

「再生医療を受ける者に対する説明文書及び同意文書」

研究課題名

慢性心不全患者における自己骨髄由来間葉系幹細胞静脈投与の効果

1. 研究の目的、概要

心不全とは、心臓のポンプとしての働きが低下した状態で、むくみや呼吸困難など水分貯留の症状を生じたり、心臓以外の筋肉、腎臓、血管機能にも悪影響を及ぼしたりします。心不全の患者さんは入退院を繰り返しやすい、生命予後も悪いのですが、ベータ遮断薬やACE(アンジオテンシン変換酵素)阻害薬を内服する以外に生存率を改善する、確立された治療法はありません。

そこで最近では、ある種類の細胞を加工したもの(細胞加工物)を用いて障害を治す治療法(いわゆる「再生医療」)が開発されています。

背景として、心不全の再生医療には骨の中の単核球を用いるものと、患者さんの骨の中の心臓の細胞や血管の細胞になる源の細胞(間葉系幹細胞)を用いるものがあります。血液中の単核球を用いる場合、間葉系幹細胞を用いた場合より、大量の骨髄液を必要とします。また細胞を移植する方法には、心臓の筋肉に直接注射する方法、心臓の血管である冠動脈に注射する方法と、腕の静脈から投与する方法があります。

しかし、心臓の筋肉に直接注射する方法は、技術的に難しく不整脈を生じる危険性があります。また、心臓の血管である冠動脈に注射する方法では症例により心筋梗塞を生じることが報告されています。

今回、患者さんから少量の骨髄(約40 mL)を採取して、採取された骨髄の中の間葉系幹細胞を(株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング細胞培養加工施設(以下「J-TEC」)で増やし、増えた細胞を患者さんの腕の静脈から点滴し、細胞を移植します。今回の治療法の新しい点は、過去の再生医療の方法から最も細胞の採取方法も投与方法も簡便で、体の負担が少なく済む方法を検討したことです。

現在までこの間葉系幹細胞を静脈から移植する方法で 39 例の心不全の患者さんが治療されたという報告や、低フォスファターゼ症という病気の子供さんを治療した報告がありますが、安全性には問題なく大きな副作用は報告されていません。

また近年、心筋注射による細胞移植は侵襲度が高く不整脈誘発があることや、動物実験では移植後の生着率が悪いことから、安全性が高い静脈投与方法が注目されています。複数のマウス、ラット、ウサギ及びブタの心不全モデルにおいて、骨髄由来間葉系幹細胞を静脈投与方法による心機能の改善が報告されており、その安全性と効果は再現性をもって確認されています。欧米では心不全における骨髄由来間葉系幹細胞の静脈投与の検討が始まっています。

なお、本臨床研究は第二種再生医療等というものにあたります。「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づき、再生医療等技術や法律の専門家などの有識者からなり、高度な審査能力、第三者性を有するものとして、厚生労働大臣の認定を受けた「特定認定再生医療等委員会」の審査を受けた後、厚生労働大臣へ「再生医療等提供計画」という計画書を提出し、受理されています。

本研究は平成 28 年 7 月 29 日付けで実施された蒲郡市民病院特定認定再生医療等委員会で承認され、兵庫県立尼崎総合医療センターの倫理委員会の承認も平成 28 年 1 月 5 日に受けています。

2. 実施方法と研究機関

① 患者さんの骨髄から細胞を採取する段階（フローチャート図 左）

患者さんの腰の骨から骨髄を注射器で約 40 mL 採取します。具体的には、採取する周囲の皮膚の直下に麻酔薬（キシロカインという局所麻酔薬）約 10 mL を注射して痛みを少なくします。そして、骨髄針とよばれる針を麻酔のかかった皮膚から腰の骨に刺して、骨の中から骨髄を採取します。骨髄針を刺した部位の皮膚には小さな穴ができますが、2 日程で自然に治ります（まれに皮膚の下に出血がおこり皮膚の色が変わることがありますが、通常 3 週ほどでもとに戻ります）。

② 骨髄の中の間葉系幹細胞を増やす段階（フローチャート図 中）

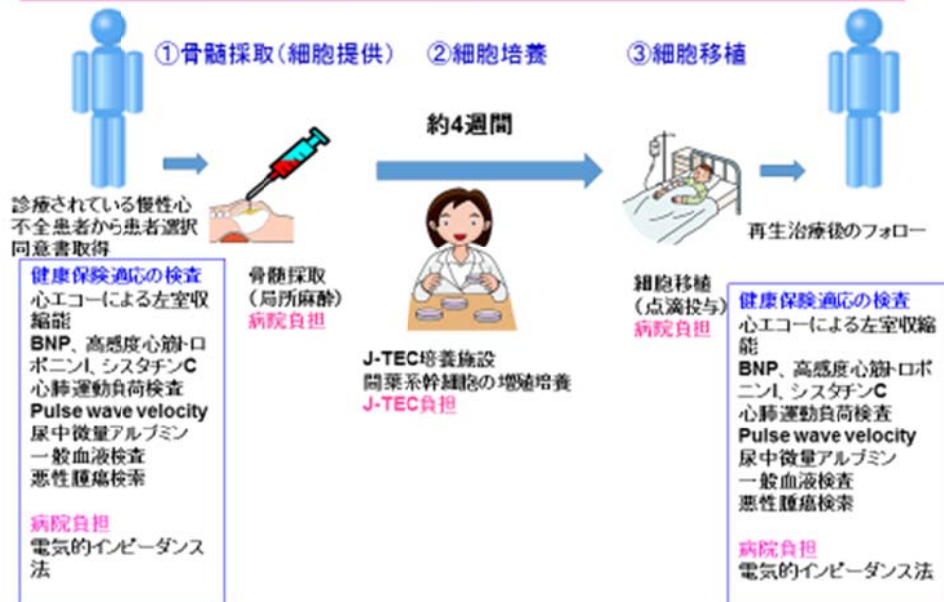
採取された骨髄は J-TEC に搬送され、細胞培養操作により間葉系幹細胞を増やします。培養期間は約 4 週間です。

③ 増やした間葉系幹細胞を患者さんへ移植する段階（フローチャート図 右）

兵庫県立尼崎総合医療センター処置室で搬送された間葉系幹細胞に生理食塩水を加えて計 100 mL とした上で、輸血用フィルターを使用して 30 分以上かけて腕の静脈から点滴します。

なお、骨髄採取は約 15 分で終わり、点滴も数時間で終了しますので、本来は入院の必要はありませんが、念のため骨髄採日と点滴日は 1 日ずつ入院していただきます。また、細胞の点滴は 1 回だけです。

慢性心不全患者における自己骨髄由来間葉系幹細胞静脈投与の効果計画のフローチャート



行われる検査について

患者選択時及び移植後 6 ヶ月で心エコーを行い左室収縮能の変化を観察します。また患者選択時及び移植後 6 ヶ月で血液検査 (BNP、高感度トロポニン、シスタチン C の採血)、尿中微量アルブミン測定、心肺運動負荷試験 (心肺運動負荷検査(CPX)による運動耐用能の変化)、電気的インピーダンス法 (電気的インピーダンス法による筋肉量、脂肪量、骨量の変化)、pulse wave velocity 測定を行います。

以上の骨髄採取、移植、検査は兵庫県立尼崎総合医療センターで行われます。細胞は、細胞培養加工施設のある J-TEC で増やします。また、再度の移植や後日の検査のため、同施設で増えた細胞の一部を冷凍して保存します。

3. 本治療法の実施により予想される利益、予期される危険性とその対処方法

本治療にて移植した幹細胞が心臓で心筋や血管を再生した場合には、心機能の回復に伴う自覚症状の改善として、運動能力の改善、歩行距離の改善などが予想されます。しかし、本研究は、細胞の移植により心臓の機能がどの程度改善するかを調べること自体が目的であり、また、個人差も大きいいため、患者さんご本人にどれくらいの利益があるかどうかはわかりません。

また、この研究は主に3つの段階がありますが、これらの段階において次のような合併症が生じる危険性があります。

① 患者さんから骨髄を採取する段階

採取部位の痛みや出血が生じたり、出血によって血腫（血の固まり）が生じたりすることなどが考えられます。血腫は数週間で自然に吸収されますが、もし大きな血腫が残る場合には、現在の確立された治療法で速やかに対処いたします。

また、痛みを軽減するために局所麻酔を使用します。この麻酔により、一時的に血圧が下がるなどの症状（ショックと呼ばれる副作用）を生じることが報告されていますが、頻度は極めて低いと思われます。ショックが生じた場合に対処できる場所（手術場）で骨髄採取を行います。

② 骨髄の中の間葉系幹細胞を増やす段階

細菌やウイルスの感染がおこる可能性があります。しかし、感染を防ぐために様々な手段を講じており、現段階で考えられる最適な構造設備を有する施設で行われるため、その可能性は極めて低いと考えられます。

また、細胞を増やすための薬液に使われているウシ血清（血液は主に赤血球や白血球と栄養素が含まれている液体部分より成っていますが、この液体成分が血清と呼ばれます）は牛海綿状脳症（いわゆる狂牛病）との関連が懸念されていますが、専門機関（国際獣疫事務局）によって安全が確認された産地の牛の血清で、さらに滅菌処理が行われています。また、これまで原材料にウシ血清が使われた再生医療等で牛海綿状脳症の発生の

報告はありません。

さらに、細胞を増やすための薬液には細胞増殖因子とよばれるものも含まれますが、これは他の病気の治療にも使われているものです。

③ 増やした間葉系幹細胞を患者さんへ移植する段階

短時間で点滴によって移植された細胞が肺の血管を塞いでしまう可能性が考えられますが、今回の計画では時間をかけてゆっくり行いますので、その可能性は低いと考えられます。

また、肺梗塞が生じたときに早期にわかるように、酸素飽和度、血圧のモニターを行います。移植によって感染症がおこる可能性も否定できませんが、その確率は非常に少ないと考えられます。腫瘍が発生する可能性はあるものの、現在までの心不全における間葉系幹細胞を用いた動物実験や他の医療機関における2,000人以上の検討では報告されていません。

万が一、これらの合併症が生じた場合は、現在の確立された方法で直ちに治療致します。以前の研究で行われた大串らの100例を超える他の疾患も含めた間葉系幹細胞移植例においても移植による細菌感染や腫瘍の発生は報告されていません。

4. 本臨床研究に関わる費用負担および利益相反

1) 費用負担について

外来での通常検査の結果、本臨床研究の適応対象であると判断された場合は、兵庫県立尼崎総合医療センターで一泊入院の上、骨髄採取がおこなわれます。採取した骨髄の中の細胞（間葉系幹細胞）は J-TEC で増やします。その後（約 4 週間後）、増殖された細胞の移植のため、兵庫県立尼崎総合医療センターへ再び一泊入院となります。

患者さんの細胞採取（骨髄採取）と増殖された細胞の移植、一泊の入院費、食費に関連した費用は病院の費用または当院循環器内科の研究費でまかなわれます。また、J-TEC での細胞増殖に関する費用は、J-TEC の研究費でまかなわれます。しかし、手技中の気分不良や合併症に対する治療は、通常の保険診療で行われ、自己負担が生じます。また、合併症が深刻な場合は、数日間の入院が延長して必要ですがその場合の費用も通常の保険診療で自己負担です。

本臨床研究が終了し退院された後は、通常の診療の扱いとなります。そのため退院後の診療については通常の保険診療で行われ、自己負担も通常通り発生します。

2) 利益相反について

本臨床研究の計画、実施、報告において、研究の結果に影響を及ぼすような研究資金の寄付は存在せず、研究対象者の権利・利益を損ねることはありません。

5. 健康被害に対する補償

万一、この臨床研究により健康被害が生じた場合は、患者さんの安全確保を最優先し、被害を最小限にとどめるため、直ちに必要な治療を行います。

この臨床研究により患者さんに生じた健康被害のうち、医療行為を原因とするもので法律上の賠償責任が生じる場合には医師賠償責任保険が適用されます。さらに、この臨床研究により患者さんに生じた健康被害のうち医師・医療研究機関に法的責任が無い場合には臨床研究保険が適用され、補償がなされます。

なお、長年の我々の経験より、我々は本臨床研究が安全におこなわれ、治療効果も見られることを期待しています。しかし、この臨床研究は新しい治療方法を開発するための研究で、その効果についての確証は得られていません。その為、本臨床研究で効果がなかった場合でも補償の対象とはなりません。

6. 他の治療方法の有無およびその方法

1) 一般的に行われる治療

収縮能が低下した慢性心不全の患者さんに対してはACE阻害薬やベータ遮断薬が投与されます。また、心電図の形によっては両心室ペーシングを行います。

今回の臨床研究の対象となる患者さんは、これらのガイドラインで推奨される治療はいずれも検討されたか、すでに行っていることが前提です。それでも心不全患者さんの予後は悪く、入退院を繰り返します。

2) 特殊な治療

特殊な治療法としては心臓移植がありますが、65歳以下が対象で、100万人いらっしゃる心不全患者さんのうち、年間数十例しか心臓移植を受けることができず、その待機期間は5年間といわれています。

3) 心不全における他の再生医療の状況

他の心不全の再生医療としては開胸手術による筋芽細胞シート移植が承認されており、保険適用もなされています。この治療法でも左室収縮能の改善が示されています。しかし、下肢筋肉から筋芽細胞を採取するのに気管内挿管と全身麻酔を行い、細胞を移植する際も全身麻酔下で心臓にシートを貼り付けますので侵襲的です。

しかし場合によってはこれらの先進医療をおこなっている施設でのセカンドオピニオンを受けることも良いかと思われます。

7. 自由意思による同意および同意撤回の権利

この臨床研究への協力は患者さんの自由意思であり、強制ではありません。また、本臨床研究に同意できない場合においても、患者さんの不利益になるようなことはありません。細胞提供自体についても同意撤回できますし、細胞移植の段階でも同意撤回できます。つまり、どの過程においても一旦同意された後、同意を撤回することはいつでも可能です。拒否または撤回をされても、患者さんが不利益を受けることなく、通常の治療が継続されることをお約束いたします。

8. 個人情報の保護と成果の公表

患者さんの個人情報を保護することは、我々病院スタッフの義務です。採取された骨髄や、骨髄から増殖される間葉系幹細胞などの検体からは氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報は取り除かれ、代わりに新しく符号が付けられることで（「匿名化」と言います）、個人を特定されないようにします。本臨床研究によって得られた情報は、この新しい方法が有効か否かの判断等を委ねるために、当院以外の機関に患者さんの情報を提供することがあります。しかし、患者さんの個人を特定できる情報は記載されません。

また、得られた結果が学会や学術雑誌等で公表されることがありますが、同様に個人が特定できないように配慮いたします。

なお、本治療法に起因すると考えられる疾病等が発生した時に原因を特定するため、匿名化は連結可能な匿名化といたします。

9. 知的所有権

この臨床研究の結果として、特許などの知的所有権が生じた場合は、患者さんでなく研究者または研究機関がその知的所有権を持ちます。

10. 細胞加工物の管理保存

採取された骨髄は J-TEC に搬送され、すべての骨髄が細胞増殖に使用されます。増殖された細胞（細胞加工物）の一部は後証品として 2 年間冷凍保存されます。しかし、その後は破棄されます。

また、再度の移植が想定される場合には、この保存細胞を使って、細胞増殖に適した条件を調べたり、その細胞を再び移植に使うこともあります。

なお、十分に細胞が増えなかった場合や、細胞増殖中に感染が確認された場合には増殖された間葉系幹細胞はすべて破棄されますので、この細胞を使う臨床研究は行われません。

11. 本臨床研究の中止、中断について

患者さんより本臨床研究に対する同意の撤回の申し出があった場合は、患者さんご自身に関する臨床研究を中止いたします。

また、患者さんから採取された骨髄から一億 (1×10^8) 個以上の間葉系幹細胞を増殖される事を目標としていますが、 1×10^7 個以上の細胞が得られ、その細胞数で効果が得られる事が想定されれば移植いたします。しかし、 1×10^7 個以下の場合は本臨床計画を中断することになります。

その他、患者さんの状態や細胞が本臨床研究に不適切と実施責任者が判断した場合、本臨床研究は中止となります。

12. 本臨床研究についての問い合わせ、苦情の受付先

この臨床研究について、不明の点や心配することがあれば、遠慮なく担当医師にお聞きになるか、以下に連絡お願いいたします。

本研究での治療法は新規性の高いものですので、長期間の効果や安全性を確認する必要があります。したがって、治療を受けられた方は、研究期間の終了後であっても、大きな病気にかかれた場合や、健康状態について心配なことなどがありましたら、以下にご連絡をお願いします。

連絡先

兵庫県立尼崎総合医療センター 循環器内科 科長 佐藤幸人

電話：06-6480-7000

FAX：06-6480-7001

これらの内容をよくお読みになりご理解いただき、この臨床研究に参加することを同意される場合は、別紙の同意書に署名(自筆)と日付を記入して担当医師にお渡し下さい。

説明年月日 平成 年 月 日

説明医師署名 _____

臨床研究のながれにおける諸検査

	患者 選択時	骨髄採取 数日前～当日	細胞移植 数日前～当日	移植後 1日	移植後 7日	移植後 1ヶ月	移植後 6ヶ月	移植後 1年
同意取得	○							
診察（臨床症状）	○	○	○	○	○	○	○	○
心エコー	○						○	
一般血液検査	○			○	○	○	○	○
血液検査 BNP、高感度トロ ポニン、シスタチ ンC	○						○	
尿中微量アルブミ ン	○						○	
心肺運動負荷検査	○						○	
電氣的インピーダ ンス法による筋肉 量、脂肪量、骨量	○						○	
Pulse wave velocity	○						○	
悪性腫瘍検索とし て胸部、腹部単純 CT	○							○
有害事象の確認		○	○	○	○	○	○	○

慢性心不全患者における自己骨髄由来間葉系幹細胞静脈投与の効果

同意書

兵庫県立尼崎総合医療センター病院長殿

私は、研究の実施に際し、同研究に関する説明を別紙説明書により担当医師から受け、下記の点を確認した上、参加することに同意します。説明を受け理解した項目（□の中にご自身で✓をつけてください）

1. 研究の目的、概要
2. 実施方法と研究機関
3. 本治療法の実施により予期される効果並びに危険性とその対処方法
4. 本臨床研究に関わる費用負担および利益相反
5. 健康被害に対する補償
6. 他の治療方法の有無およびその方法
7. 自由意思による同意および同意撤回の権利
8. 個人情報の保護と成果の公表
9. 知的所有権
10. 細胞加工物の管理保存
11. 本臨床研究の中止、中断について
12. 本臨床研究についての問い合わせ、苦情の受付先

同意日 平成 年 月 日

本人署名（自筆） _____

立会人（自筆） _____

（続柄） _____

本臨床研究に関する説明を行い、自由意思による同意が得られたことを確認します。

説明年月日 平成 年 月 日

施設名・診療科 兵庫県立尼崎総合医療センター・循環器内科

説明医師氏名 _____

説明日 平成 年 月 日

本同意書は、本人と担当医師が一部ずつ保管する。

慢性心不全患者における自己骨髄由来間葉系幹細胞静脈投与の効果

同意撤回書

兵庫県立尼崎総合医療センター 殿

私は、上記研究への参加について同意しておりましたが、その同意を自らの意思により撤回いたします。

同意撤回日： _____年 _____月 _____日

本人署名（自筆） _____

立会人（自筆） _____

（続柄） _____

私は、上記、同意撤回の意思を確認いたしました。

撤回確認日： _____年 _____月 _____日

確認者：所属 兵庫県立尼崎総合医療センター・循環器内科

医師氏名 _____