性または陳旧性心筋梗塞による低左心機能患者に対して、自己脂肪組織由来間質細胞を経冠動脈的に投与し、その安全性、ならびに有効性についての検討を行う。</p> <p>全身麻酔下に、腹部、臀部、または大腿部の皮下脂肪から脂肪組織を吸引し、脂肪細胞分離装置を用いて脂肪組織由来間質細胞を採取する。<math>3.3 \times 10^5</math> 個/ Kg または <math>6.6 \times 10^5</math> 個/ Kg の細胞を冠動脈造影施行後に、インターバルを置きながら3分間ずつ動脈注入する。主要評価項目は安全性で有害事象の評価、その他心筋シンチ、MRIで心筋の活動性を確認する。</p> |
| その他（外国での状況等）    | 本研究で用いる脂肪組織分離装置はヨーロッパではCE mark を取得しており、急性心筋梗塞に対するAPOLLO試験および、冠血行再建施行慢性虚血性心不全を対象としてPRECISE試験が実施され、安全性を評価したところ。有効性確認試験を予定している。                                                                                                                                                                                         |
| 新規性について         | ヨーロッパでは急性心筋梗塞を対象とした検討がなされている。自己脂肪組織由来間質細胞群を用いた虚血性心不全に対する冠動脈内投与による再生療法の検討は我が国では新規。                                                                                                                                                                                                                                    |

## 1) プロトコル関連資料

## ② 研究の流れを示した図やイラストなど(ポンチ絵)

心臓再生療法:  
臨床フローチャート

目標症例数

6例

入院期間  
(約2週間)

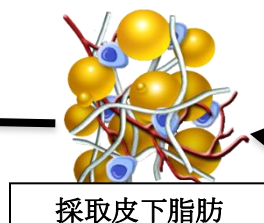
自己脂肪組織由来間質細胞精製

細胞分離装置  
(約2時間)

患者説明・同意取得

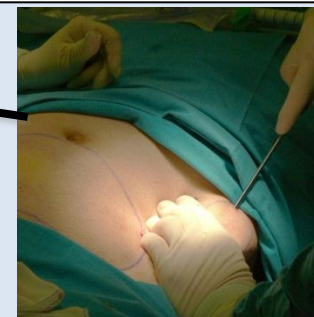
スクリーニング

登録



採取皮下脂肪

自己脂肪組織採取



手術室内での作業

間質細胞液

間質細胞液の冠動脈内投与



血管造影室での作業

観察・安全性評価

1日後, 1, 3, 6, ヶ月

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

### 0) 審査回数

4回（平成23年7月、12月、平成24年2月、5月）

### 1) 第1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

平成23年2月17日付けで金沢大学医薬保健研究域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：虚血性心不全）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

○ 左室駆出分画が50%未満の虚血性心不全患者を対象としているが、内科的治療で、あるいは内科的治療で不十分でも外科的治療で対応できる患者が含まれている。対象をより明確に決定されたい。

- 「対象患者は適切な冠血行再建術が実施され、解剖学的な虚血が完全に解除されても、なお心機能の低下が改善しない、または、増悪する症例を対象としている。また対象患者は左室駆出分画が40%以下の心不全に改める。」との返答を得た。

○ 安全性薬理試験は不要でしょうか。

- マウス、ラット、ブタに対する一般薬理試験を行い、結果を提示した。またヨーロッパで実施されたAPPOLO試験における安全性確認結果を引用した。

### 3. 同意・説明文書について

○同意説明文書は難解のため、平易な文章に改善して下さい。

- 平易な文章に改定した。

## 2) 第2回審議

①開催日時： 平成23年12月19日（月）13:00～15:00

（第18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2月17日付けで金沢大学医薬保健研究域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：虚血性心不全）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

○ 循環器内科を専門とする講座の協力も得ていただきたいが、可能ですか。

- 「当講座に在籍し、循環器内科医として勤務している者は14名おります。」と返答を得た。また過去3年間の臨床実績を挙げた。

○ 非臨床試験は、純粹に介入効果を判定できるものとして行っていただきたい。

- 独立した子豚3頭を用いて非臨床試験を行った。

## 3) 第3回審議

①開催日時： 平成24年2月29日（水）15:30～18:00

（第19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2月17日付けで金沢大学医薬保健研究域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：虚血性心不全）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

○ 病院としての支援体勢、循環器内科の全面的な協力が必要と考えます。

- 循環器内科長、集中治療部長と病院長を実施研究者に加えた。

○ 投与細胞数は、Kg あたりなのか個体あたりなのかを明記して下さい。

- 体重当たりの換算に統一した。

### 3. 同意・説明文書について

○脂肪組織分離装置Celution<sup>®</sup>は、欧州CE markを満たしておりますが、規制基準は通っておりません。このことを明記して下さい。

- 使用する脂肪組織分離装置は規制基準による承認を受けていないことを明記した。

### 4) 第4回審議

①開催日時： 平成 24 年 5 月 22 日（火） 10:00～12:30  
（第 20 回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

#### 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、金沢大学医薬保健研究域の資料が適切に提出されたことを受けて、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

金沢大学医薬保健研究域からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：虚血性心不全）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 23 年 2 月 17 日

厚生労働大臣 殿

|      |                  |                      |
|------|------------------|----------------------|
| 研究機関 | 所在地              | 石川県金沢市宝町 13-1        |
|      | 名称               | 金沢大学医薬保健研究域          |
|      | 研究機関の長<br>役職名・氏名 | 金沢大学医薬保健研究域長・教授・山本 博 |



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          |
|------------------------------------------|------------------------|
| 自己脂肪組織由来間質細胞を用いた再生医療に関する臨床研究・虚血性心不全に対して・ | 金沢大学医薬保健研究域医学系・教授・金子周一 |

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

|                            |                                          |                                    |   |
|----------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|---|
| 臨床研究の名称                    | 自己脂肪組織由来間質細胞を用いた再生医療に関する臨床研究-虚血性心不全に対して- |                                    |   |
| 研究機関                       |                                          |                                    |   |
| 名称                         | 金沢大学医薬保健研究域                              |                                    |   |
| 所在地                        | 〒920-8641 石川県金沢市宝町13-1                   |                                    |   |
| 電話番号                       | 076-265-2100                             |                                    |   |
| FAX番号                      | 076-234-4202                             |                                    |   |
| 研究機関の長                     |                                          |                                    |   |
| 役職                         | 金沢大学医薬保健研究域長                             |                                    |   |
| 氏名                         | 山本 博                                     |                                    | 印 |
| 研究責任者                      |                                          |                                    |   |
| 所属                         | 金沢大学医薬保健研究域医学系                           |                                    |   |
| 役職                         | 教授                                       |                                    |   |
| 氏名                         | 金子周一                                     |                                    | 印 |
| 連絡先                        | Tel/Fax                                  | Tel:076-265-2233 /Fax:076-234-4250 |   |
|                            | E-mail                                   | skaneko@m-kanazawa.jp              |   |
| 最終学歴                       | 金沢大学大学院医学系研究科                            |                                    |   |
| 専攻科目                       | 内科学                                      |                                    |   |
| その他の研究者                    | *別紙1参照                                   |                                    |   |
| 共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)   |                                          |                                    |   |
| 名称                         |                                          |                                    |   |
| 所在地                        | 〒                                        |                                    |   |
| 電話番号                       |                                          |                                    |   |
| FAX番号                      |                                          |                                    |   |
| 共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください) |                                          |                                    |   |
| 役職                         |                                          |                                    |   |
| 氏名                         |                                          |                                    |   |
| 臨床研究の目的・意義                 | *別紙2参照                                   |                                    |   |
| 臨床研究の対象疾患                  |                                          |                                    |   |
| 名称                         | 別紙3の条件を満たす虚血性心不全患者                       |                                    |   |



|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 選定理由                     | 虚血性心疾患を基礎疾患とする重症心不全は、一過性または持続的心筋虚血により心筋の変性をきたした終末像である。冠動脈形成術、冠動脈バイパス術など冠血行再建を行った後も、左室機能低下が続いた心不全状態にある。しかし、末期拡張型心筋症などと比べると、虚血壊死心筋周囲には、気絶状態または冬眠状態の心筋細胞が残存している可能性が高く、間質細胞による心機能改善が期待できるため、本疾患を選定した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 被験者等の選定基準                | *別紙3参照。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 臨床研究に用いるヒト幹細胞            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 種類                       | ヒト自己皮下脂肪組織由来間質細胞                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 由来                       | <input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来 <input type="radio"/> 死体由来                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 採取、調製、移植又は<br>投与の方法      | <p>*別紙6参照。</p> <p>① 脂肪組織採取方法<br/>         所要時間: 約1～1.5時間。 実施場所: 手術室。<br/>         全身麻酔下に、腹部または臀部、大腿部の皮下脂肪組織にチューメッセント液(麻酔溶液)(成分: 生理食塩水1000ml+1%リドカイン(1%キシロカイン)2ml+0.1%アドレナリン(ボスミン)1.5ml)を適量注入する。その後、通常形成外科領域で用いられる専用のシリンジで脂肪組織を含む懸濁液を採取部位より吸引する。この際、シリンジには麻酔溶液と脂肪組織が混合された状態で吸引されるため、採取された検体総量のうち脂肪組織が<math>3.3 \times 10^5</math>個/Kg投与の場合200g、<math>6.6 \times 10^5</math>個/Kg投与の場合400g採取されていることを確認する。</p> <p>② 脂肪組織処理方法(脂肪組織由来間質細胞の分離)<br/>         所要時間: 約2～3時間。 実施場所: 血管造影室。<br/>         脂肪組織分離装置に滅菌済みディスプレイセットを装着し、採取した脂肪組織(<math>3.3 \times 10^5</math>個/Kg投与の場合200g、<math>6.6 \times 10^5</math>個/Kg投与の場合400g)を脂肪組織収集容器内へ注入する。注入した脂肪組織を乳酸リンゲル液で洗浄する。その後、脂肪組織から細胞を分離する酵素を加え、消化処理する。消化処理後の細胞懸濁液を遠心処理にて濃縮、酵素の洗浄を行い、脂肪組織由来間質細胞を採取する。</p> <p>③ 移植方法<br/>         所要時間: カテーテル挿入に約10～20分、細胞投与に約20分～40分。<br/>         実施場所: 血管造影室。投与予定数の間質細胞を含有した乳酸加リンゲル液を、マイクロカテーテルを用いて経冠動脈的に投与する。</p> |
| 調製(加工)行程                 | 有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 非自己由来材料使用                | 有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 動物種( )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 複数機関での実施                 | 有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 他の医療機関への授与・販売            | 有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 安全性についての評価               | 脂肪組織分離装置を用いて採取された間質細胞について、ヨーロッパを中心に急性心筋梗塞患者を対象に、冠動脈への投与で同数の細胞投与についての安全性が報告されている(*別紙4)。脂肪組織採取は、協力研究員である美容外科専門医により、現在美容形成外科領域で一般的に行われているTumescent 脂肪吸引法を用いる。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 臨床研究の実施が可能であると<br>判断した理由 | *別紙5参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 臨床研究の実施計画                | *別紙6参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 被験者等に関するインフォームド・コンセント                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 手続                                         | ヘルシンキ宣言に則り、主治医または担当医は、同意書を元に患者に対して十分な説明を行い、その利益、不利益を十分に理解した後に、同意をいただく。いかなる場合においても本臨床研究における安全性の確保を最優先とする。本研究への参加はあくまでも患者の自由意志であり、不参加の場合にもなんら不利益を得ないこと、また同意後の撤回も可能であり、その後も適切な治療を受けられることを説明する。詳細は下記説明事項および*別紙7(インフォームド・コンセントにおける説明文書および同意文書)を参照。                                                                                                                                                    |
| 説明事項                                       | *別紙7説明文書参照。概要は、①臨床試験とは②臨床試験の概要③臨床研究の方法④臨床試験への参加について⑤安全性について⑥本臨床試験に参加できる患者さんについて⑦本臨床研究をさらに知りたい場合⑧プライバシーの保護⑨遺伝子発現解析に関する個人に関する情報の保護と管理⑩研究から生じる知的所有権について⑪費用の負担について⑫本臨床研究における利益相反について⑬得られた脂肪組織由来間質細胞について⑭試料等の保存、破棄方法⑮遺伝子カウンセリングについて⑯本臨床研究に対する被験者の健康被害に対する補償について⑰問い合わせ先⑱苦情の受付先⑲倫理委員会について                                                                                                               |
| 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                              | 単独でインフォームド・コンセントを取得することが困難な者を被験者とはしない。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 代諾者の選定方針                                   | 単独でインフォームド・コンセントを取得することが困難な者を被験者とはしないため代諾者は選定しない。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法                   | 「重大な事態」を以下のように定義し、対応する。<br>本研究において、各被験者の登録時より生じたすべての有害事象(あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候、症状または疾患)又は副作用のうち、重篤な有害事象は新GCP基準に基づき以下のように定義する。尚、本臨床試験との因果関係は問わない。<br>① 死亡<br>② 死亡につながる恐れのある症例<br>③ 治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例<br>④ 障害<br>⑤ 障害につながる恐れのある症例<br>⑥ ①から⑤に掲げる症例に準じて重篤である症例<br>⑦ 後世代における先天性疾病または異常<br>以上のような事象が発生した場合、研究責任医師または研究分担医師は、被験者に対して、直ちに適切な処置を行う。また、研究責任医師は、速やかに施設長ならびに厚生労働大臣に報告する。 |
| 臨床研究終了後の追跡調査の方法                            | 退院後は外来通院で経過観察を行う。追跡調査は「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準拠して、本研究責任者、分担者により、研究期間終了後10年間行う。追跡調査の内容は、移植後6カ月間での評価・検査項目に準じ、最低年1回行われる。                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 臨床研究に伴う補償                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 補償の有無                                      | 有                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 補償が有る場合、その内容                               | 別紙13添付資料1参照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 個人情報保護の方法                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 連結可能匿名化の方法                                 | 得られたデータは記録時に匿名方式で保存する。検査データはすべて、対比が必要な為、患者データの匿名化は連結可能匿名化とする。この際、個人識別に関するデータはパスワード管理とし、パスワードは個人識別情報管理者(代謝内分泌内科 准教授)が管理する。                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                           |                                     |                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           |                                     |                                                                                                                                                                                                                  |
|                           | その他                                 | 開示について:<br>本臨床研究成果や安全性評価の結果は、共同研究機関や各学会、学術雑誌およびデータベース上などに発表される可能性はあるが、個人情報保護法に則り、開示するデータは個人を特定できないものにするよう適切な配慮を十分に行う。本臨床研究への参加により、臨床受託研究審査委員会、厚生労働省や文部科学省の担当者が、被験者のカルテ閲覧を行なう可能性はあるが、被験者および家族のプライバシーが外部に漏れることはない。 |
| その他必要な事項<br>(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                   | 金沢大学恒常性制御学講座の運営費交付金等にて負担する。                                                                                                                                                                                      |
|                           | 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 | 自己脂肪組織由来間質細胞群を用いた虚血性心不全に対する冠動脈内投与による再生療法の検討は我が国において報告がない。また、ヨーロッパでは急性心筋梗塞を対象とした検討がなされているが、陈旧性心筋梗塞や虚血性心筋症を対象とした冠動脈投与による検討は国外を含めてもない。                                                                              |

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- ☒ 研究者の略歴及び研究業績(\*別紙8)(第二版改定)
- ☒ 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)
- ☒ 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10)
- ☒ 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11)
- ☒ 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12)
- ☒ 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(\*別紙7)第二版改定
- ☒ その他(資料内容:実施計画書 \*別紙13)(第二版改定)
- ☒ その他(資料内容:プロトコール関連資料 \*別紙14)
- ☒ その他(重症虚血性心不全に対する自己脂肪組織由来間質細胞投与経験報告書 \*別紙15)
- ☒ その他(倫理委員会議事録\*別紙16)
- ☒ その他(倫理委員会結果報告書 \*別紙17-1)
- ☒ その他(倫理委員会結果報告書 \*別紙17-2)
- ☒ その他(倫理委員会名簿 \*別紙18)
- ☒ その他(倫理委員会設置要項 \*別紙19)
- ☒ その他(資料内容:別紙2添付資料1 Intracoronary administration of ADSCs)
- ☒ その他(資料内容:別紙4添付資料1 Celution Biocompatibility Test)
- ☒ その他(資料内容:別紙4添付資料2 Celution CE Mark)
- ☒ その他(資料内容:別紙4添付資料3 APOLLO試験clinical trial.gov)
- ☒ その他(資料内容:別紙4添付資料3- 2日経メディカル記事)

- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料3- 3APOLLO試験発表スライド)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料4 PRECISE試験clinical trial.gov)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料4-2 PRECISE試験2010年AHA抄録)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料5 Celase安全性関連資料1)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料6 Celase安全性関連資料2)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料7 Intravase安全性関連資料)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料8 Celase, Intravase Biocompatibility Test)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料9 Intravase Biocompatibility Table)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料10 biological verification of sterile intravaseGMP production lots CPr733)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料11 Intravase成分)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料12改定2版 マウスにおける脂肪組織由来間質細胞の生体への投与の安全性検討結果)(第2版追加)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料13 イヌおよびネコにおける脂肪組織由来間質細胞の生体への投与の安全性検討結果)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料14改定2版 大動物における脂肪組織由来間質細胞の冠動脈投与に関する検討)(第二版追加)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料14補足 大動物における脂肪組織由来間質細胞の冠動脈投与に関する検討)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料15 マウスに対するヒト脂肪組織由来間質細胞投与の安全性検討結果)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料16 脂肪吸引論文)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料17 脂肪吸引安全性に関する論文)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料18 セレースの生体への影響についての検討(残留検査サマリー)(第2版追加)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料19 APOLLO study 開始承認書類(第2版追加)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料20 PRECISE study 開始承認書類(第2版追加)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料21 マイクロカテーテル通過の細胞生存率への影響の検討(第2版追加)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料22 Summary Preclinical Animal Testing for Cardiovascular Applications(第2版追加)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料23 安全性薬理試験に相当する報告(第2版追加)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料24 脂肪組織分離装置により獲得される細胞数(第2版追加)
- ☑ その他(資料内容:別紙5臨床研究の実施が可能であると判断した理由)
- ☑ その他(資料内容:別紙5添付資料1 心筋梗塞に対する再生療法の論文)
- ☑ その他(資料内容:別紙5添付資料2 日本美容外科学会会報)
- ☑ その他(資料内容:別紙6改訂3 臨床研究の実施計画:冠動注
- ☑ その他(資料内容:別紙6添付資料1 脂肪組織採取手順)

- ☑ その他(資料内容:別紙6添付資料2 脂肪組織分離装置製品概要書)
- ☑ その他(資料内容:別紙6添付資料3 脂肪組織分離装置製品標準書)
- ☑ その他(資料内容:別紙7改訂3 患者説明文書「冠動注」)
- ☑ その他(資料内容:別紙8改訂4 研究者の略歴及び業績)
- ☑ その他(資料内容:別紙9研究機関の施設の状況)
- ☑ その他(資料内容:別紙9添付資料1 清浄度一覧(手術室・IVR室・心カテ室))
- ☑ その他(資料内容:別紙9添付資料2 図面(手術室))
- ☑ その他(資料内容:別紙9添付資料3 清浄度回復特性(手術室))
- ☑ その他(資料内容:別紙9添付資料4 清浄度測定(手術室))
- ☑ その他(資料内容:別紙9添付資料5 騒音測定(手術室))
- ☑ その他(資料内容:別紙9添付資料6 フィルターリーク測定(手術室))
- ☑ その他(資料内容:別紙9添付資料7 室内外圧力差測定(手術室))
- ☑ その他(資料内容:別紙9添付資料8 図面(IVR,心カテ室))
- ☑ その他(資料内容:別紙9添付資料9 粉塵測定記録(IVR-1,2、心カテ室))
- ☑ その他(資料内容:別紙10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)
- ☑ その他(資料内容:別紙11同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況)
- ☑ その他(資料内容:別紙11添付資料1 ヒト脂肪組織由来多分化能細胞による治療)
- ☑ その他(資料内容:別紙12平易な形での要綱)
- ☑ その他(資料内容:別紙13改訂3 医の倫理委員会計画書(心臓再生治療))
- ☑ その他(資料内容:別紙13添付資料1補償についての記載)
- ☑ その他(資料内容:別紙13添付資料2補償について金沢大学医学倫理委員会承認書)
- ☑ その他(資料内容:別紙14改訂2 ポンチ絵)
- ☑ その他(資料内容:別紙15 脂肪組織由来再生細胞を用いた虚血性心不全にたいする臨床試験患者経過)
- ☑ その他(資料内容:別紙16 倫理委員会議事録)
- ☑ その他(資料内容:別紙17-1 倫理委員会結果報告書1)
- ☑ その他(資料内容:別紙17-2 倫理委員会結果報告書2)
- ☑ その他(資料内容:別紙18 倫理委員会名簿)
- ☑ その他(資料内容:別紙19 倫理委員会設置要項)
- ☑ その他(資料内容:別紙20 平成23年10月12日医学倫理委員会議事要旨(第2版追加))

## 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綱

血栓または、動脈硬化巣により閉塞した冠動脈の血流を改善する治療（経皮的冠動脈形成術）の普及、冠動脈バイパス術の進歩により急性心筋梗塞における急性期予後は飛躍的に改善しました。その一方で心筋壊死や心筋虚血再灌流障害による心機能（特に左室収縮能）の低下により、重症慢性心不全に移行する患者は、食文化の欧米化も影響して、増加傾向にあります。元来、虚血性心疾患治療の目標は狭窄または閉塞した冠動脈の血流改善にとどまらず、心筋虚血により心収縮能が低下することを最小限にとどめ、心不全死を抑止することにあります。このため、2000年以降、虚血性心疾患に対する幹細胞を用いた心筋再生療法が臨床応用され始め、良好な結果が示唆されてきています。しかし、含有幹細胞数の非常に少ない骨髓や末梢血から幹細胞や前駆細胞を分離し、再生治療に十分な細胞数に調整する作業は、頻雑で長時間を要し、採取の際の侵襲もきわめて高く、感染などの合併率を増加させることなどが問題となっています。

この点で、脂肪組織には、脂肪細胞のほかに間質細胞が存在し、その中には間葉系幹細胞と呼ばれる心筋細胞へ分化可能な細胞が含まれており、採取単位体積あたり、骨髓の約 100 倍の間葉系幹細胞を有していることが明らかとなっています。

そこで本研究では比較的低侵襲に採取可能で、かつ培養など頻雑な操作を必要とせず十分に間葉系幹細胞を準備できる自己脂肪組織由来間質細胞による心筋再生医療を目標としています。自己脂肪組織由来間質細胞は、美容外科領域にて一般的に行われている脂肪吸引法で組織を採取し、完全密閉無菌回路にて間葉系幹細胞を約 5%と豊富に含む間質細胞を迅速に濃縮分離します。採取された自己脂肪組織由来幹細胞を用いて、種々の臓器、組織の再生に向けて臨床試験が進行中です。虚血性心疾患に関しては、2007年に子牛を用いた前臨床試験で有効性と安全性が証明されています。さらに2007年1月からは血行再建未施行の虚血性心疾患患者を対象とした自己脂肪組織由来間質細胞療法 **The PRECISE Trial** (Clinical Trial.gov 番号 NCT00426868)と、2007年11月からは血行再建に成功した急性心筋梗塞患者を対象とした自己脂肪組織由来間質細胞療法 **The APOLLO Trial** (Clinical Trial.gov 番号 NCT00442806)が現在進行中です。

以上のことを背景として、本臨床試験では、急性または陳旧性心筋梗塞による低左心機能患者に対して、自己脂肪組織由来間質細胞を経冠動脈的に投与し、その安全性、ならびに臨床上の有効性についての検討を行います。

# **臨床研究ご参加についての説明書**

**自己脂肪組織由来間質細胞を用いた再生医療に関する臨床研究  
-虚血性心不全に対して-**

**(金沢大学医学倫理委員会最終承認日 2012 年 3 月 29 日)**

## 自己脂肪組織由来間質細胞を用いた再生医療に関する臨床研究 -虚血性心不全に対して-

### はじめに

新しく開発された治療法ならびに治療手技を多くの患者さんに使えるようにするためには、その治療法、治療手技が安全であること、および疾患の治療に有効であることを確認した上で、厚生労働省から認可を受ける必要があります。その承認を得るために、患者さんに新しい治療法、治療手技を用いたときの安全性と有効性を確認することを「臨床試験」と呼びます。従って、臨床試験は新しい治療法が広く普及するか否かを決定するのに極めて大切なものです。

### 本臨床試験の概要

心臓を栄養する血管のことを冠動脈といいます。この冠動脈が、動脈硬化により細くなり、血液の流れが悪くなる状態を虚血性心疾患と呼んでいます。その中で、血液の塊などで血管が詰まって、血液が流れなくなり、心臓の筋肉が壊死してしまう状態を心筋梗塞といいます。

現在、心筋梗塞など虚血性心疾患に伴う心不全の治療法として経皮的冠動脈形成術や外科的冠動脈バイパス術といった冠動脈の血流を改善する冠血行再建術があります。しかし、心筋梗塞の場合、比較的早期の血行再建術が奏効した症例では心機能低下は軽度で済みますが、冠動脈の血流が途絶えた状態が長時間に及んだ症例では著しい心機能の低下をきたし、重症慢性心不全として生活の質が極度に低下してしまい、生命にかかわることがあります。

近年、心筋再生療法として、本来白血球や赤血球など血液細胞を産生する骨髄(胸骨や骨盤など骨の内部に存在)細胞の、心臓への移植が研究され、一部で良好な成績を収めています。これは骨髄細胞の一部が、本来再生しないといわれている心筋に分化し、心機能が改善することを期待する治療です。しかし骨髄から細胞を抽出して利用する場合、十分な数の細胞を採取することが難しく、非常に限られた数しか採取できません。そのため、再生治療のための細胞を骨髄から分離し、さらに数を増やすために培養する必要が在り、細胞移植の準備が整うまでに複雑な作業と時間がかかります。このため、出血や感染さらに培養細胞投与のため、ある種のアレルギー反応を合併する可能性が高い事が問題となっています。この点で、現在、より安全で効率のよい細胞治療として自己脂肪組織由来再生細胞が注目され、欧米では一部臨床応用されています。脂肪組織には、脂肪細胞のほか、再生治療に応用できる可能性が高い、自己脂肪組織由来再生細胞とよばれる特別な細胞が存在していることが知られるようになってきています。実際に、心筋細胞や、血管形成に必要な細胞へ分化することが報告されています。脂肪組織から抽出できる再生細胞の数は、骨髄などと比較すると約 100～500 倍といわれており効率が非常に良く培養など細胞



数を増やす作業をせずに必要な細胞を採取することが出来ます。このため、アレルギー反応の心配がなく、感染の合併も最小限に抑えることが可能です。

現在ヨーロッパでは、すでに急性心筋梗塞、陳旧性心筋梗塞による心不全に対する再生治療として臨床試験が開始されています。

実際には通常の虚血性心疾患治療として一般的である経皮的冠動脈形成術(血栓吸引術、冠動脈拡張術、ステント留置術)施行後に全身状態が安定していることを確認した上で治療を実施します。

## 臨床研究の方法

今回の臨床研究では、安全性を確認することを目的としています。参加にご同意いただいた最初の3名の患者様は、約200ccの脂肪を採取し、その脂肪から分離精製した $3.3 \times 10^5$ 個/kg(体重60kgの方で約 $2.0 \times 10^7$ 個)を投与し、次の3名の監査様では、約400ccの脂肪を採取し、その脂肪から分離精製した $6.6 \times 10^5$ 個/kg(体重60kgの方で約 $4.0 \times 10^7$ 個)を投与する予定です。

まず局所麻酔下で、腹壁または臀部～大腿背側から患者自身の皮下脂肪組織を美容外科での脂肪吸引と同じ手技により約200～400cc吸引採取します。実際には、皮膚局所に局所麻酔(キシロカインという麻酔液)を注入し、皮膚を1cm程度切開します。その切開部から1mmの細長いチューブを挿入し、麻酔液と生理食塩水の混じった液体を注入しながら、脂肪採取部位全体の皮下に滑らせるように挿入し、脂肪組織を柔らかくします。次に、脂肪吸引用の3mm程度のチューブを皮膚切開線から皮下に挿入し、先端を皮膚の上から優しく抑えながらチューブを滑らせて、最初に注入した生理食塩水と一緒に脂肪組織を吸引採取します。

この脂肪組織を、脂肪組織分離装置(Celution システム)を用いて再生治療に使用する細胞だけを洗浄と遠心分離を自動的に繰り返しながら取り出します。具体的には調整した細胞を、 $1.0 \times 10^6$ /mlの細胞濃度になるよう乳酸加リンゲル液にて混濁し、投与予定細胞液( $3.3 \times 10^5$ 個/kgまたは $6.6 \times 10^5$ 個/kg)を調整します。

移植する再生細胞液は心筋梗塞の原因となった冠動脈内に、通常の冠動脈造影と同じ要領で、細長い管を用いて注入投与します。具体的には細胞投与予定の冠動脈内に通常の経皮的冠動脈形成術を行うのと同様に、柔らかくて細い(0.014インチ)ワイヤーを冠動脈末梢まで挿入します。このワイヤーに沿わせて細胞投与用のさらに細長い管を冠動脈内に挿入し、心筋梗塞の際に閉塞した部分まで進めます。その後、ワイヤーを抜き、その穴から再生細胞液をゆっくり注入します。注入終了後、冠血流が障害されていないことを造影にて確認して、全ての道具を回収して終了です。これらの手技は通常の冠動脈形成術を施行している時と同様の手技であり、感染や出血といった合併症の出現率も代わりがありません。その後、心機能の評価のため通常の心

筋梗塞の患者さんに行う検査(心電図、心エコー、核医学検査など)を施行し、心機能改善の状態を評価し臨床上的安全性と有効性を検討する研究です。以上のように、脂肪組織を用いた心筋再生治療は欧米では臨床試験として現在進行中ですが、日本では初めての試みであり臨床効果が期待できる半面、予期せぬ合併症を来す可能性もあり術中、術後は慎重に経過を観察させていただきます。

## 本臨床研究の期間とスケジュール

本臨床研究は、細胞投与 6 ヶ月後において安全性を評価し、研究参加期間終了となります。

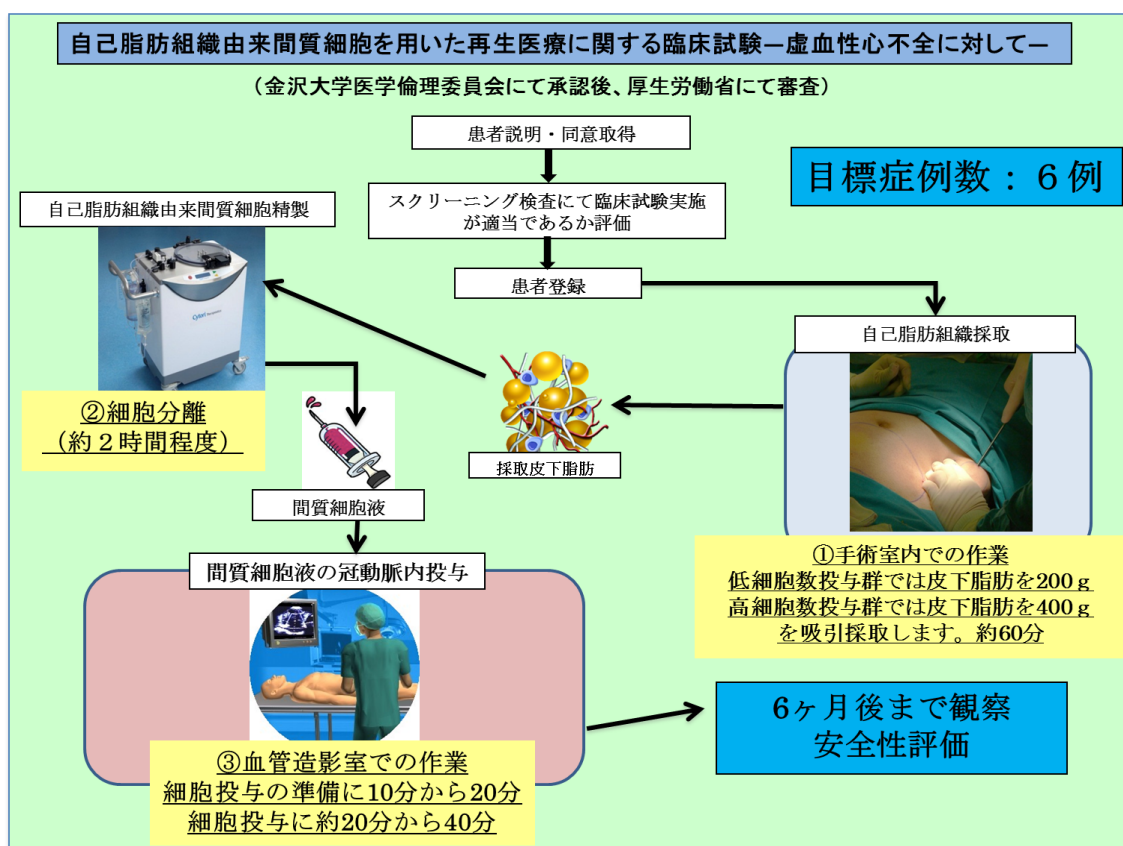
|              | 治療前  | 投与日 | 治療後  |      |       |       |       |
|--------------|------|-----|------|------|-------|-------|-------|
|              |      |     | 1 日後 | 1 週後 | 1 ヶ月後 | 3 ヶ月後 | 6 ヶ月後 |
| 同意取得         | ○    |     |      |      |       |       |       |
| 脂肪採取<br>細胞投与 |      | ○   |      |      |       |       |       |
| Tc-心筋スキャン    | ○2w前 |     |      |      | ○     |       | ○     |
| 心臓 MRI       | ○2w前 |     |      |      |       |       | ○     |
| 血液検査         | ○    | ○   | ○    | ○    | ○     | ○     | ○     |
| 心エコー検査+心電図   | ○    |     | ○    | ○    | ○     |       | ○     |
| 遺伝子発現解析      | ○    |     | ○    | ○    | ○     | ○     | ○     |
| 筋交感神経活動記録    | ○    |     |      | ○    |       |       | ○     |
| 有害事象         |      | ○   | ○    | ○    | ○     | ○     | ○     |

上記スケジュール表のように実際の臨床試験は、次のように進めます。

- (1) **治療前**：臨床試験の説明後、同意書に署名捺印をいただいたうえで、核医学検査(Tc-心筋スキャン)、MRI 検査、心エコー検査、自律神経機能検査(筋交感神経記録)血液検査、遺伝子発現解析用血液採取を実施。
- (2) **細胞投与当日**：再度、脂肪採取前、細胞投与前に同意書を取得し、手術室での皮下脂肪吸引、脂肪組織からの細胞分離、冠動脈内への細胞投与を行い、血液検査を実施し、有害事象をチェックする。

- (3) **細胞投与翌日**：血液検査、心エコー検査、遺伝子発現解析用血液の保存を実施し、有害事象をチェックする。
- (4) **細胞投与 7 日目**：血液検査、心エコー検査、遺伝子発現解析用血液の保存、自律神経機能（筋交感神経記録）を実施し、有害事象をチェックする。
- (5) **細胞投与 1 ヶ月目**：核医学検査（Tc-心筋スキャン）、心エコー検査、自律神経機能検査（筋交感神経記録）血液検査、遺伝子発現解析用血液採取を実施し有害事象をチェックする。
- (6) **細胞投与 3 ヶ月目**：血液検査、遺伝子発現解析用血液の保存を実施し有害事象をチェックする。
- (7) **細胞投与 6 ヶ月目**：核医学検査（Tc-心筋スキャン）、MRI 検査、心エコー検査、自律神経機能検査（筋交感神経記録）血液検査、遺伝子発現解析用血液採取を実施し、有害事象をチェックし、臨床試験終了とします。

実際の、臨床研究は、下のイラストの様な流れで行われます。



## 臨床研究終了後の追跡調査について

細胞投与後 6 ヶ月で臨床研究参加期間が終わりますが、その後 10 年間、追跡調査を行わせていただきます。追跡調査の内容は、有害事象の有無を含めた経過の調査であり、移植後 6 カ月間での評価・検査項目に準じ、通常の外来診療として行われる自覚症状の確認、血液検査、心エコーによる心機能評価を、可能な範囲で、最低でも 1 年に 1 回は行いますので、ご協力ください。

## 本臨床試験への参加について

本臨床試験の目的は、上述の通りですが、臨床試験の性格上、期待通りの効果が得られなかったり、予測しえない合併症や副作用が発生する危険性があります。しかし、新しい治療法の開発には避けられないものです。そこで、本臨床試験に参加される患者さんの人権を守るために、以下を基本原則と致します。

- 本臨床試験への参加は、あくまでもあなたの自由意思に基づいて決めるものです。
- 本臨床試験について説明を受けた後、試験への参加を拒否しても、あなたが今後の治療において不利益な取扱いを受けることはありません。
- 本臨床試験への参加に同意し、署名、捺印した後でも、あなたの意思に変化が生じた場合、いつでも同意を撤回し、中止することができます。

## 安全性について

### 1. 脂肪組織採取による合併症などについて

脂肪組織は、腹壁あるいは臀部から大腿背側より約 200 あるいは 400 g を局所麻酔下に吸引にて採取します。脂肪吸引は、美容外科領域で既に確立され、一般に広く行われている手技であります。一つの目安として 2000cc 以上の大量の脂肪吸引の場合で塞栓症の合併率が 0.5% 以下で一時的な人工呼吸器の装着を必要としたと報告されています。そこで、手技中は心電図、動脈圧、呼吸状態などを慎重に観察しながら美容外科、循環器内科、消化器内科、消化器外科の専門医が協力して手技に当たり、血行動態や呼吸状態の変化に対しては迅速に対応できる準備をしたうえで治療を行います。

### 2. 脂肪組織分離装置 Celution® について

脂肪組織分離装置 Celution(米国 Cytori Therapeutics 社製)は、欧州 CEmark を取得しており、電気製品、通信機器、産業機械、医療機器等についての欧州連合における統一された規格基準を満たしております。しかし、我が国の医薬品医療機器総合機構および米国厚生省・食品

医薬品局の規制基準による承認はうけておりません。

本装置は、滅菌済みで密閉された使い捨て回路を使って、吸引採取した皮下脂肪を処理するため、細胞は無菌状態で分離採取されます。このため、細胞を体内に投与するとき以外に感染の危険性はありません。欧米において、本装置を使って採取した細胞で、乳房再建術、虚血性心疾患（急性心筋梗塞や陳旧性心筋梗塞など）を対象にした再生医療の臨床試験が行われておりますが、装置に関する副作用の報告はなく、安全性と一定の治療効果が報告されております。

### 3. 責任冠動脈への脂肪由来再生細胞液注入に関して。

冠動脈内にバルーンカテーテルを挿入する技術はすでに確立しており、通常の経皮的冠動脈形成術の手技と全く同じです。経カテーテル的に脂肪由来再生細胞液を冠動脈内に投与することは、冠拡張薬などを注入する手技と代わりが無く、問題はありません。つまり、通常の心臓カテーテル検査ならびに経皮的冠動脈形成術の場合と変わりはないと考えられます。

### 4. 脂肪由来再生細胞投与について。

今回の臨床研究で使用する脂肪由来濃縮再生細胞液は、あくまで自己の腹壁、臀部から大腿背側の皮下脂肪組織由来であり一回の注入量も一回に数 cc と微量であり、所謂、脂肪塞栓などの合併はきわめて少ないと考えられます。感染の合併に関しても通常の冠動脈形成術と同等であり通常の感染予防の抗生剤使用で問題は回避できると考えられます。以前は細胞の投与により自己免疫疾患の発症やアレルギー反応が危惧されましたが、骨髄由来細胞の投与が臨床応用されている現在ではこれらの合併症は極めて希であると考えられます。さらに自己の脂肪組織由来の細胞を使用することで倫理上の問題が少なく、免疫学的問題がないと判断されます。細胞投与中において、経皮的動脈血酸素飽和度、心電図、神経学的症状をモニターし、塞栓症が疑われた場合、また、アレルギー反応が生じた場合、直ちに細胞投与を中止し、塞栓症、アレルギーに対する処置を開始します。

## 本臨床試験に参加できる患者さんについて

急性心筋梗塞のうち、冠動脈閉塞後の冠動脈血流再開までの時間が 2 時間以上経過していた患者様または陳旧性心筋梗塞患者様のうち左室収縮性が極端に低下した状態（左室収縮分画が 40%未満）でかつ経皮的冠動脈形成術に成功した患者様のうち、以下のすべての選択基準を満たし、責任医師および担当医師が選定した患者さんです。

- 急性心筋梗塞患者、または陳急性心筋梗塞のうち左室収縮性が低下している心不全患者。
- 自己免疫疾患や免疫異常を有しない患者。
- 妊娠、授乳中でない患者。
- 経皮的冠動脈形成術に成功した患者。

さらに、これらの判断基準への適合の有無を「金沢大学 医学倫理委員会」で評価され、基準に

適合していると承認された患者さんです。

## この臨床研究に関する情報の提供について

この臨床研究に関する資料を入手、閲覧できます。また、あなたの健康およびこの臨床研究参加の意思決定に影響を与えるような新しい情報は、すみやかにあなたにお伝えします。

## プライバシーの保護

あなたの診療記録(カルテ)をはじめとする個人情報、法律で定められた「医師の守秘義務」に則り、金沢大学附属病院で厳重に管理し、秘密は厳守されます。また、金沢大学附属病院には、「独立行政法人の保有する個人情報の保護に関する法律」が適用されます。厚生労働省のガイドラインに基づいた金沢大学個人情報取扱規程を定め、個人情報の保護を行っています。この臨床研究の記録は、厚生労働省へ報告されますが、あなたのプライバシー、個人情報は守られています。また、あなたの記録は学会に報告されたり、論文として医学雑誌に掲載される場合がありますが、いずれの場合も個人が特定されない形での報告であり、あなたのプライバシーは守られます。

## 遺伝子発現解析に関する個人に関する情報の保護と管理

個人に関する情報の保護と管理は、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」に基づいて行います。試料・データはすべて連結可能匿名化とし、個人識別に関するデータは個人識別情報管理者が管理します。データは研究室に設置したネットアクセス不能の専用コンピューターにて一括管理し、データアクセスは研究従事者がパスワードを用いて行います。また、各症例の遺伝子発現情報の管理、情報解析も専用コンピューターにて一括して保存し、部外者のアクセスを禁じます。

## 研究から生じる知的所有権について

本臨床研究の結果から、特許などの知的所有権が生じた場合は、研究者あるいは研究機関がその知的所有権を持ちます。

## 費用の負担について

通常の治療に必要な費用以外は、すべて内科において負担致します。

### **本臨床研究における利益相反について**

本研究は、金沢大学恒常性制御学講座の運営交付金等によって行います。本研究では、脂肪組織分離装置は米国 Cytori Therapeutics Inc.が製造したものを購入し、使用いたしますが、本研究組織が同社および関連施設から利益をうけとることはありません。

### **得られた脂肪組織由来間質細胞について**

得られた余剰脂肪組織由来間質細胞について、培養、凍結保存、および遺伝子発現解析、動物への投与実験に用いられることがあります。

### **試料等の保存、破棄方法**

試料や情報を本研究後も保存することに同意が得られた場合、個人識別情報管理者の管理の下、連結可能匿名かの上、金沢大学恒常性制御学講座において保存します。試料や情報を本研究後も保存する事に同意が得られなかった場合、研究終了後に試料等の破棄を、匿名化を再確認した上で実施します。

### **遺伝子カウンセリングについて**

当研究に関連した遺伝子解析研究に関して、不安に思うことがあったり、相談したいことがある場合は、専門のカウンセラーの紹介を受けることができます。

### **本臨床研究に対する被験者の健康被害に対する補償について**

健康被害に対する補償については下記のとおりです。

#### **「臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償について」**

##### **補償制度について**

臨床研究は細心の注意をもって行われますが、使用された臨床研究用治療薬或いはそれに関連する治療行為による副作用等により、万一あなたに健康被害が生じた場合に備え、金沢大学附属病院では補償制度を用意しています。

## 1 本臨床研究に係わる補償制度の概要

### (1) 補償原則

- ① あなたが保険診療以外で実施される臨床研究に参加し、これによって健康被害が生じたと推定される場合は、臨床研究実施施設である金沢大学附属病院が補償を致します。
- ② 臨床研究で使用される治療薬或はそれに関する治療行為は、新規性の高い治療で、かつ有効な治療方法が明らかでない疾患が対象となっているため、補償の内容は、臨床研究に起因して生じたとみられる健康被害に限られます。
- ③ なお、本補償制度によることなく国立大学附属病院損害賠償責任保険の対象となる場合は、当該保険の補償を適用することとし、本補償制度は適用されません。

### (2) 補償の内容

- ① 臨床研究に起因して副作用等の健康被害が生じた場合には、臨床研究実施施設である金沢大学附属病院が医療費を負担致します。但し、治療に健康保険等を使用する場合は、保険給付分を除く自己負担分の医療費を負担致します。
- ② 上記以外のもの、例えば差額ベッド代や休業補償金等の補償金は、お支払はできません。

## 2 補償とならない場合

### (1) 補償責任の除外

- ① 補償の対象となるのは、保険診療以外で実施される臨床研究に限られます。保険診療による臨床研究は補償の対象外となります。
- ② 臨床研究以外の原因に起因するとみられる健康障害、例えば、入院中の転倒にともなう骨折、給食による食中毒、通院途上での事故等(これらを機会原因といいます。)、臨床研究との因果関係が認められないものについては、補償の対象となりません。
- ③ 健康障害の原因・因果関係が他に明確に説明出来るもの(原疾患の進行に伴う死亡など)、あるいは、今回の臨床研究と健康障害発現との時間的経過・その他の理由により関連性の推定が及ばないもの(臨床研究用治療薬を服用する以前から出ていた症状など)、その他当該健康障害が臨床研究に起因するとみることが不適切な場合は、補償の対象となりません。

### (2) 補償責任の制限

- ① 健康被害が生じていても、臨床研究との因果関係が推定できない場合には、補償の



対象とはなりません。

- ② 虚偽の申告或いは医師の指示に従わなかったなど、あなたの故意・過失が健康被害の発症に影響しているような場合には、補償の対象とはならず、あるいは補償の内容が制限される場合があります。
- ③ 臨床研究自体が無効であったという効能不発揮の申し出については、補償の対象とはなりません。

### 3 補償手続き

#### (2) 被害の申し出

副作用等の健康被害があったと思われる場合には、主治医或いは受診診療科、又は金沢大学臨床試験管理センター（電話：076-265-2049）にお申し出ください。

#### (3) 判定委員会

- ① 因果関係の判定・補償の決定は、担当した医療従事者の意見を参考に臨床研究実施施設である金沢大学附属病院臨床試験審査委員会において行います。
- ② 金沢大学附属病院臨床試験審査委員会の判定に不服がある場合には、あなたの同意を得た上で、金沢大学附属病院の費用負担において、日本医事法学会会員等の中立的な第三者に判定委員を依頼し、この判定委員の意見を尊重します。
- ③ 金沢大学附属病院臨床試験審査委員会の判断は、賠償責任請求問題には関与しないこととします。
- ④ 金沢大学附属病院臨床試験審査委員会の判定及び補償に不服がある場合には、通常の民事訴訟等、民事責任ルールにより解決戴くことになります。その場合、支払済の補償は損害に填補されます。

#### (4) その他留意事項

医療費等をお支払いする際には、あなたの口座番号をお聞きしたり、健康保険証の写し等必要書類を提出していただきますので、あらかじめご承知おきください。

このほか、補償に関しご質問等がありましたら、主治医或いは受診診療科、又は金沢大学臨床試験管理センターにご遠慮なくお申し出下さい。

### 問い合わせ先

説明・診療担当者・氏名：金子周一、高村雅之

電話：076-265-2233、ファックス 076-234-4250

### 苦情の受付先

上記問い合わせ先、または、金沢大学臨床試験管理センター

電話：076-265-2049

### 倫理委員会での審議、承認について

本臨床試験は、金沢大学医学倫理委員会にて2回の審査の後、平成21年1月30日に承認されております。その後、改訂に対し3回の追加審査を受けており、平成24年3月29日に最終承認されています。

以上、本臨床試験に関する説明を受けました。

平成 年 月 日

本人署名

印（代理記載者氏名

印）

（続 柄

）

実施責任者 金 子 周 一

説明者

印

(臨床研究説明時)

## 同 意 書

金沢大学医薬保健研究域長  
山本 博 殿

私は、臨床試験「自己脂肪組織由来間質細胞を用いた再生医療に関する臨床研究 ～虚血性心不全に対して～」の目的、方法、効果及び危険度等について、担当医師から説明を受け理解しました。

この臨床試験に参加することに、同意します。

はい            いいえ

余剰脂肪組織由来間質細胞についての凍結保存、および遺伝子発現解析、動物への投与実験の使用に同意します。

はい            いいえ

平成    年    月    日

住    所    〒

被験者の氏名

( 明 大 昭 平 )      年      月      日生

本人署名

⑩

(代理記載者氏名)

(続    柄)

住    所    〒

(脂肪組織採取前)

## 同 意 書

金沢大学医薬保健研究域長

山本 博 殿

私は、臨床試験「自己脂肪組織由来間質細胞を用いた再生医療に関する臨床研究 ～虚血性心不全に対して～」の目的、方法、効果及び危険度等について、担当医師から説明を受け理解しました。

この臨床試験実施のための皮下脂肪吸引採取を受けることに、同意します。

はい いいえ

余剰脂肪組織由来間質細胞についての凍結保存、および遺伝子発現解析、動物への投与実験の使用に同意します。

はい いいえ

平成 年 月 日

住 所 〒

被験者の氏名

( 明 大 昭 平 ) 年 月 日生

本人署名

⑨

(代理記載者氏名)

(続 柄)

住 所 〒

(細胞投与前)

## 同 意 書

金沢大学医薬保健研究域長  
山本 博 殿

私は、臨床試験「自己脂肪組織由来間質細胞を用いた再生医療に関する臨床研究 ～虚血性心不全に対して～」の目的、方法、効果及び危険度等について、担当医師から説明を受け理解しました。

この臨床試験のための自己脂肪組織由来間質細胞の投与を受けることに、同意します。

はい            いいえ

余剰脂肪組織由来間質細胞についての凍結保存、および遺伝子発現解析、動物への投与実験の使用に同意します。

はい            いいえ

平成    年    月    日

住    所    〒

被験者の氏名

( 明 大 昭 平 )      年    月    日生

本人署名

⑨

(代理記載者氏名)

(続    柄)

住    所    〒