

平成 25 年 4 月 18 日

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

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

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

記

1. 小児重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発

申請者：大阪大学医学部附属病院 病院長 吉川秀樹

申請日：平成 24 年 12 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	小児重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発
申請年月日	平成24年12月26日
実施施設及び研究責任者	実施施設：大阪大学医学部附属病院 研究責任者：澤 芳樹
対象疾患	小児重症心筋症
ヒト幹細胞の種類	骨格筋筋芽細胞
実施期間及び対象症例数	5年間 目標症例数：15例
治療研究の概要	標準的心不全治療を行っても改善が認められない小児重症心筋症患者に対し、自己の腓腹筋から単離した筋芽細胞を、温度応答性培養皿を用いてシート化し、心臓外壁に移植する。
その他（外国での状況等）	申請者らは、小動物のみならずイヌやブタ心不全モデルに対して、筋芽細胞シート移植を行い有効性を確認している。またヒト成人の拡張型心筋症及び虚血型心筋症に対しても実施している（重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発：大臣意見2009年7月30日発出）。さらにテルモにより成人虚血型心筋症に対し治験が開始されている。
新規性について	本研究は、小児心筋症に対し筋芽細胞シート移植を実施する点で新規性がある。

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（○）と主な変更内容（●）

0) 審査回数

1回（平成25年3月）

1) 第1回審議

①開催日時：平成25年3月27日（水）17:00～19:00

（第25回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

平成24年12月26日付けで大阪大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：重症心筋症）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項について、適切に返答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。

（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

○ 培養に患児からの血清を用いることになっておりますが、低年齢で血清を70mlも採取するのは安全性上も大丈夫でしょうか？（血液としては150mlほどになると思えるのですが）

- 「ご指摘の通り、患児の年齢や体格によっては、血清を一度に70ml採取することの安全性を懸念することはございます。手順書上、「骨格筋採取と同時に血清採取を行うことが望ましい」としてはありますが、患児の年齢や体格に応じて、血清の分割採取も検討いたします。」との返答を得た。

3. 説明同意文書について

○ 同意説明文書で、対象が小学生（低学年・高学年）、中学生以上のものもご用意いただいておりますが、意欲的な取組と思えます。しかしながら、「さいぼうシートちりょう」など専門用語は特に説明はなくそのまま使われている用語も見受けられます。専門用語については簡略な説明を付けていただけるとでしょうか。

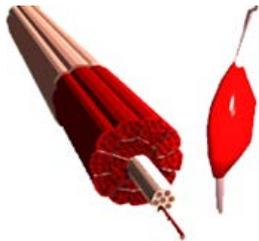
- 「アセント文書に用いている用語につきましては、ご指摘の通り、専門用語も含まれておりました。「さいぼうシートちりょう」につきましては、各アセントの 3 ページ目に、簡単な説明を追記いたしました。また、アセント文書の用語を全面的に見直し、「脈が乱れる」等一部修正致しました。」との返答を得た。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

大阪大学医学部附属病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：重症心筋症）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

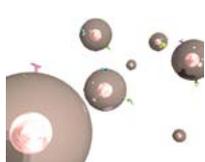
骨格筋採取



麻醉下に腓腹筋から骨格筋を3g以上採取



細胞培養・単離

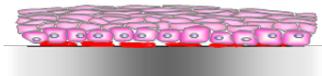


Cell Processing Centerにて筋芽細胞を単離・培養

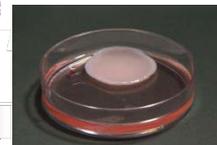
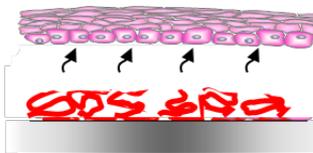


筋芽細胞シート作成

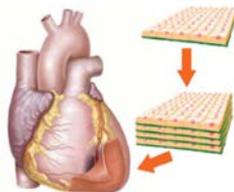
温度応答性培養皿への細胞播種



筋芽細胞シート化



シート移植術



全身麻醉下、開胸で心表面に筋芽細胞シートを移植

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成24年 12月 26日

厚生労働大臣 殿

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



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

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
小児重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発	大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座 心臓血管外科学 教授 澤 芳樹

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		小児重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発		
研究機関				
	名称	大阪大学医学部附属病院		
	所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2		
	電話番号	06-6879-5111		
	FAX 番号	06-6879-5207		
研究機関の長				
	役職	病院長		
	氏名	吉川 秀樹		
研究責任者				
	所属	大阪大学大学院医学系研究科外科学臨床研究医学専攻 外科学講座心臓血管外科学		
	役職	教授		
	氏名	澤 芳樹		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 06-6879-3160 /Fax : 06-6879-3159	
		E-mail	sawa@surg1.med.osaka-u.ac.jp	
	最終学歴	大阪大学医学部		
	専攻科目	心臓血管外科		
その他の研究者		別紙 1 参照		
共同研究機関（該当する場合のみ記載してください）				
	名称			
	所在地	〒		
	電話番号			
	FAX 番号			
共同研究機関の長（該当する場合のみ記載してください）				
	役職			
	氏名			
臨床研究の目的・意義		小児重症心筋症患者を対象として、標準的心不全治療を行って も有症状の患者に対して、培養骨格筋芽細胞シート移植術に基 づく再生療法の安全性を評価することを目的とする。主要評価項 目は有害事象の観察(有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及 び発現期間)とする。		

本臨床研究の意義は、小児重症心筋症患者を対象とした、筋芽細胞シート移植の安全性を明らかにし、心臓移植医療までのブリッジ治療の一つとして本移植術による治療法を確立することであり、小児領域における再生医療の基礎を築くことである。この治療法の確立により、移植までの待機期間が長期に及んだ場合でもより安全に過ごすことができるほか、LVAS装着及び心臓移植を回避出来る可能性があるものとする。

本臨床研究による治療法の確立により、小児重症心筋症患者の生活の質の向上、及び早期の社会生活への復帰の実現に大きく寄与することが期待される。

臨床研究の対象疾患

名称	小児重症心筋症
選定理由	<p>内科的治療が奏効しない小児重症心筋症患者の根治的治療法は、心臓移植しかない。しかし、小児重症心筋症患者の移植適応判定後の平均生存期間は7.5ヶ月と短い。</p> <p>本邦では、小児心臓移植ドナーが絶対的に不足しているため、移植待機期間の長期化が懸念される。その一方で、本邦での小児重症心筋症患者に対する移植までのブリッジ治療は確立されていないため、待機期間中の症状の悪化も懸念される。</p> <p>これらのことから、小児重症心筋症患者に対し、新規の治療方法を確立する必要がある。</p> <p>また、小児期の重症心筋症では、患者への負担を鑑み、通常心筋組織の生検を実施されることが少ない。そのため、病理学的診断により厳密に判断することが難しいと考え、今回の臨床研究では、臨床的診断による心筋症を対象疾患として設定した。ただし、本臨床研究に参加した被験者が、心臓移植や補助人工心臓装着術を受ける際には、臨床研究の評価をより厳密するため、組織採取に関する同意を得た上で、心筋組織を採取し、病理診断を行うこととする。</p>

被験者等の選定基準

筋芽細胞シート移植術に必要な筋芽細胞は、患者自身の骨格筋から採取される。すなわち、本臨床研究における患者への介入は、この骨格筋採取行為から開始されていると考えられ、この骨格筋採取から筋芽細胞シート作成までの過程も評価の対象とする。本臨床研究では、この過程を明確にして症例登録を行い、筋芽細胞シート移植術の安全性の評価を行うために、以下の2段階の症例登録（骨格筋採取前の症例登録並びに筋芽細胞シート移植術実施前の症例登録）を行うこととする。

【被験者一次症例登録時の適格基準】

本臨床研究への一次症例登録時に、以下の一次症例登録選択基準のすべての項目を満たし、一次症例登録除外基準のいずれの項目にもあてはまらない患者を被験者とする。

【一次症例登録選択基準】

以下に挙げたすべての項目を満たす患者を対象とする。

- 1) スクリーニング時の年齢が18歳以下の患者
- 2) 臨床的に重症心筋症と診断されている患者
- 3) 標準的心不全治療によっても改善が認められないNew York Heart Association (NYHA) III度以上(又は6歳以下の小児はRoss心機能分類III度以上)の心不全が持続しており、薬物治療が無効な重度の心不全を有している患者
- 4) スクリーニング時に心臓超音波検査で左室駆出率が35%以下の患者
- 5) 患者の代諾者および患者(16歳未満の場合は代諾者のみ)の文書によるインフォームド・コンセントが得られている患者

【一次症例登録除外基準】

- 1) 筋変性疾患を有している患者
- 2) 活動性の感染症を有する患者
- 3) 登録前5年以内に悪性腫瘍を有している患者
- 4) HIV、HBV、HCV、HTLV 陽性である患者
- 5) 機能的単心室の患者
- 6) 拘束型心筋症の患者
- 7) 不可逆性の肝腎機能障害を有している患者
- 8) 高度精神神経障害や染色体異常を有している患者
- 9) 高度の肺高血圧を有している患者
- 10) その他、研究責任者の判断により本臨床研究への参加が不適当と考えられる患者

【被験者二次症例登録時の適格基準】

以下の選択基準のすべての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にもあてはまらない被験者を二次症例登録する。

【二次症例登録選択基準】

- 1) 一次症例登録が完了している患者
- 2) 筋芽細胞シート移植術に対する、代諾者および患者(16歳未

	<p>満の場合は代諾者のみ) の文書によるインフォームド・コンセントが得られている患者</p> <p>【二次症例登録除外基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 自己細胞由来の筋芽細胞シート作製完了後の本臨床研究への参加継続を拒否した患者 2) 筋芽細胞シート移植術のリスクとなるような原疾患の急速な増悪を認める患者 3) 筋芽細胞シート移植術のリスクとなるような臓器不全が進行している患者 4) その他、研究責任者の判断により、本臨床研究への参加継続が不相当と考えられる患者
--	--

臨床研究に用いるヒト幹細胞

	種類	骨格筋筋芽細胞
	由来	自己・非自己・株化細胞 生体由来・死体由来
	採取、調製、移植又は投与の方法	<ol style="list-style-type: none"> 1) 外科手術の立案 一次症例登録完了後に、症例に応じて筋芽細胞シート移植術までに必要な外科手術（先天性心疾患手術、僧帽弁形成術、三尖弁形成術、両心室ペーシングリード装着術、メイズ手術、及びカテーテル治療など）の計画を立てる（外科手術を計画しないことも可能である）。 2) 自己骨格筋からの筋芽細胞の採取 一次症例登録完了後に、手術室において、全身麻酔にて腓腹筋より、骨格筋3g以上を採取する。 3) 自己骨格筋から採取した筋芽細胞の培養 採取した骨格筋を保存溶液に浸漬し、大阪大学医学部附属病院未来医療開発部未来医療センターの細胞分離培養システム（Cell Processing Center：CPC）に搬送し、同施設にて筋芽細胞を単離し、移植細胞数に達するまで、3-4週間程度の継代培養を行う。筋芽細胞が移植細胞数に達したら凍結保存液にて-150℃で凍結保存する。筋芽細胞凍結時に培養上清の細菌、マイコプラズマ、エンドトキシンのチェックを行う。なお、筋芽細胞凍結時に実施計画書「7.2.2. 規格」に規定された品質を満たさない場合には、「2) 自己骨格筋からの筋芽細胞の採取」を再度実施する。2回実施しても「7.2.2. 規格」に規定された品質を満たさない場合には実施計画書「12.1. 被験者毎の中止基準」に従う。 4) 筋芽細胞シートの作製

		<p>筋芽細胞解凍後、温度応答性培養皿に播種する。培養終了後、温度応答性培養皿内で細胞シートが剥離していることを確認後、出荷判定を行う。その後、筋芽細胞シートを手術室へ搬入する。なお、筋芽細胞シートの作製時に実施計画書「7.2.2. 規格」に規定された品質を満たさない場合もしくは筋芽細胞シートの剥離が確認できない場合には、「2) 自己骨格筋からの筋芽細胞の採取」を再度実施する。2回実施しても実施計画書「7.2.2. 規格」に規定された品質を満たさない場合には実施計画書「12.1. 被験者毎の中止基準」に従う。</p> <p>5) 筋芽細胞シート移植術</p> <p>筋芽細胞シート移植術は、左側開胸又は胸骨正中切開にて筋芽細胞シート移植を行う。筋芽細胞シート移植術と他の必要な外科手術を同時に行う場合は、先に他の外科手術を行い、その後、同術野より筋芽細胞シートを移植する。移植後は、フィブリン糊を噴霧して、筋芽細胞シートを固定する。体重換算をすることにより総細胞数6×10^6 cells/kg以上のシートを移植する。</p> <p>なお、これまでの臨床研究の結果から、懸念される重篤な不整脈の発生予測及びリスク低減のために、移植後は入院することとし、継続的な観察と速やかな対応が行える環境とする。</p>
	調製（加工）工程	有・無
	非自己由来材料使用	有・無 動物種（ウシ）
	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	一次症例登録後から、研究参加期間終了までに生じたあらゆる有害事象を観察する（有害事象名、持続期間、重症度、重篤度、処置、転帰、プロトコル治療との因果関係）	
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	我々は、心筋細胞へのリモデリング抑制を伴う心機能改善治療法として、細胞移植治療を開発してきた。温度応答性培養皿を用いた細胞シート工学の技術により、細胞間接合を保持した細胞シート作成技術の心筋再生治療への応用を試みてきた。温度応答性培養皿を用いて筋芽細胞シートを作成し、ラット心筋梗塞モデル、DCMハムスターならびにイヌDCM様モデルを用いた大動物前臨床研究を行い、心機能改善効果を示すことを明らかにした。そして、これらの研究結果に基づき、成人LVAS装着患者に対する自己由来筋芽細胞シート移植術、成人LVAS未装着拡張型心筋症患者、虚血性心筋症患者を対象に、自己由来筋芽細胞シート移植術という新たな心不全治療を試みており、その安全性と有効性	

	<p>が確立されつつある。</p> <p>また、我々は、幼若ミニブタと成獣ミニブタの筋芽細胞シートの特性を比較した。その結果、筋芽細胞シートの基本的な特性(性状、生存率、純度等)に幼若ミニブタと成獣ミニブタでは相違は認められなかった。しかし、幼若ミニブタの筋芽細胞シートは、成獣の筋芽細胞シートに比べて、分化能が高く、生存期間が長いことが示唆され、放出されるサイトカイン量も多いことが示唆された。したがって、人間においても、成人と比べて、小児に対する治療効果の方がより良い事が予想される。</p> <p>さらに、小児の骨格筋は、成人の骨格筋よりも、効率よく筋芽細胞を単離できる。</p> <p>これらの前臨床研究及び臨床研究の結果から、小児期重症心筋症患者に対しても筋芽細胞シートを用いた細胞移植治療が可能であると判断した。</p> <p>なお、本臨床研究では、小児期の患者から自己骨格筋を採取することを鑑み、成長障害を起こす可能性が少ない腓腹筋より採取することとした。</p>
臨床研究の実施計画	<p>デザインの型</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 単施設 2) 試験の相：探索的臨床研究 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 <p>目標登録被験者数・被験者登録期間・研究実施期間</p> <p>目標登録被験者数：二次症例登録被験者として、15例</p> <p>被験者登録期間：4年（本実施計画書が承認され、病院長の実施許可が通知された日を研究開始とし、それから4年間、被験者一次症例登録を受理する）</p> <p>研究実施期間：5年（本実施計画書が承認され、病院長の実施許可が通知された日を研究開始とし、それから5年以内に最終被験者の研究参加を終了する）</p> <p>プロトコル治療の定義</p> <p>本臨床研究におけるプロトコル治療とは、「自己骨格筋からの筋芽細胞の採取」（全身麻酔による下肢腓腹筋採取）開始から「培養骨格筋筋芽細胞シート移植術」完遂までとする。</p>

一次症例登録後、90日以内にプロトコル治療を開始する。

方法

「採取、調製、移植又は投与の方法」参照。

併用治療

1) 併用薬／治療

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

- (1) β 遮断薬
- (2) ACE阻害薬
- (3) 利尿薬
- (4) 抗不整脈薬
- (5) その他の心不全治療薬

2) 外科手術

一次症例登録完了後に症例に応じて立案した、筋芽細胞シート移植術までに必要な外科手術（先天性心疾患手術、僧帽弁形成術、三尖弁形成術、両心室ペーシングリード装着術、メイズ手術、及びカテーテル治療など）については、併用を可能とする。

支持治療

1) 致死性不整脈出現の場合

プロトコル治療中に致死性不整脈が検出された場合にはニフェカランなどの抗不整脈薬等の適切な薬物治療を行う。治療抵抗性である場合には可能な場合植込み型除細動器

(Implantable Cardioverter Defibrillator; ICD) を装着する。

後治療

プロトコル治療終了後又はプロトコル治療中止後、被験者に致死性不整脈が検出された場合には「併用治療」及び「支持治療」と同様に適切な薬物治療を行う。当該不整脈が治療抵抗性である場合には可能な場合植込み型除細動器 (ICD) を装着する。

登録被験者の研究参加期間

被験者の研究参加期間は、一次症例登録日から移植後第24週の検

		<p>さらに、「有害事象手順書」に従い、病院長は、本臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合等が発生した場合には、それに対する対応の状況と結果を公表し、厚生労働大臣に逐次報告する。研究期間のみならず研究終了後の追跡調査において重篤な有害事象や不具合が明らかになった場合も厚生労働大臣への報告を行う。研究期間のみならず研究終了後の追跡調査において「重大な出来事」が明らかになった場合も厚生労働大臣への報告を行う。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法		<p>研究責任者は、研究終了後も有効性及び安全性の確保の観点から、定期的な経過観察のための診察等により、適当な期間の追跡調査を実施するとともに、必要に応じて、適切な措置を講ずるよう努める。</p> <p>研究責任者は、追跡調査の結果、重大な事態が認められた場合には、その結果について病院長に報告する。</p> <p>なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。</p>
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	有 <input checked="" type="radio"/> 無
	補償が有る場合、その内容	<p>本臨床研究は補償保険が設定できないため、適切な補償保険への加入は不可能である。本臨床研究の実施に起因して有害事象又は不具合が発生し、被験者に健康被害が生じた場合は、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように研究責任者及び大阪大学医学部附属病院が誠意を持って対応する。</p> <p>なお、研究責任者及び実施医療機関は、当該臨床研究において一切の金銭的利益を受けず、臨床研究の実施も研究費によってまかなわれている。そのため、生じた健康被害における医療費・医療手当の支給が困難であり、提供される治療等には、健康保険を適用し、その他の補償は行わない。</p>
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	<p>被験者（代諾者）の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。</p>
	その他	<p>公表に際しては被験者の名前が直接公表されることがない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。</p>
その他必要な事項 (細則を確認してください)		<p>① 当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>本臨床研究に関して、外部からの資金提供はない。本臨床研究に関連する経費は大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学講座</p>

	への研究費など自己調達した資金を使用する。
	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
	<p>本臨床研究の新規性は、培養筋芽細胞シートの移植対象を小児重症心筋症患者に拡大することである。</p> <p>研究責任者らは、すでに成人の LVAS 非装着の重症心筋症 (DCM 及び ICM) 患者に対する筋芽細胞シート移植のヒト幹細胞臨床研究 (以下、「現行臨床研究」とする) を実施中*である。現行臨床研究は、安全性の評価を目的として実施している。</p> <p>小児期の重症心筋症に対しては、臓器提供の機会がきわめて少ないことによる心臓移植待機期間の長期化、及び心臓移植までのブリッジ治療としての補助人工心臓治療の未整備等の問題がある。これらの問題を解決するには、小児重症心筋症患者に対し、心臓移植までの待機期間を長期間より安全に過ごしてもらうことを目的に、新規の治療方法を確立する必要がある。研究責任者らは、現行臨床研究を小児重症心筋症患者に応用することで、小児重症心筋症患者に対する新規治療開発につながると考え、本臨床研究を計画した。</p> <p>なお、本臨床研究と現行臨床研究との間で、培養筋芽細胞シートの作製・移植手順に違いはない。</p> <p>*: 厚生労働省「ヒト幹指針への適合性が承認され我が国で実施されているヒト幹細胞臨床研究の一覧」の 15 番</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○参照」と記載すること。

添付書類 (添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- その他 (資料内容: 院内承認実施計画書))
- その他 (資料内容: 症例報告書様式))
- その他 (資料内容: アセント文書))
- その他 (資料内容: ヒト幹細胞臨床研究審査委員会関連資料))
- その他 (資料内容: 参考文献))

臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨

【本研究の概要】

心筋症は、心筋の線維化が進行し心臓の収縮機能が低下する疾患群である。小児心筋症の原因には、拡張型心筋症（DCM）、肥大型心筋症（HCM）などの特発性心筋症、川崎病や冠動脈起始異常による虚血性心筋症（ICM）、先天的な形態異常に伴って起こる心筋症などがあげられる。いずれの疾患も、心筋の線維化が進み、病気の進行とともに治療に抵抗性となり、全身の臓器不全が進行する。標準的な内科的、外科的治療が無効な場合には、心臓移植を検討する。しかし、臓器提供の不足や、小児患者に対する補助人工心臓が未開発な点などが大きな問題となっている。

本研究の目的は、心臓移植しか治療法のない小児重症心筋症に対して、培養骨格筋筋芽細胞シート移植術に基づく再生医療の安全性を評価することである。

【本研究の背景】

2010年7月改正臓器移植法案施行後、小児からの脳死下臓器提供が可能となり、日本での小児心臓移植が可能となった。小児慢性特定疾患治療研究事業で調査した小児心筋症患者は485人（平成22年度）である。その中で、心臓移植を考慮する患者は現在30~40人程度であるが、毎年その数は増加傾向にある。

小児重症心筋症の対照治療法としては、利尿剤、 β 遮断薬、アンギオテンシン変換酵素阻害剤といった内科的治療が存在する。先天性形態異常を伴った心筋症には、外科的手術を行うことで心負荷を軽減させるといった治療を行う。しかし、これらの標準的治療法でも十分に奏効せず、心筋の線維化が進み心機能が低下する患者には、心臓移植しか根治的治療法がない。しかし、我が国では小児患者からの臓器提供の数は極めて少なく、移植待機期間は欧米と比べてもはるかに長期間になると予想される。移植待機期間中に心機能が増悪すれば補助人工心臓装着を余儀なくされるが、我が国では、体格の小さな患者に対して使用できる補助人工心臓がなく、また、大人用の補助人工心臓が装着可能な患者においても、感染症や脳血管合併症などの多くの問題を抱えている。

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

【本研究の目的と意義】

本研究の意義は、これまで成人に適応してきた再生医療を小児患者へも適応拡大して、小児重症心筋症患者と対象とした自己細胞由来の筋芽細胞シート移植術の安全性を明らかにし、小児領域における新たな再生利用の確立の礎を築くことにある。

この治療法により、最終的には小児重症心筋症患者の生活の質の向上に大きく寄与することが期待される。

【対象疾患・目標症例数】

小児重症心筋症：15例

【評価項目】

主要評価項目：安全性評価：有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度及び発現期間

副次評価項目：左心室機能の経時変化

培養骨格筋筋芽細胞シート移植術の完遂の可否

PedsQLTM を利用した被験者の QOL 評価

【観察スケジュール】

観察・検査・評価日	スクリーニング	一次症例登録	骨格筋採取前	骨格筋採取	筋芽細胞シート移植前	二次症例登録前検査	二次症例登録	筋芽細胞シート移植	筋芽細胞シート移植後					中止時
									移植直後	2週	4週	12週	24週	
実施許容範囲	一次症例登録前4週以内		一次症例登録後4週以内		移植前3週以内	二次症例登録前平日1日以内				±6日	±1週	±4週		
被験者背景	○													
臨床症状の観察	バイタルサイン		○		○	○			○	○	○	○	○	○
	身長		○										○	
	臨床症状	○	○		○	○			○	○	○	○	○	○
	身体所見		○		○				○	○	○	○	○	○
PedsQL™			○		○					○		○	○	
血液検査	血液学的検査*		○		○	○			○	○	○	○	○	○
	生化学検査*		○		○	○			○	○	○	○	○	○

	ウイルス検査	○														
十二誘導心電図				○		○				○	○	○	○	○		
ホルター心電図				○								○		○		
心臓超音波検査		○		○		○	○				○	○	○	○	○	
胸部 X 線	CTR			○						○	○	○	○	○	○	
心臓カテーテル検査				○										○		
6 分間歩行 (可能な限り実施)						○								○	○	
有害事象																▶
併用治療																▶

臨床研究に参加される患者さんにご家族へ

プロジェクト「しょうにじゅうしょうしんきんしょう小児重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発」

大阪大学医学部附属病院

第1版

作成年月日：2012年 月 日

目次

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

1. はじめに

この説明文書は、患者さんにご家族に「小児重症心筋症しょうにじゅうしょうしんきんしょうに対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発」の内容を正しく理解していただき、患者さんがこの臨床研究に参加するかどうかを患者さんにご家族が自由に考えて決めていただくためのものです。

分かりにくい点があればどんなことでも気軽に質問して下さい。

2. 臨床研究とは？

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

3. ヒト幹細胞臨床研究審査委員会について

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

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

名称：大阪大学医学部附属病院 ヒト幹細胞臨床研究審査委員会

設置者：大阪大学医学部附属病院 病院長

所在地：大阪府吹田市山田丘2番15号

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

4. 臨床研究の目的・意義^{①②}

患者さんはこれまでの診断により、**心臓の筋肉が高度に障害されて**、心不全状態にあることが**わかっています**。さらに障害が進行すると、**心臓が収縮するための心筋細胞は少なくなり**、心臓機能は極めて低下し、最終的には心臓移植でしか**命を救うことができない**状態になります。

心臓の筋肉の障害が軽い病状では、通常、お薬による治療が行われるのですが、患者さんの場合はこれまでのお薬による治療ではこれ以上の改善を認めず、今後**体調が悪くなっていく**可能性があると考えられます。このようなお薬による治療では**症状が良くならない**患者さんに対して、外科的手術やカテーテル治療などを行うことにより、**病気の状態が良くなる**ことがあります。

しかし、一部の患者さんでは、これらの治療の後も心不全が持続あるいは再発し、長期間入院や寝たきりの状態になり、さらに病状が進行すると左室補助人工心臓さしつほじょじんこうしんぞう（**心臓の代わりに働きをする機械**）の装着による補助や、心臓移植を受けなければならなくなることもあります。左室補助人工心臓とは文字どおり患者さんの心臓の働きを助けるための装置で、血液を送り出すためのポンプの一種です。しかし、現時点では人工心臓には血栓症や感染症などの問題がありますし、日本では小児に対して安全に使用できる左室補助人工心臓はありません。また、心臓移植は**臓器提供**の数が少なく、**長期間移植を待たなければならない**など多くの問題を抱えています。特に、**子供からの臓器提供が少ない**ことはとても大きな問題となっています。したがって、左室補助人工心臓の装着が必要になる前の段階で**心臓の有効な治療法**が必要で**す**。

大阪大学医学部附属病院では、重度の心筋障害を伴った患者さんに対する再生医学的治療を研究してきました。心筋梗塞および拡張型心筋症による心不全動物に、予め**取ってきた自分自身の筋芽細胞**（きんがさいぼう筋肉が**傷ついた**時に、**傷ついた**筋肉を**修復す**

る細胞) を用いて体の外で作製された組織(筋芽細胞シート)を移植する(心臓表面に手術で貼り付ける) ことにより、心臓の機能が良くなることを確認しています。

筋芽細胞を体の外でシート化して患者さんに移植する方法は、当院では世界に先駆けて実施してきました。現在、大人の拡張型心筋症、虚血性心筋症きよけつせいしんきんしょう患者さんに対して、同じ様に筋芽細胞シート移植の臨床研究、治験を行っていますが、その安全性と有効性は徐々に確認されつつあります。

このように、体から取り出した細胞を心臓に移植すれば、心臓の機能回復を助け、補助人工心臓や心臓移植を受ける必要がなくなる可能性が高くなることが期待されます。この臨床研究は、小児の重症心筋症患者さんに対して、筋芽細胞から作った細胞シートを心臓に移植し、この治療法の小児患者さんに対する安全性を確認することを目的にしています。

「筋芽細胞とは」

筋芽細胞とは、骨格筋が運動、外傷により傷ついた時、この細胞が骨格筋に変わってその数を増やし、筋肉の傷ついた部位を修復する細胞です。筋芽細胞の使い道としては、重度の心筋障害のため心筋細胞の機能が悪くなってしまった心臓に移植することで、心臓の機能が良くなる可能性が考えられます。

「筋芽細胞を用いた細胞シートとは」

骨格筋から取り出した筋芽細胞おんどおとうせいばいようざらを温度応答性培養皿という細胞を培養する特殊な皿で培養します。培養を開始して数日で、培養皿上に1枚の薄いシート状の組織が出来上がります。温度を下げることにより、この細胞シートは培養皿より剥がれてきます。この細胞シートを数枚重ねて、機能の悪い心臓に移植します。

5. 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の先生から聞いた上で、この臨床研究に参加するかどうかを患者さん、ご家族の自由な意思で決めてください^③。たとえ参加されなくても今後の治療や診療に不利益になることはありません^③。また、この臨床研究の実施中に新たな情報が得られたときには、必ず患者さん、ご家族にお知らせします。

そして、この臨床研究に参加することに同意したあとでも、開始されてからでも、患者さんやご家族が同意の撤回を申し出たときは、いつでも自由に臨床研究への参加を辞めることができます^④。また、臨床研究への参加を辞めてもそれにより不利益を受けることはなく^④、現在行われている最善の治療を行います。

6. 代諾者からの同意取得の必要性について^⑤

この臨床研究では18歳以下の患者さんを対象とします。

16歳以上18歳以下の患者さんの場合は、この臨床研究への参加同意について、原則として患者さんご自身に記名捺印、又は署名をいただきます。同時に、代諾者の方にも記名捺印、又は署名もいただく必要があります。

また、16歳未満の患者さんの場合には、代諾者の方のご同意による記名捺印、又は署名をいただきます。ただし、この場合にも、患者さんご自身に対して担当医師はわかりやすい言葉で説明し、できるだけ患者さんご自身にご理解していただけるように努力いたします。

7. 臨床研究の方法^⑥

臨床研究の方法

この臨床研究に参加できることを確認（“一次症例登録”といいます）してから、全身麻酔にて、**ふくらはぎの部分**を切**って**筋肉を3グラム以上採取します。この筋肉から筋芽細胞を**取り出して**、3-4週間程培養して増やします。なお、この細胞培養は培養専門施設（大阪大学未来医療開発部未来医療センター）でおこないます。

手術予定日の数日前に、温度応答性培養皿を用いて筋芽細胞**から細胞シート**を**作成**します。

手術の前には、患者さんが安全にシート移植手術を受けられることを確認（“二次症例登録”といいます）して、筋芽細胞より作製した筋芽細胞シートを全身麻酔下において心臓に移植します。術後は、定期的に心機能の改善の程度を評価するための検査を行います。

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

観察項目

手術後 24 週間の間は、臨床症状の観察や血液検査、十二誘導心電図、ホルター心電図、心臓超音波検査、胸部レントゲン、心臓カテーテルといった検査を行って、術後の観察をすることを予定しています。

観察や検査のスケジュールは、次のページの表に示しています。

表：観察・検査のスケジュール

観察・検査日		スクリーニング*	一次症例登録	骨格筋採取前	骨格筋採取	細胞シート移植前	二次症例登録前検査	二次症例登録	細胞シート移植	細胞シート移植後				中止時
										2週	4週	12週	24週	
実施許容範囲		一次症例登録前4週以内		一次症例登録後4週以内		移植前3週以内	二次症例登録前平日1日以内			±6日	±1週	±4週		
患者さんの背景		○												
臨床症状の観察	体温・血圧・脈拍など			○		○	○		○	○	○	○	○	○
	身長			○									○	
	臨床症状	○		○		○	○		○	○	○	○	○	○
	身体所見			○		○			○	○	○	○	○	○
PedsQL				○		○					○		○	○
血液検査	血液学的検査			○		○	○		○	○	○	○	○	○
	生化学検査			○		○	○		○	○	○	○	○	○
	ウイルス検査	○												
十二誘導心電図				○		○			○	○	○	○	○	
ホルター心電図				○							○		○	
心臓超音波検査		○		○		○	○			○	○	○	○	○
胸部レントゲン検査				○					○	○	○	○	○	○
心臓カテーテル検査				○									○	
6分間歩行 (可能な限り実施)						○							○	○
有害な事からの調査														→
併用しているお薬の調査														→

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

参加予定期間

一次症例登録開始から、筋芽細胞シートの移植後、約 24 週間を予定しています。

この臨床研究に参加できる方

この臨床研究に参加できる方は以下の条件を満たす方です。

- 1) スクリーニング時の年齢が 18 歳以下の方
- 2) 重症心筋症と診断されている方
- 3) 標準的な治療を行っても症状が改善されない、NYHA*Ⅲ度以上（又は 6 歳以下の患者さんは Ross 心機能分類**Ⅲ度以上）の方
- 4) 心臓超音波検査で左室駆出率が 35%以下の方
- 5) 代諾者の方（及び、16 歳以上であれば患者さんご自身）の文書による同意が得られている方

- *NYHA分類

ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association: NYHA）が定めた心不全の症状の程度のカテゴリです。以下のように心不全の重症度を4種類に分類します。

- I 身体活動を制限する必要のないもの、日常生活における身体活動では、疲れ、動悸、息切れ、狭心症症状は起こらない。
- II 身体活動を軽度ないし中等度に制限する必要があるもの、日常生活における身体活動でも、疲れ、動悸、息切れ、狭心症症状が起こるもの。
- III 身体活動を中等度ないし高度に制限する必要があるもの、日常生活における軽い身体活動でも、疲れ、動悸、息切れ、狭心症症状が起こるもの。
- IV 身体活動を制限し安静にしても、心不全症状や狭心症症状が頻りに起こり、少しでも安静をやめると症状が増悪するもの。

- **Ross心機能分類

小児における心不全の症状の程度のカテゴリです。以下のように心不全の重症度を4種類に分類します。

- I 症状なし。
- II 乳児：授乳時の軽い頻呼吸または発汗。
幼児以上：労作性呼吸困難。
- III 乳児：授乳時の著しい頻呼吸または発汗。
幼児以上：著しい労作性呼吸困難。発育不全による授乳期の延長。
- IV 安静時においても頻呼吸、陥没呼吸、呻吟、発汗がみられる。

この臨床研究に参加できない方

以下に示す条件の一つでも当てはまる方は、この臨床研究に参加することはできません。

- 1) 骨格筋に変性がある方
- 2) 活動性の感染症にかかっている方
- 3) 一次登録前の5年以内に悪性腫瘍のある方
- 4) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、ヒトTリンパ好性ウイルス（HTLV）が陽性である方
- 5) きのうせいたんしんしつ機能性単心室の方
- 6) こうそくがたしんきんしょう拘束型心筋症の方
- 7) 回復しない肝機能障害・腎機能障害がある方
- 8) 精神神経障害や染色体異常がある方
- 9) 高度の肺高血圧がある方
- 10) その他、研究責任者の判断により、この臨床研究への参加が不相当と考えられる場合も、参加できません。

参加予定人数

参加予定人数としては、重症心筋症 15 人の方を予定しています。

この臨床研究の参加中止について

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

- 1) 骨格筋からの筋芽細胞の採取又は再採取ができなかった場合

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

併用薬・併用療法または併用禁止薬・併用禁止療法について

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

また、筋芽細胞を用いたシートを移植するまでに、必要に応じて外科手術やカテーテル治療を計画し、行うことがあります。

筋芽細胞シート移植手術後の組織の採取について

患者さんが、筋芽細胞シートを移植した後に心臓移植や左室補助人工心臓の装着を受ける場合には、心臓の筋肉の組織を採取したいと考えています。心臓の筋肉の組織を採取することで、患者さんの心臓の状態をより詳しく調べるために行います。

患者さんが、心臓移植や左室補助人工心臓の装着を受けることになった場合、改めて組織の採取について説明をいたします。組織の採取についての説明を担当の先生から聞いた上で、組織の採取を受けていただけるかどうかを患者さん、ご家族の自由な意思で決めてください。たとえ組織の採取を受けていただかなくてもその後の治療や診療に不利益になることはありません。また、現時点で組織の採取を受けていただく意思がなくても、この臨床研究に参加することは可能です。

組織の採取は、患者さんがこの臨床研究への参加を終了された後でも行いたいと考えています。

8. 治療の考えられる効果と危険性・不都合⑦

考えられる効果

筋芽細胞シート移植を行うことにより、心臓の状態を改善し、従来の治療のみでは心不全が改善しなかった患者さんにも有効である可能性があります。全身循環の改善により、心臓以外の各臓器の機能不全の防止、改善が得られ、その結果、身体活動のレベルが向上し、寝たきり、あるいはそれに近い状態から、日常的な生活が送れる状態に復帰することが可能となることが期待されます。

筋芽細胞シート移植により、これら細胞の効果がいつまで持続するかは、現在の

ところ詳細はまだ確認できていません。小動物のレベルでは、移植された筋芽細胞シートが半年間確認されたという報告がありますし、ヒトにおいては移植した筋芽細胞が少なくとも 15 週間生着しうることが確認されております。

筋芽細胞シートの移植療法を行っても全く効果がない場合は、左室補助人工心臓の装着を余儀なくされる場合が予想され、最終的には心臓移植を行う必要が生じる可能性があります。

考えられる危険性・不都合

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

筋芽細胞を用いた細胞シートを移植した後に、不整脈が起こることも考えられます。不整脈が発生した場合には、お薬の服用や植込み型除細動器^{う え こ み が た じ ょ さ い どう き}の装着、ペースメーカーの使用によって治療します。

筋芽細胞シート移植療法を行うには、移植するために全身麻酔下で開胸手術を行います。そのため、手術に伴い合併症が起こる危険性は否定できません。心不全自体が悪化したり、肝・腎機能が悪化したりと、心臓手術に伴う危険性は考えられます。心臓手術に伴う合併症と合併症が発生した場合の治療法は、別冊子「心臓・大血管の手術を受けられる方への説明書及び同意書」に書かれていますので、そちらをご覧ください。

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

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

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

9. 他の治療方法について⑧

まず、現在の薬物治療を継続する方法がありますが、我々の診断では患者さんの心不全は現在の薬物治療では改善は困難であると考えられます。心筋症に対する外科治療の適応がある場合、筋芽細胞シート移植を行わず、従来どおりの手術のみを行うことは可能です。しかし、従来どおりの外科治療のみで心不全が改善しなかった場合、救命のために機械による循環補助や心臓移植を受ける必要があります。心臓移植は効果的な治療法ですが、現在のところ、わが国は極度のドナー不足であるため、長期の待機期間を余儀なくされる場合があります。また、心臓移植を行った後、免疫抑制剤を服用する必要があります。免疫抑制剤を服用しても、慢性期拒絶による冠動脈狭窄が発症し、狭心症を併発する可能性があります。筋芽細胞シート移植を行わず、左室補助

人工心臓のみを装着することも治療法として考えられますが、長期使用した場合、血栓症や感染症の発生の危険が高くなると考えられます。

10. 個人情報の保護^⑨

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

また、患者さん（代諾者の方）がこの臨床研究に参加されることを同意されますと、臨床研究の内容を確認するために、研究に関係する外部の人などが、患者さんのカルテをみるがありますが、これらの人達は、法律上の守秘義務があり、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. 臨床研究の結果の開示・公表^{⑨⑩⑪}

この研究では、その性格上研究結果（安全性、有効性）が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従って患者さんから得られた種々の結果に関しては、患者さん及びご家族に対し説明いたします^⑨。第三者からの要求に対して患者さんから得られた結果を開示することはありません^{⑩⑪}。ただし、研究の結果得られた成果は医学上貴重な知見ですので、研究に参加された方々の個人情報が明らかにならないようにしたうえで、学会、学術雑誌、データベース上で公開されることがあります^⑩。また、この臨床研究の結果を、新しい一般的な治療法として国などの許可を得るために、企業などに提供することもあります。その際に患者さんの名前や身

元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報外部に漏れる心配は一切ありません。

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

1 2. 臨床研究実施にあたっての費用について^⑫

初診、再診、外来での各種臨床検査、入院治療費（包括医療制度による算定）、手術料などについては、患者さんの保険の個人負担率に応じて請求されます。ただし、患者さんの病気の保険診療に通常含まれない手技（筋芽細胞採取、細胞培養およびこれに使用する材料、培養細胞の感染チェック等にかかる費用）は、大阪大学医学部附属病院が負担します。

なお、交通費や謝礼金などの支給はありません。

1 3. 臨床研究の資金源及び利益相反について^⑬

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

また、利益相反については大阪大学の利益相反委員会にて審査されています。

1 4. 臨床研究から生じる知的財産権について^⑭

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

1 5. 臨床研究組織と研究期間について

この研究は大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科教授、澤芳樹を中心とする研究のチームメンバーが、大阪大学医学部附属病院において、平成 25 年から 4 年間（登録 4 年、実施 5 年）行います。チームメンバーは必要に応じ増減することがあります。

1 6. 健康被害が発生した場合の補償について^⑮

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

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

1 7. 臨床研究期間終了後の対応について^⑯

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

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

18. 試料の保存について^⑩

今回の臨床研究に使った細胞や患者さん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 10 年間以上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患者さん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。試料から患者さんの情報が漏れることはありませんし、お名前と試料との対照表は鍵のかかる書庫に厳重に保管されます。

19. 参加に伴い守っていただきたい事項

- ①この研究に参加中は、治療スケジュールに沿って来院してください。
- ②他の医師にかかるときは、この臨床研究に参加している旨を伝えてください。

20. 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。

医学情報 大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 内の

UMIN 臨床試験登録システム

(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)

2 1. 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 大阪大学医学部附属病院

所在地 大阪府吹田市山田丘 2-15

担当診療科（部） 心臓血管外科

研究責任医師 職・氏名 教授 澤 芳樹

担当医師 職・氏名

連絡先電話番号 06-6879-3154 <平日 9:00～19:00>

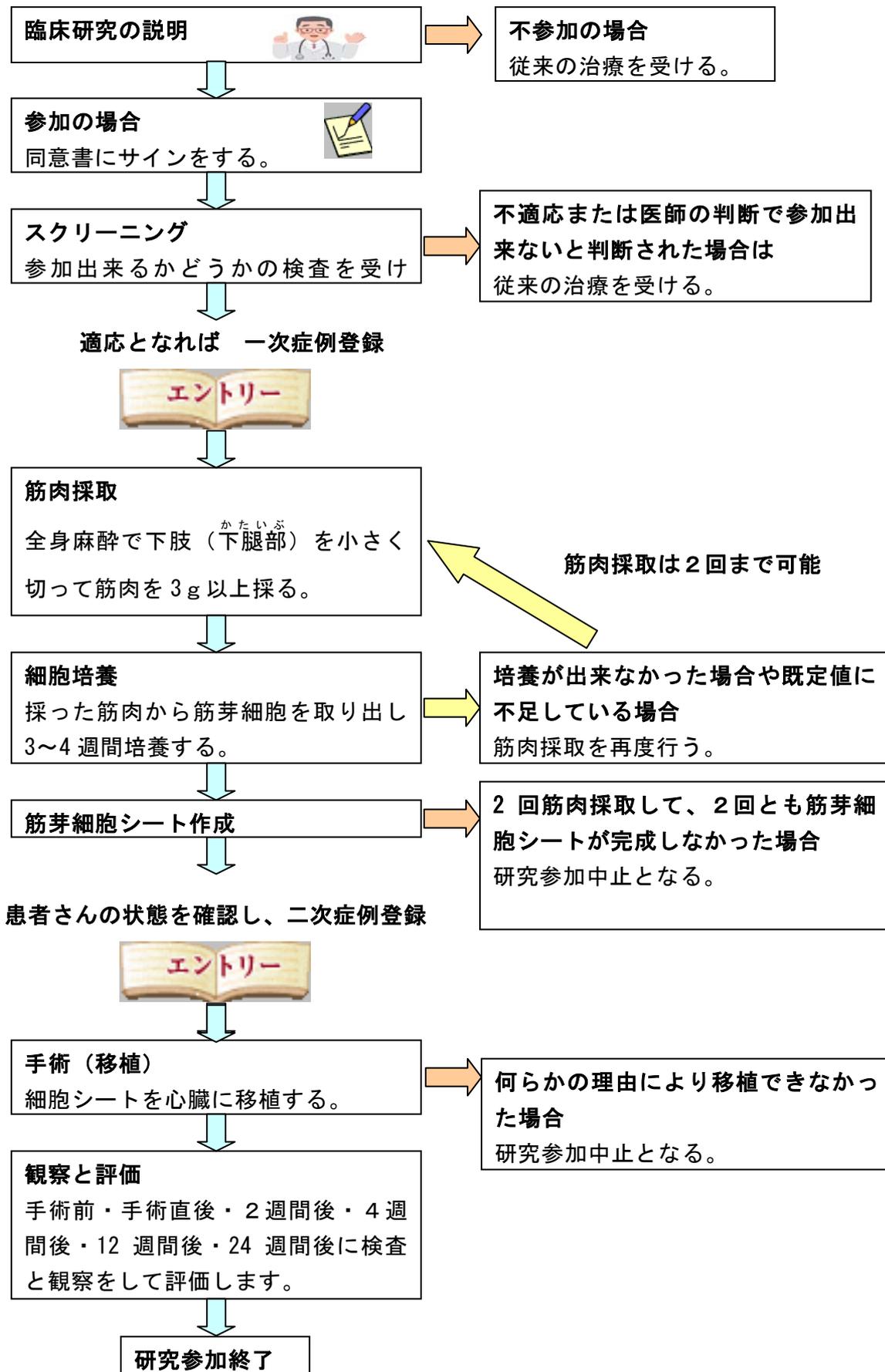
(時間外緊急連絡先) 06-6879-6360

相談窓口 担当コーディネーター 氏名

連絡先電話番号 <平日 8:30～17:00> 06-6879-5111 (代表) (内線 6552)

同意を撤回される場合も、上記担当医師に連絡して下さい。

臨床研究の流れ



同意書（研究参加時）

兵庫医科大学学長 殿

研究題目 : 関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復

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

私は、本研究の説明を受け理解した項目について、□の中にレを記入しました。

- | | |
|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ①臨床研究の目的 | <input type="checkbox"/> ②臨床研究の意義 |
| <input type="checkbox"/> ③同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと | |
| <input type="checkbox"/> ④参加した後でも、撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと | |
| <input type="checkbox"/> ⑤代諾者からの同意取得の必要性 | |
| <input type="checkbox"/> ⑥治療の方法（研究対象者として選定された理由 等） | |
| <input type="checkbox"/> ⑦期待される結果及び起こりうる危険性・不都合 | |
| <input type="checkbox"/> ⑧他の治療方法 | <input type="checkbox"/> ⑨個人情報の取扱い |
| <input type="checkbox"/> ⑩研究結果の提供 | <input type="checkbox"/> ⑪研究成果の公表 |
| <input type="checkbox"/> ⑫費用負担に関すること | <input type="checkbox"/> ⑬臨床研究の資金源 |
| <input type="checkbox"/> ⑭知的財産権等の帰属 | <input type="checkbox"/> ⑮補償の有無 |
| <input type="checkbox"/> ⑯研究終了後の対応 | |
| <input type="checkbox"/> ⑰試料（資料）の保存・保存期間及び使用方法 | |
| <input type="checkbox"/> ⑱臨床研究の開示 | |
| <input type="checkbox"/> ⑲問い合わせ先（研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先 等） | |

本人署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

代諾者署名（続柄） : _____ () (印)

立会人署名（続柄） : _____ () (印)

***研究対象者が20歳未満の未成年者の場合は、本人および代諾者の署名が必要です。**

私は担当医として、今回の研究について上記の項目を説明し、インフォームドコンセントが得られたことを認めます。

担当医署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

同席者署名 : _____

(複数署名可) _____

同意書（細胞移植時）

兵庫医科大学学長 殿

研究題目 : 関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復

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

私は、本研究の説明を受け理解した項目について、□の中にレを記入しました。

- | | |
|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ①臨床研究の目的 | <input type="checkbox"/> ②臨床研究の意義 |
| <input type="checkbox"/> ③同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと | |
| <input type="checkbox"/> ④参加した後でも、撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと | |
| <input type="checkbox"/> ⑤代諾者からの同意取得の必要性 | |
| <input type="checkbox"/> ⑥治療の方法（研究対象者として選定された理由 等） | |
| <input type="checkbox"/> ⑦期待される結果及び起こりうる危険性・不都合 | |
| <input type="checkbox"/> ⑧他の治療方法 | <input type="checkbox"/> ⑨個人情報の取扱い |
| <input type="checkbox"/> ⑩研究結果の提供 | <input type="checkbox"/> ⑪研究成果の公表 |
| <input type="checkbox"/> ⑫費用負担に関すること | <input type="checkbox"/> ⑬臨床研究の資金源 |
| <input type="checkbox"/> ⑭知的財産権等の帰属 | <input type="checkbox"/> ⑮補償の有無 |
| <input type="checkbox"/> ⑯研究終了後の対応 | |
| <input type="checkbox"/> ⑰試料(資料)の保存・保存期間及び使用方法 | |
| <input type="checkbox"/> ⑱臨床研究の開示 | |
| <input type="checkbox"/> ⑳問い合わせ先（研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先 等） | |

本人署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

代諾者署名（続柄） : _____ () (印)

立会人署名（続柄） : _____ () (印)

***研究対象者が20歳未満の未成年者の場合は、本人および代諾者の署名が必要です。**

私は担当医として、今回の研究について上記の項目を説明し、インフォームドコンセントが得られたことを認めます。

担当医署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

同席者署名 : _____

(複数署名可) _____