

# 臨床研究に参加される患者さんへ

プロジェクト

じゅうしょうしんきんしょう  
「重症心筋症に対するヒト iPS 細胞由来心筋細胞シート移植による治療法の開発」

大阪大学医学部附属病院

第 1 版

作成年月日：2018年6月5日

## 目次

1. はじめに .....	3
2. 臨床研究とは? .....	3
3. 特定認定再生医療等委員会について .....	3
4. 臨床研究の背景 .....	4
5. 臨床研究の目的 <sup>①</sup> .....	7
6. 臨床研究の意義 <sup>②</sup> .....	7
7. 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 <sup>③④</sup> .....	8
8. 臨床研究の方法 <sup>⑤</sup> .....	8
9. 研究治療の考えられる効果と危険性・不都合 <sup>⑥</sup> .....	13
10. 他の治療方法について <sup>⑦</sup> .....	16
11. 個人情報の保護 <sup>⑧</sup> .....	18
12. 臨床研究の結果の開示・公表 <sup>⑨⑩</sup> .....	18
13. 臨床研究実施にあたっての費用について <sup>⑪</sup> .....	18
14. 臨床研究の資金源及び利益相反について <sup>⑫</sup> .....	19
15. 臨床研究から生じる知的財産権について <sup>⑬</sup> .....	19
16. 臨床研究組織と研究期間について .....	19
17. 健康被害が発生した場合の補償について <sup>⑭</sup> .....	19
18. 臨床研究期間終了後の対応について <sup>⑮</sup> .....	20
19. 試料・記録等の保存について <sup>⑯</sup> .....	20
20. 参加に伴い守っていただきたい事項 .....	20
21. 臨床研究の開示 <sup>⑰</sup> .....	20
22. 担当医師への連絡 <sup>⑱</sup> .....	21

## 1. はじめに

この説明文書は、大阪大学医学部附属病院で実施している再生医療等<sup>\*</sup>を用いる臨床研究「<sup>じゅうしやうしんきんしやう</sup>重症心筋症に対するヒト iPS 細胞由来心筋シート移植による治療法の開発」について説明したものです。

あなたに「<sup>じゅうしやうしんきんしやう</sup>重症心筋症に対するヒト iPS 細胞由来心筋シート移植による治療法の開発」の内容を正しく理解していただき、あなたがこの臨床研究に参加するかどうかをあなたの自由な意思に基づいて判断していただくためのものです。

ご不明な点があればどんなことでも気軽に質問してください。

※ 再生医療等とは・・・人の身体の構造や機能を再建・修復・形成するため、あるいは病気の治療や予防を目的として、細胞に加工を加えたものを用いる医療技術が使われる医療のことです。

## 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。新しいお薬や治療法を開発するためには、それらが患者さんにとって安全であり、効き目があるかを確認しなければなりません。そのためには、患者さんにご協力いただいて新薬や治療法の研究を行う必要があります。このような、新薬や新しい治療法の安全性や効果を調べる研究を「臨床研究」といいます。

## 3. 特定認定再生医療等委員会について

大阪大学には、国の定めた法律（再生医療等の安全性の確保等に関する法律）に従って、大阪大学第一特定認定再生医療等委員会が設置されています。大阪大学第一特定認定再生医療等委員会は、医師・医師以外の委員・病院や医学部とは関わりの無い一般の委員等により構成されています。

この臨床研究は、大阪大学第一特定認定再生医療等委員会で、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、審査されています。

名称：大阪大学第一特定認定再生医療等委員会

設置者：大阪大学総長

所在地：大阪府吹田市山田丘 2-2

大阪大学(特定)認定再生医療等委員会の審査等業務に関する規程（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のインターネットホームページ（<http://www.dmi.med.osaka-u.ac.jp/nintei/committee03-1.html>）で公表してお

## 4. 臨床研究の背景

### 1) あなたの病気と現在行われている治療について

あなたの病気は虚血性心筋症きょけつせいしんきんしょうといい、心臓自体に血液かんとうみやくを送る冠動脈が狭くなったり閉塞することにより心筋に十分な血液が送られなくなり、心筋障害が起こる病気です。心筋障害が進行すると、心臓の収縮機能を持つ心筋細胞は少なくなり線維化（心臓の組織が伸び縮みできなくなる）が起こるため、心臓機能は極めて低下します。症状としては息切れや胸痛、極度の疲労感などの症状があります。

現在、虚血性心筋症きょけつせいしんきんしょうの治療方法として、お薬による治療から始まり心臓移植までさまざまな治療方法があります。

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

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

大阪大学医学部附属病院では、このような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。予め患者さんから採取した筋芽細胞を体外でシート化して移植する方法を当院にて世界に先駆けて実施し、心不全に対する安全性が確認、効果が推定され、2015年には再生医療等製品（ハートシート<sup>®</sup>）として保険収載されました。

この臨床研究は、心臓血管外科学講座、テルモ株式会社が日本医療研究開発機構からの受託した研究の成果と、テルモ株式会社が設置した共同研究講座の研究成果と、アスピオファーマ株式会社との共同研究の成果を元にして実施します。研究資金に関する詳細は「14. 臨床研究の資金源及び利益相反について」に記載しております。

### 2) 今回の臨床研究で行う治療について

この臨床研究で行う治療は、iPS 細胞由来心筋細胞を用いた細胞シート（iPS 心筋細胞シート）を心臓に移植することです。今回の臨床研究は、iPS 心筋細胞シートをヒトに初めて移植する研究です。まだヒトに対する研究の初期の段階で、あなた自身の病状に治療効果があると約束された治療法ではありません。

## 「iPS 細胞とは」

iPS 細胞は、人工多能性幹細胞といい、英語の「induced pluripotent stem cell」の頭文字をとって「iPS 細胞」と呼ばれています。人間の皮膚などの体細胞に、人工的にいくつかの遺伝子を入れて培養することで作製した、さまざまな組織や臓器の細胞になることができる能力をもち、ほぼ無限に増殖する能力をもつ細胞です。

今回の臨床研究で使用する iPS 細胞は、健康なボランティアの血球細胞から京都大学 iPS 細胞研究所が事前に作製して保存している iPS 細胞です。京都大学 iPS 細胞研究所では、他者へ移植しても拒絶反応\*が起きにくい細胞の型を持つ健康なボランティアから、事前に品質の保証された iPS 細胞を作製し、保存しています。

※ 拒絶反応とは・・・細胞シートの移植後、あなたの体が移植した細胞シートを異物とみなし、排除しようとして細胞を壊してしまう反応です。

## 「iPS 細胞由来心筋細胞とは」

iPS 細胞由来心筋細胞とは、上の「iPS 細胞とは」で説明した iPS 細胞を培養して心筋細胞に変化（分化誘導といいます）させたものです。基本的に、ヒトの心筋細胞と同じ性質、機能を有します。今回の iPS 心筋細胞シートを用いた臨床研究では、細胞シートから分泌されるサイトカイン\*という物質による心臓の機能の改善効果に加え、移植後最大3カ月、患者さんの心臓に心筋細胞そのものが補われることで心臓の機能が回復することを期待しています。

※ サイトカインとは・・・細胞から分泌され、特定の細胞に働きかけるタンパク質のことで、免疫系の調節や細胞の増殖の調整など、臓器の恒常性の維持や組織修復に重要な役割を果たします。

## 「iPS 細胞由来心筋細胞を用いた細胞シート（iPS 心筋細胞シート）とは」

iPS細胞由来心筋細胞を用いた細胞シートとは、上の「iPS細胞由来心筋細胞とは」で説明したiPS細胞由来心筋細胞を、培養して大量に増やし、特殊な皿で数日かけて培養しシート状にしたものです。iPS細胞由来心筋細胞を用いた細胞シートを省略して、「iPS心筋細胞シート」と呼んでいます。

今回の研究で用いる iPS 細胞は、免疫の型が比較的多くの日本人と一致しやすい HLA ホモ接合体(※)と呼ばれる提供者の細胞から作られています。HLA とは白血球の型のことであり、例えば、赤血球であれば A 型、B 型、O 型、AB 型の 4 種類が知られていますが、白血球には非常に多くの型が存在することが知られています。その HLA 型と一致する確率は、約 6 人に 1 人と推測されています。しかしながら、HLA 型が一致したとしても、臓器によっては免疫反応を引き起こすことが知られており、特に心臓においては心臓移植の実績からホモ接合体のドナー心臓を用いても

免疫抑制剤の投与は必要です。このように、心臓は拒絶反応が起きやすい臓器であるため、免疫抑制剤を全く使用しない治療は難しいと考えられます。また、HLA ホモ接合体の iPS 細胞ストックの整備が進められていますが、現状、すべての患者さんに対応するHLA型をカバーすることはできておりません。iPS細胞は患者さんご自身の細胞を用いることで免疫抑制剤の服用は不要になりますが、時間や費用がかかり、細胞を作製している期間に患者さんの病状が悪化してしまう可能性も懸念されます。また、時間や費用をかけても、造腫瘍性リスクを含め、品質が保証されて移植可能な iPS 細胞由来心筋細胞シートを作製できるかどうかわかりません。したがって、ご自身の細胞を用いて行うより、免疫抑制剤等のリスクはあるものの、品質・安全性が確認できヒトへ移植可能な iPS 細胞由来心筋細胞シートが安定的に作製できると考え、我々は他家の iPS 細胞を用いる計画といたしました。

そのような考えで我々は、iPS ストック細胞を用いることで安定して心筋細胞を作製することを確立し、今回の研究治療では HLA 型が合うことを参加条件とはせず、臓器移植の経験に基づく免疫抑制剤のコントロールにより拒絶反応を抑える方法を用います。

これまでの動物を用いた研究から、iPS 心筋細胞シートを移植後、免疫抑制剤を投与しながら3カ月間観察すると、心機能の改善が見られました。この時点で免疫抑制剤を中止しても、以後、心機能が保たれることがわかっています。これは移植された細胞から産生される多様なサイトカインという物質が、心臓の組織の修復や心臓へ血液を届ける血管の再生や機能の安定化を助けているからです。

一方で、移植した細胞が腫瘍（悪性とは限りません）を形成する可能性については、原因となりうる未分化なiPS細胞を可能な限り除去したり、腫瘍を形成する細胞の有無を検査したりして、最善を尽くしたiPS心筋細胞シートを移植しますが、分化細胞であっても腫瘍形成の可能性があります。しかし、万が一、腫瘍ができた場合でも、免疫抑制剤を中止することで、移植細胞から発生した腫瘍が拒絶反応でのぞかれることが、これまでの動物実験からわかっています。すなわち、治療プロトコルどおり、免疫抑制剤を3カ月で中止することで、心機能を保ちつつ、腫瘍化の危険を取り除くことが可能であると考えております。

#### ※ HLAホモ接合体とは・・・

HLAは、ヒトの主要組織適合遺伝子複合体であるヒト白血球型抗原（Human Leukocyte Antigen）の略で、細胞の自他を区別する型です。HLAは、白血球だけでなく、ほぼ全ての細胞に分布していて、ヒトの免疫に関わる重要な分子として働いています。自身の持っている型と異なるHLA型の人から細胞や臓器の移植を受けると、体が「異物」と認識し、免疫拒絶反応が起こります。

HLAの型は非常に多様で、A座、B座、C座、DR座、DQ座、DP座などと呼ばれる抗原（タンパク質）の組み合わせで構成されており、各抗原に数十種類の型があるため、あわせて数万通りの組み合わせがあると言われていています。そのため、自分と完全に一致するHLA型の人を見つけるのは、数百～数万人に1人の確率といわれます。

父親と母親から同じHLA型を受け継いだ場合、「HLAホモ接合体」と言います。例えばA座について、A1、A2、A3...と数十種類の型がありますが、両親それぞれから2つの同じ型を受け継いだA1A1、A2A2、A3A3のような場合を「HLAホモ接合体」

と言います。細胞移植においては、A1A1であればA1A2の人やA1A3の人に移植しても拒絶反応が起こりにくいと考えられています。

健康なボランティアから提供を受けた血球細胞からiPS心筋細胞シートの作製までの概略は図1のとおりです。

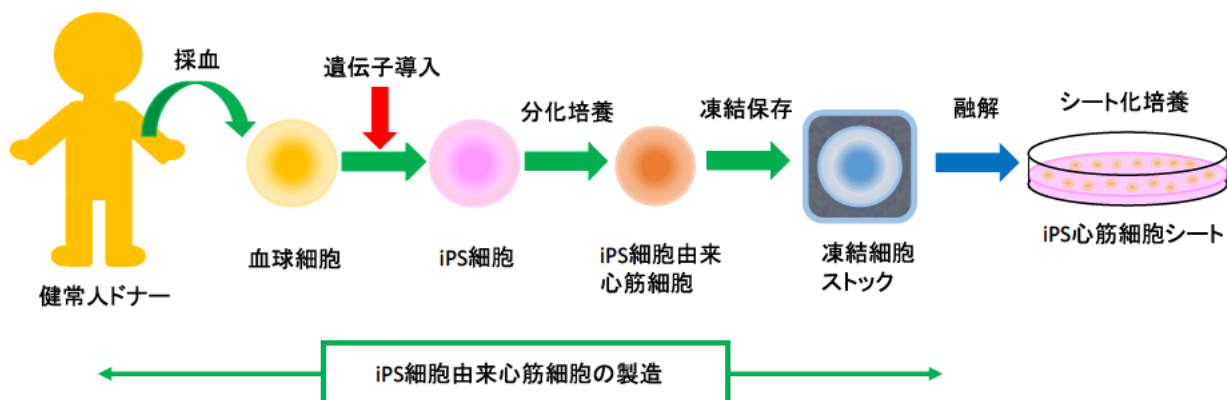


図 1. iPS 心筋細胞シート作製までの概略図

## 5. 臨床研究の目的<sup>①</sup>

この臨床研究の目的は、重症心筋症の患者さんに対して、iPS 心筋細胞シートを移植する治療の実施可能性と安全性について評価することと、心臓の機能の推移を観察することです。

【対象疾患】 虚血性心筋症

【目標症例数】 3 症例

【主要評価項目】 iPS 心筋細胞シート移植術の実施可能性

安全性：iPS 心筋細胞シート移植術に起因する有害事象の内容  
(有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間)

【副次評価項目】

有効性の指標に用いられる心機能の推移の観察（左室全体の収縮機能、左室リモデリング、心不全の重症度・症状）

## 6. 臨床研究の意義<sup>②</sup>

この臨床研究の意義は、重症心筋症患者さんに対して iPS 心筋細胞シートを移植することの実施可能性と安全性を明らかにすることで、新しい治療法の礎を築くことです。

将来的に新しい治療法となれば、患者さんの治療の選択肢を増やすことができる可能性があります。

最終的には重症心筋症患者さんの生活の質の向上及び早期の社会復帰の実現に大きく寄与することが期待されます。

## 7. 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<sup>③④</sup>

この臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、この臨床研究に参加するかどうかをあなたの自由な意思で決めてください<sup>③</sup>。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なく、これまで世界で確立されている治療または開発されている治療を適切に行います<sup>③</sup>。あなたの自由意思により同意書にご記名捺印またはご署名いただいた場合にのみこの臨床研究を行います。なお、あなたが18歳以上20歳未満の未成年の場合は、あなた本人の同意と代諾者の同意をいただきます。

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

そして、この臨床研究に参加することに同意したあとでも、臨床研究への参加が始まったあとでも、あなたが同意の撤回を申し出たいときは、いつでも自由に撤回することができます<sup>④</sup>。同意を撤回されるときは、お渡ししている撤回書にご記名押印、又はご署名の上、担当医師にご提出ください。

また、同意を撤回されてもそれにより不利益を受けることはなく<sup>④</sup>、現在認められている最善の治療を行います。その際、あなたのデータを本研究に対して利用することに対してもご意思を伺います。なお、あなたが研究を途中でやめた場合、あなたの安全を守り、病気の状態を確認するために、検査や診察を続けて受けていただくことがあります。また、iPS 心筋細胞シートの移植を受けた後に同意を撤回された場合、移植された iPS 心筋細胞シートを取り除くことを患者さんが希望されても、医学的に妥当な理由なく移植した iPS 心筋細胞シートを取り除くことはできません。

## 8. 臨床研究の方法<sup>⑥</sup>

本臨床研究に参加することに同意頂けましたら、以下のように臨床研究を行います。

### 1) 研究に参加していただく方について

あなたは、重度の心筋障害を伴った心不全状態（虚血性心筋症）であることが診断されているため、この臨床研究の対象者として選ばれました。



もしこの臨床研究への参加の同意をいただける場合、図2の手順にてこの臨床研究に参加いただけるかを確認します。

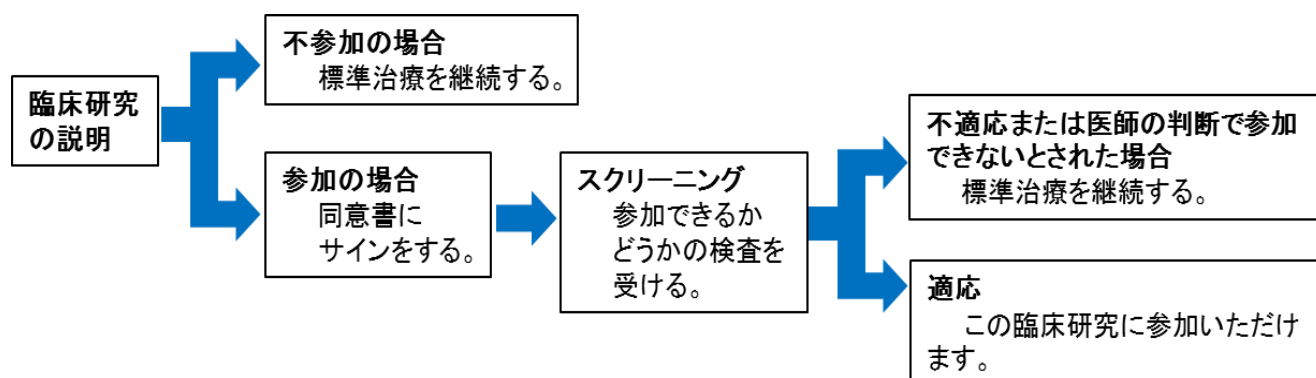


図2 臨床研究への参加までの流れ

まず、臨床研究に参加できるかどうかを確認するために診察や検査をします。これをスクリーニング検査といいます。

ここでは、この臨床研究に参加いただくために必要な条件と参加できない条件についてご説明します。これらの基準は、この臨床研究を安全に行うため、また臨床研究の結果を正しく評価するために必要なものです。今回の臨床研究では、免疫抑制剤を用いるため予防接種歴や海外渡航歴をお伺いします。

### この臨床研究に参加できる方

以下に示す条件全てに当てはまる方がこの臨床研究に参加できます。

- ① 臨床的診断により虚血性心筋症と診断されている方
- ② New York Heart Association (NYHA) 分類Ⅲ度以上の心不全が持続している方
- ③ 同意取得時点で、虚血性心筋症に対する標準治療だけでは症状の改善が不十分であると考えられる方。ただし、本基準については、循環器内科及び第三者委員を含めた本研究のために新たに設置した組入れ委員会にて認められること
- 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%以下の方
- ⑤ 同意取得時に年齢が18歳以上80歳未満の方
- ⑥ この臨床研究への参加について、文書による同意が得られている方

### この臨床研究に参加できない方

以下に示す条件に1つでも当てはまる方は、この臨床研究に参加できませんので、その際にご了承ください。

- ① 活動性の感染症にかかっている方
- ② 登録前6カ月以内にアルコール中毒症又は薬物依存症にかかったことのある方
- ③ 悪性腫瘍の既往があり、完治後5年が経過していない方
- ④ スクリーニング時にHIV、HBV、HCV、HTLVに感染されている方、感染歴がある方
- ⑤ 妊娠あるいは妊娠している可能性がある方
- ⑥ 精神疾患をわずらっており、この臨床研究への参加が困難と判断される方
- ⑦ ウシ由来製品に過敏病歴のある方\*



iPS 心筋細胞シートの作用が3カ月持続することで心機能の回復、その後も心機能の維持が期待されると同時に、免疫抑制剤の長期内服による副作用を考慮して、免疫抑制剤の内服期間を限定しております。

※ 免疫抑制剤は急に休薬するとかえって副作用を起こすため、徐々にお薬の量を減らしていく期間を設定しております。

<免疫抑制剤の基本的な飲み方>

薬の成分名	作用	投与方法（原則）
■	拒絶反応に関係するリンパ球を活性化する物質の働きを抑えて拒絶反応を抑えます。	■に服用 ■
■	細胞の増殖を抑える作用を持ち、拒絶反応に関係するリンパ球の増殖を抑えて、拒絶反応を予防します。	■に服用 注)
■	様々な作用で拒絶反応を抑えます。	■に服用

注) 免疫抑制剤は、グレープフルーツジュースとの内服により血中濃度が上昇します。グレープフルーツの入ったジュースや食べ物は飲んだり食べたりしないでください。その他の柑橘類やお薬の飲み合わせ等は、その都度担当医にご相談ください。

5) 臨床研究中の観察・検査

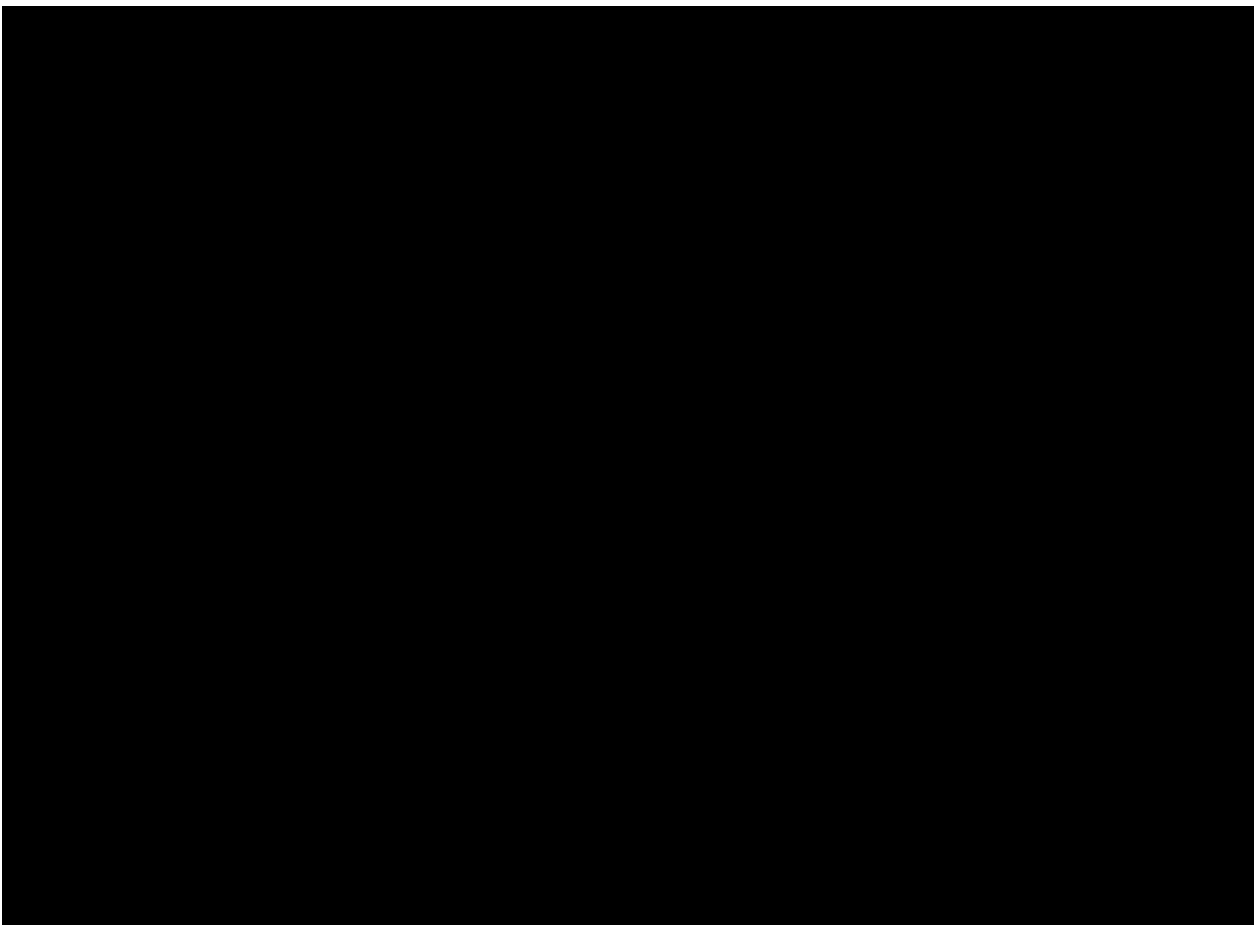
臨床研究中、定期的に安全性や心機能の推移を評価するための検査を行います。

**観察項目**

手術後1年の間は、臨床症状の観察や血液検査、十二誘導心電図、心臓超音波検査（心エコー）、胸部レントゲン、心電図同期CT、6分間歩行といった検査を行って、術後の観察をすることを予定しています。

観察や検査のスケジュールは、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



※1：1カ月＝30日としてシート移植術の日から起算します。

○：実施します。

△：留置していれば測定します。

○#：他の医療機関で実施していれば行わない場合もあります。

\*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。

### 5) 参加予定期間

患者さんの参加予定期間は、登録開始からiPS心筋細胞シートの移植後1年までを予定しています。

### 6) 参加予定人数

参加予定人数は、3人の重症心筋症（虚血性心筋症）の患者さんを予定しています。

### 7) この臨床研究の変更・中止について

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

- ① iPS心筋細胞シートの移植が完遂できなかった場合
- ② 患者さんが左室補助人工心臓を装着した場合
- ③ 患者さんが心臓移植を受けた場合
- ④ 研究を計画されたとおりに行うことが不可能となった場合
- ⑤ 患者さんから同意撤回の申し出があった場合
- ⑥ 患者さんに有害な事ながら発生して、実施責任者又は再生医療等を行う医師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
- ⑦ 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
- ⑧ この臨床研究全体が中止又は中断された場合
- ⑨ その他、実施責任者又は再生医療等を行う医師が、患者さんの臨床研究参加の中止を適切と判断した場合

## 9. 研究治療の考えられる効果と危険性・不都合⑥

### 考えられる効果

iPS 心筋細胞シート移植を行うことで、そこから分泌されるサイトカインという物質による心臓機能の改善とともに、移植後最大3カ月間は患者さんの心臓に直接的に心筋細胞を補うこととしての効果の可能性により、心臓の機能を改善させる可能性があります。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効果が期待されるのではないかと我々は考えております。具体的には、心不全の症状の改善と、それによる生活の質の改善が見込まれます。

### 考えられる危険性・不都合

iPS 心筋細胞シート移植を行うことにより、患者さんにとって以下に説明するような事ながら起こる可能性があります。

#### 【手術に際するもの】

##### ・手術に伴う合併症：

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

#### 【手術後に予想されるもの】

##### ・拒絶反応：

健康なボランティアの方に細胞を提供していただき、予め安全性が確認され品質が保証された医療用の iPS 細胞から作製した iPS 心筋細胞シートを使用していますが、iPS 心筋細胞シートの移植後、あなたの体が移植した iPS 心筋細

胞シートを異物とみなし、排除しようとして細胞を壊してしまう反応が起きる可能性があります。この反応が起きると、せっかく移植した iPS 心筋細胞シートが壊されてしまい、有効性が得られない場合があります。また拒絶反応が起きている場合は一時的に発熱や白血球の上昇等が予想されますが、このような症状から拒絶反応かどうか判断することは非常に困難です。このような反応が起きてしまった場合は、その時の患者さんの状況に応じて、薬物的治療等により適切に対応致します。また、このような反応が起きないように、移植手術の後3カ月間（及び漸減期間 █████ 間）免疫抑制剤というお薬の投与を行います。

・免疫抑制剤の副作用：

拒絶反応を起こしにくい iPS 細胞から作製した iPS 心筋細胞シートを使用していますが、iPS 心筋細胞シートの移植に伴い、万が一拒絶反応が起きないように免疫抑制剤を使用します。今までわかっている主な免疫抑制剤の副作用は感染症（細菌・ウイルス感染にかかりやすくなる）、骨髄抑制（白血球減少、貧血、血小板減少）、重度の下痢、肝機能障害などがあります（各薬の主な副作用と対処方法については、下記表をご覧ください）。また免疫抑制剤の長期投与により悪性腫瘍の発生の可能性が危惧されると考えられております。これらの症状が出た場合、適切な対症療法を行うとともに、その時の患者さんの状況に応じて、お薬の投与量の調整・中止、代替薬への変更等により適切に対応致します。

【 █████ 】

主な副作用	注意事項
感染症 (15 %以上)	病原体に対する免疫も抑えてしまいますので、感染症にかかりやすくなります。
腎機能障害 (0.1~5 %未満)	腎臓の機能が少し悪くなる場合がありますので、普段から塩分の取りすぎには注意してください。 塩分の制限などが必要になってくる場合があります。
手指のふるえ (5 %以上)	細かい作業を行うと、どうしても手が震えたりします。 刃物での作業などを行う際は注意してください。
糖尿病 (0.1~5 %未満)	血糖値が上昇しやすくなります。 食事や嗜好品に注意しましょう。

【 █████ 】

主な副作用	注意事項
白血球減少 (12.0 %)	白血球を減少させる可能性があります。このため、白血球数を定期的に測定する必要があります。
感染症 (頻度不明)	白血球が減少すると、抵抗力が落ちて感染症にかかりやすくなります。

【 █████ 】

主な副作用	注意事項

感染症の増悪 (頻度不明)	風邪や病原体の感染に注意しましょう。 外出後は必ず、手洗い、うがいをしてください。
胃潰瘍 (頻度不明)	胃に刺激を与え、胃潰瘍を起こしやすいお薬です。 必ず食後に飲むようにしてください。
血圧上昇 (頻度不明)	普段から血圧を測る癖をつけましょう。
食欲増進、肥満 (頻度不明)	食べ過ぎに注意してください。
皮膚障害 (顔が丸くなる、にきび、多毛など) (頻度不明)	シート移植後、投与量が多い時期には症状が出やすいですが、お薬の量が減ってくると症状も軽くなってきます。
白内障 (頻度不明)	定期的に眼科受診を行いましょう。
骨粗しょう症 (頻度不明)	骨がもろくなります。転倒などによる骨折に注意しまし ょう。適度な運動を心がけ、普段からなるべく動く ようにしてください。股関節の痛みなどがあれば、相 談してください。
糖尿病 (頻度不明)	血糖が高くなります。 甘いもの、アルコールなどを取り過ぎないように注意 しましょう。
不眠 (頻度不明)	眠気、倦怠、不安、抑うつ等を伴う場合があります。 不眠が続くようであれば、医師に相談ください。

• 腫瘍化：

iPS 細胞の研究がされる中で iPS 細胞の特徴から腫瘍化（悪性とは限りません）が起きる可能性があることが示されています。かなり低い確率ではありますが、現在のところどのくらいの確率で腫瘍化が起こるかについては明らかになっておりません。心筋細胞シートの作製において、心筋細胞などへ分化していない iPS 細胞は可能な限り除去していますが、分化していない iPS 細胞がごくわずかに存在することは否定できません。また、分化した細胞であっても腫瘍を形成する可能性のある細胞が存在することを完全には否定できません。腫瘍化が起きた場合はその時の患者さんの状況に応じて、薬物的治療、外科的治療等により適切に対応致します。また、腫瘍化が起きていないかを確認するために手術後 1 年は定期的に病院に通って頂きます。

• 不整脈：

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じよさいどうきの装着、ペースメーカーの使用によって治療します。

• 感染症：

iPS 心筋細胞シートは、製造から移植する過程で細菌やウイルス等の感染を

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す。しかし未知の感染症や提供時点で検出できなかった感染症などが発症する可能性を完全に否定することはできません（移植前の検査では陰性であったものが移植後の検査で陽性の結果が出ることも考えられます）。

iPS 心筋細胞シートを培養する際に用いる物質のうち代表的な物質の、感染症の可能性については以下のとおりです。

- ウシ血清

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

- 微生物由来の遺伝子組み換え医薬品

これらのお薬は、特殊な検査を受けて、微生物の混入が全くないと承認されたものを使用しておりますので、これらのお薬による感染症の可能性は極めて低いと考えています。

- 医療用に承認されていない生物由来製剤

ウイルスの存在を否定する試験を合格したものを使用しますが、予期しない感染症が起こる可能性を完全には否定できません。

また前述のとおり、免疫抑制剤の内服により細菌・ウイルス感染にかかりやすくなる可能性があります。

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

## 【その他】

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

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

## 10. 他の治療方法について<sup>⑦</sup>

他の治療方法については、以下に説明するような治療方法があります。詳しい治療方法・方針は患者さんの状態・ご希望により変わりますので、担当医師にお尋ねください。

### 【標準治療】

以下の治療法は、一般的に行われている治療法で、標準治療法といいます。標準治療法に共通する良いところは、術前術後の管理を含め、技術や安全性とその基準が確立している点です。ただし、患者さんの心不全は現在の標準治療だけでは改善は困難と我々は診断しています。



### ・薬物療法

ジギタリス、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、β 遮断薬といったお薬による治療です。心筋障害が軽い病状では、通常、お薬による治療が有効です。副作用の情報などが分かっています。

### ・デバイスの植込み

ペースメーカーや植込み型除細動器（ICD）の植込みにより、不整脈を治療します。植込み型除細動器の中には、CRT-D（両心室ペーシング機能付き植込み型除細動器）等があります。CRT-D はペースメーカーを使って心臓のポンプ機能の改善をはかる治療方法です。心不全悪化を防止するだけでなく、その予後を改善すると言われてはいますが、全ての心不全症例に有効とは限りません。

### ・外科手術

僧帽弁手術や冠動脈バイパス術などの適応がある場合、従来どおりの外科手術が可能です。心臓内での血液の逆流を止める手術や、拡張した心臓を小さくする手術、あるいは血流不良になった冠動脈のバイパス術です。虚血は改善することができても心不全に対する根治治療ではありません。また、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、長期間入院や寝たきりの状態を強いられたり、さらに病状が進行すると救命のために左室補助人工心臓を装着し心臓移植を受ける必要があります。

### 【筋芽細胞シート】

新しい再生医療の治療として、筋芽細胞を用いた細胞シート（ハートシート<sup>®</sup>）による治療があります。ハートシート<sup>®</sup>は企業治験を経て虚血性心筋症に対して安全性が確認、有効性が推定され、条件及び期限付き承認された再生医療等製品です。現在、適応拡大のため医師主導治験と臨床研究が行われています。

筋芽細胞を用いた細胞シートは、患者さん自身の大腿部から採取した骨格筋から得られた筋芽細胞（筋肉が損傷したときに分化し、損傷した筋肉を補修する細胞）を用いて作るシートです。筋芽細胞を用いた細胞シートを心臓に移植することによって、筋芽細胞がつくるサイトカインという物質により心臓の機能の改善が期待されます。これまでの研究結果として、ブタを用いた試験では、自家筋芽細胞シートは移植後3カ月以降で存在は確認できておりません。ヒトでも同等のことが推測されます。左室補助人工心臓の装着及び心臓移植の待機が回避できる可能性があります。

患者さん自身の細胞から作るため、拒絶反応や感染症の危険性が低いです。一方で、患者さん自身の細胞の品質に個人差があります。また、製造に時間がかかります。

なお、心不全の症状が進行した場合は、以下にお示しします治療方法を選択する可能性もありますので、詳細をお聞きになりたい場合は担当医師までお問合せください。

### 【左室補助人工心臓】

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。心臓移植の待機の左室補助人工心臓は保険適応です。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。

### 【心臓移植】

心臓移植は、効果的な治療法ですが、我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。移植実施が保証できません。

また、心臓移植を行った後は免疫抑制剤を服用する必要があり、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。

## 1 1. 個人情報保護⑧

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

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

## 1 2. 臨床研究の結果の開示・公表⑨⑩

この臨床研究では、その性格上研究結果（安全性、有効性）が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従って患者さんから得られた種々の結果に関しては、患者さん本人に対し説明いたします⑧が、第三者からの要求に対して患者さんから得られた結果を開示することはありません⑨。ただし、この臨床研究の結果得られた成果は医学上貴重な知見ですので、研究に参加された方々の個人情報が明らかにならないようにしたうえで、学会、学術雑誌、データベース上で公開されることがあります⑩。また、この臨床研究の結果を、新しい一般的な治療法として国などの許可を得るために、企業などに提供することもあります。その際に患者さんの名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れないよう最善を尽くします。

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

## 1 3. 臨床研究実施にあたっての費用について⑪

患者さんの病気の保険診療（通常治療で行う初診、再診、外来での各種臨床検査、入院治療費、手術料など）に通常含まれない検査・手技（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、シート移植術、周術期、継続的に服用が必要な薬剤（免疫抑制剤）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 4. 臨床研究の資金源及び利益相反について<sup>⑫</sup>

研究を行うときにその研究を行う組織あるいは個人（以下「研究者」という。）が特定の企業から研究費・資金などの提供を受けていると、その企業に有利となるように研究者が研究結果を改ざんあるいは解釈したり、また都合の悪い研究結果を無視するのではないかという疑いが生じます。（こうした状態を「利益相反」といいます。）

この臨床研究は、日本医療研究開発機構研究費などの公的研究費から研究の実施に必要な資金の提供を受けて実施します。クオリップス株式会社は、心臓血管外科と共同でiPS細胞由来心筋シートの実用化を見据えた生産技術の開発を行っており、この臨床研究に使用するiPS心筋細胞シートの製造工程の一部にクオリップス株式会社から提供を受けた装置が使用されています。

本臨床研究に参画する研究者の一部は、クオリップス株式会社から資金提供を受けて設置している共同研究講座に所属しています。なお、クオリップス株式会社の未公開株を、この研究に参画する研究者が保有しています。研究の結果によっては、株式等を保有する研究者に利益が生じる可能性があります。この研究における利益相反の状況については、大阪大学大学院医学系研究科・医学部臨床研究利益相反審査委員会による審査を受け、承認を得ています。我々はその審査結果に基づき、利益相反を適正に管理し、未公開株式を保有している研究者が評価に関与しないよう徹底して研究を行います。

#### 1 5. 臨床研究から生じる知的財産権について<sup>⑬</sup>

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

#### 1 6. 臨床研究組織と研究期間について

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

#### 1 7. 健康被害が発生した場合の補償について<sup>⑭</sup>

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。また、この臨床研究は一般社団法人日本再生医療学会が主導する「再生医療等臨床研究補償保険制度」に加入して

おり、この臨床研究での治療が原因の健康被害に対する金銭的な補償については、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。

## 18. 臨床研究期間終了後の対応について<sup>⑮</sup>

臨床研究への参加が終了した後も10年間は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長期的な観察を続けます。また、体調の不良などの場合はご連絡ください。

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

## 19. 試料・記録等の保存について<sup>⑯</sup>

今回の臨床研究に使った細胞などの試料は、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5年間は大阪大学医学部附属病院未来医療センター内の保存施設に保存されます。これらの試料の一部は、本研究の推進や追加検証の目的に使われる可能性があることをご了承ください。また、試料保存期間の終了後は大阪大学医学部附属病院で定められた処理要項に従って適切に廃棄処分されます。保存試料そのものにあなたのお名前は記載されておりませんし、これらの試料は全て個人を特定できないような記号を使って取り扱われます。試料からあなたの情報が漏れることはありませんし、お名前と試料との対照表は鍵のかかる書庫に厳重に保管されます。

また、再生医療等に関する記録等は、臨床研究を中止又は終了し総括報告書を提出した日から少なくとも30年間保存され、その後適切に廃棄されます。

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

## 21. 臨床研究の開示<sup>⑰</sup>

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>)

## 2.2. 担当医師への連絡<sup>⑩</sup>

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  
実施責任者 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) XXXXXXXXXX

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

# 臨床研究の流れ

