

患者さんへ

「非代償性肝硬変患者に対する 培養自己骨髄細胞肝動脈投与療法の 安全性に関する研究」

- はじめに、担当医師が説明しますので、この説明文書をよくお読みいただき、この臨床研究に参加されるかをご自身の意思によってお決めください。

この文書は、山口大学医学部附属病院で実施している「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞の肝動脈投与療法の安全性に関する研究」という臨床研究について説明したものです。担当医師からこの臨床研究の説明をお聞きになり、研究の内容を十分理解して頂いた上で、この臨床研究に参加されるかどうかをあなたの自由意思で決めてください。この臨床研究に参加してもよいと考えられた場合には、「同意書」にご署名いただきますようお願い致します。

たとえ参加されなくても、今後の治療において不利益になることはありません。

さらに、この臨床研究への参加に同意した後でも、臨床研究が開始されてからでも、あなたが希望されれば、いつでも自由に参加を取りやめることができます。辞退した場合でも、あなたには他の最善の治療が行われますので、治療上の不利益を被ることはありません。

1. はじめに

この説明文書は、非代償性肝硬変患者さんに対して、培養した患者さん自身の骨髄細胞（自己骨髄細胞）を、足のつけ根にある大腿動脈などから挿入し肝臓に血液を送る肝動脈まで進めたカテーテルの先端から投与することの安全性を検討する臨床研究の参加についての説明文書です。この文書はあなたが上記の臨床研究に参加するかどうかを決める際に担当医師の説明をより理解しやすくするためのものです。

説明の中には少し難しい部分もありますので、よくお読みになり、わからない点や不安な点がある場合、さらに詳しい説明が必要な場合は遠慮なくお尋ねください。

なお本研究は、研究の実施に先立ち、国の定める法律（再生医療等の安全性の確保等に関する法律）に基づいて、研究機関内での必要な手続きを経た後に、特定認定再生医療等委員会（再生医療等の適否及び提供に当たって留意すべき事項について意見を述べる委員会）等において臨床研究実施計画書、参加される方々への説明文書および同意書の内容と研究実施の適否に関して、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から審査を受け、承認を得ております。

2. 研究実施グループについて

私たちは山口大学医学部附属病院（以下、「当院」という。）を中心とした研究グループです。当院では、非代償性肝硬変患者さんに対して、培養した自己骨髄細胞を肝動脈から投与することの安全性を検討する臨床研究を行っています。また、培養した細胞のウイルスチェックを臨床研究として行う機関として東京医科歯科大学が参加し、データをとりまとめる機関として先端医療振興財団臨床情報研究センターが参加しています。

3. 臨床研究について

医療技術は、病気を治したり、症状を軽くしたりするという好ましい作用（治療効果）をもつ一方、好ましくない作用（有害事象・副作用）が現れる場合もあります。医療技術には治療効果に優れ、しかも副作用の少ないことが望まれます。

新しい技術が患者さんの治療に使われるようになるまでに、まず、動物を用いた好ましい作用、好ましくない作用等の研究や、技術の完成度に関する研究（これを非臨床研究（または前臨床研究）といいます）が行われます。その後、

“あらゆる好ましくない医療上の出来事（有害事象と呼びます）がどれくらい現れるか”という「安全性」について患者さんの協力により行う研究を「臨床研究」といいます。

さらに、この臨床研究の計画内容は、国の定める法律（再生医療等の安全性の確保等に関する法律）等に基づいて、参加される方の人権や安全の保護および科学性等において問題がないか、実施する医療機関の必要な手続き及び特定認定再生医療等委員会で十分に検討された上で厚生労働省へ提出され、さらに実施医療機関の長から許可を得た後に開始されます。今回参加をお願いする臨床研究は、実際の診療に携わる医師が医学的な必要性和重要性に鑑みて、立案・計画して行うものです。製薬会社などが行う新薬の安全性・有用性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床研究、いわゆる「治験」ではありません。

4. この臨床研究の必要性

4.1 非代償性肝硬変について

肝臓は体内最大の臓器で、糖分、たんぱく質、脂肪、ビタミンなど栄養分の生成、貯蔵、加工を行い、薬物や毒物などの有害物質の分解、解毒、更には物質の運搬や血液の浸透圧の調整など多様な機能を有しています。

ウイルス性肝炎など様々な原因により肝臓の炎症が持続すると、肝細胞は破壊と再生を繰り返し、線維化が進行すること（硬く変化し、弾力を失うこと）で次第に肝臓の機能が低下していきます。肝臓はもともと余力の大きい臓器であるため、ある程度までは残った正常組織により肝臓の機能が維持されますが、線維化が進行すると肝硬変の状態となり、肝臓の機能低下が進行していきます。この臨床研究では、肝硬変の病状が進行して「非代償期」の段階にある患者さんを対象としています。

肝硬変の初期には症状がみられない場合がありますが、これは「代償能」という、肝臓の一部に障害が起こっても残りの部分がそれを補う機能があるためです。この段階を代償期といいます。しかし、その機能にも限界があり、肝硬変の病状が進行するとともに全身倦怠感や疲れやすい、食欲がないなどの症状が現れ、さらに進行すると肝機能低下による黄疸や腹水、脳症などの様々な他覚症状が現れます。この段階を非代償期といいます。

4.2 これまでの治療法

肝硬変は一度発症すると元に戻すことはできないといわれています。非代償期へ移行した肝硬変患者さんに対しては、肝臓の炎症を抑える^{かんひこさい}肝庇護剤や腹水や脳症を改善するアミノ酸製剤等の使用を含む症状を緩和する治療が行われます。

また、現時点において肝臓の機能を回復させる唯一の治療法として肝移植（生体・脳死）がありますが、肝移植には、大きな手術による身体への負担や手術後の免疫抑制の問題に加えて、適切なドナーが存在しない場合も多く、その恩恵を受けられる患者さんが限られているのが現状です。

4.3 新しい治療法

私たちは、非代償性肝硬変に対する新しい治療法として「培養した自己骨髄細胞を用いた治療」を検討しています。「培養」とは、細胞を人工的に育てて増やすことを意味しており、この治療法は、患者さん自身の骨髄細胞を培養したうえで肝動脈より投与するものです。

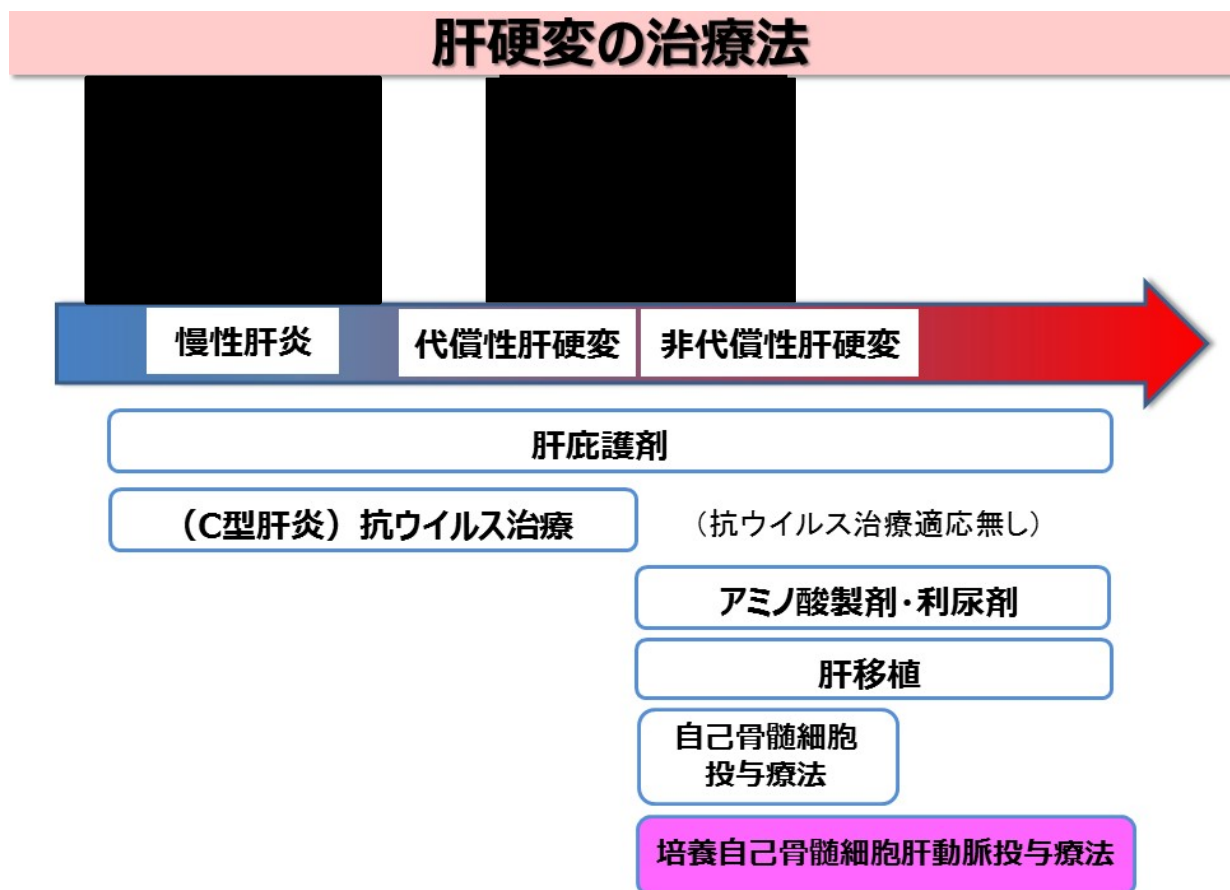
これまで実施した前臨床研究で、実験的に肝硬変の状態としたマウスに他のマウスの骨髄細胞を静脈から投与したところ、投与された骨髄細胞が肝硬変になったマウスの肝臓の障害部分に定着し、線維化を改善させる物質を産生した結果、肝硬変の状態が改善することがわかりました。

平成 15 年から当院を中心に、肝硬変の患者さんを対象として、全身麻酔下に採取した自己骨髄細胞を“培養を行わない”で投与する臨床研究を行ってきました。類似する治療法が海外でも検証されており、私たちと同様に障害された肝機能がある程度改善したとの報告もあります。また私たちは、全身麻酔ができない肝硬変患者さんを対象に、局所麻酔下あるいは必要に応じて静脈麻酔下に採取した[■]の骨髄液を、当院の再生・細胞治療センターで“培養・増殖”した自己骨髄細胞を末梢静脈より投与する臨床研究も行ってきました。これまでの実施症例では、培養自己骨髄細胞を末梢静脈から投与したことによる重篤な有害事象は認めていません。[■]

[■]
[■]
[■] これらのことから、“培養・増殖”を行った自己骨髄細胞を肝動脈より投与する

臨床研究を計画しました。ただし、この方法は、まだ実際の患者さんに対して本邦では一度も行われたことがなく、本臨床研究で初めて実施されるものです。したがって長期間の安全性ならびに効果についても不明な部分があります。投与された培養自己骨髄細胞のうち「どの細胞が」「どのように」肝臓の線維化を改善するかについても現時点で様々な意見があり、いまだ研究が進められている段階です。また、培養しても細胞が予期せず増えない可能性もあり、細胞を提供して頂いても、最終的には投与できない場合も考えられます。

しかし、現在のところ肝移植を除き、お薬による（内科的な）治療法で改善が見込めない非代償性肝硬変の患者さんに対する根本的な治療法がないことから、この培養自己骨髄細胞を肝動脈より投与することの安全性を科学的に検討することを目的に、この臨床研究を計画しました。



5. この臨床研究の目的

この臨床研究では、対象となる患者さんに「培養した自己骨髄細胞の肝動脈投与」を受けていただき、その安全性を調べます。

6. この臨床研究の方法

6.1 対象となる患者さん

以下(1)から(4)の全てにあてはまる方が本研究の対象となります。

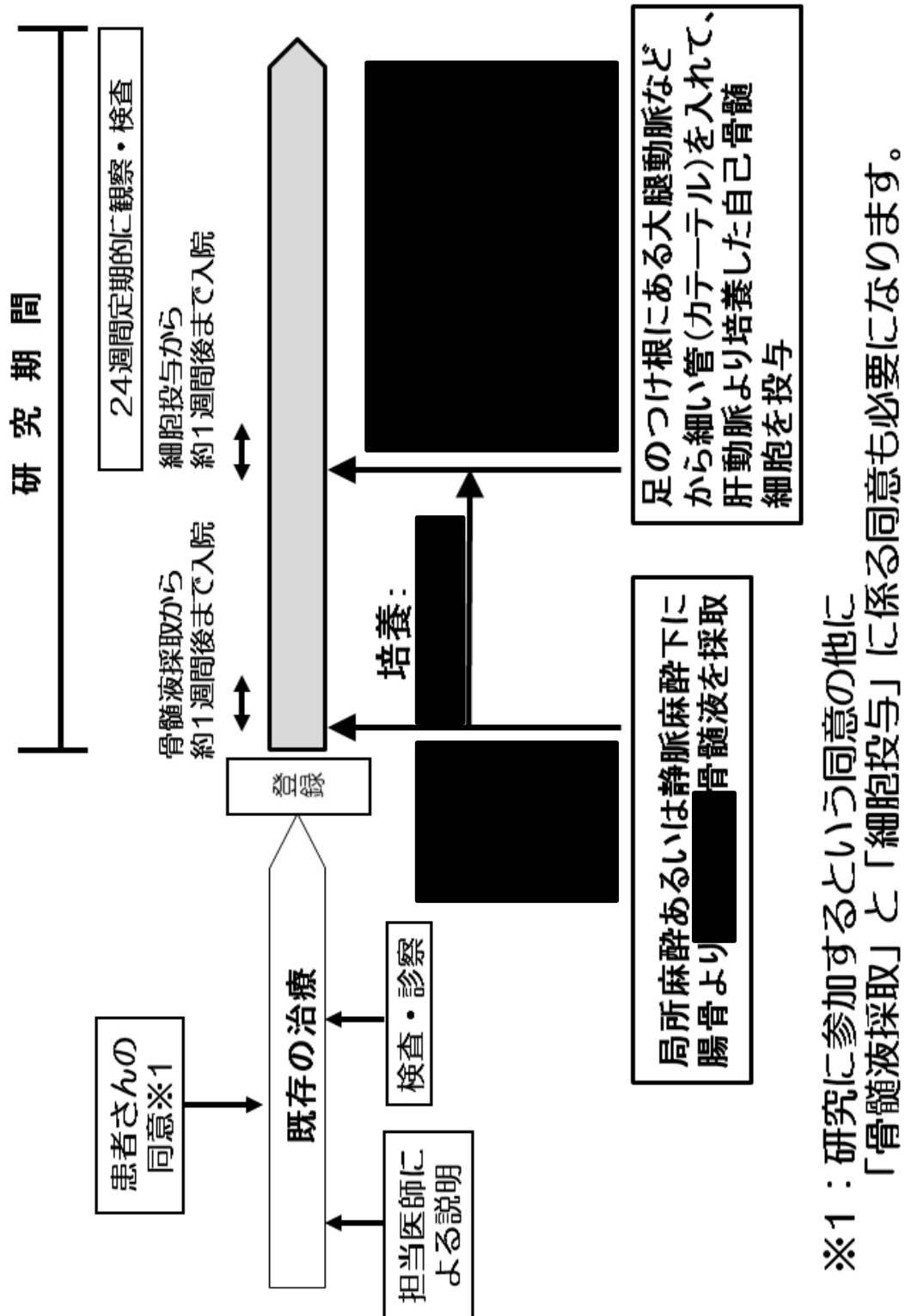
- (1) 90 日以上の期間で肝硬変の重症度基準が規定以上であることが確認されている
- (2) 内科的治療で改善が困難である
- (3) 20 歳以上 75 歳以下
- (4) 本人から文書による同意が得られている

ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象とはなりません。これ以外にも、担当医師が参加できないと判断することがあります。

- (1) 他のがん（血液がん・固形がん）がある（治療後であれば 1 年以上経過していない）
- (2) 破裂の危険性がある食道・胃静脈瘤を有している
- (3) アルコールが原因の場合、同意前 6 ヶ月以内の飲酒がある、あるいは研究参加期間中の禁酒を約束できない
- (4) 高度の黄疸がある
- (5) ヘモグロビン値、血小板数又はプロトロンビン活性値の基準を満たさない
- (6) 基準以上のクレアチニン値を示す腎機能障害を有している
- (7) 全身状態が不良である
- (8) 輸血の同意が得られない
- (9) 梅毒、ヒト免疫不全ウイルス感染症、成人 T 細胞白血病、パルボウイルス B19 感染症が否定できない
- (10) 妊娠の希望がある、または妊娠している
- (11) 何らかの理由で腹部血管造影検査が行えない
- (12) 局所麻酔かつ静脈麻酔の実施が困難である
- (13) CT 検査の造影剤に対してアレルギーがある
- (14) 牛乳または牛肉にたいしてアレルギーがある
- (15) 他の細胞治療を受けたことがある、または細胞治療の臨床研究などに参加し、実際に細胞投与を受けたことがある
- (16) 治験または他の臨床研究に参加している、または 6 ヶ月以内に参加していた
- (17) その他担当医師が不相当と判断した場合

6.2 治療方法

この臨床研究で計画された治療（以下『プロトコル治療』と呼びます）を行います。



6.2.1 標準的治療

既にあなたに行われている非代償性肝硬変の症状を緩和する^{かんひごさい}肝 庇護剤 やアミノ酸製剤を中心とした標準的な治療はこの研究に参加された後も同様に継続します。なお、これらのお薬の使用法および使用量は、あなたの状態に合わせて、担当医師により適宜判断されます。

6.2.2 細胞投与

標準的治療に加え、以下の手順で細胞を患者さんに投与します。

◆骨髄液の採取・培養

本臨床研究に用いる骨髄細胞は、世界中で広く行われている骨髄採取と同様に採取します。局所麻酔あるいは必要に応じて静脈麻酔ののち、両側の腸骨（臀部の骨）から必要な量の骨髄液[■]を採取し、この目的に広く使用されている専用の器材を用いて骨のかけらなどを除去します。骨髄液[■]は、当院の再生・細胞治療センターにおいて、決められた手順に従って[■]培養します。ウイルスチェックのため少量の骨髄液を検体として提出し、残った[■]骨髄液は研究などの目的で保管します。

なお、採取された培養を行う前の細胞と決められた手順に従って培養が行われた後の細胞は、東京医科歯科大学において様々なウイルスのチェックを行います。東京医科歯科大学との検体（細胞）やこれに関する情報のやりとりは「10. 個人の情報」に記載していますが、あなたを特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は用いません。

◆培養自己骨髄細胞を投与する処置

培養した結果得られた自己骨髄細胞を、患者さんの足のつけ根にある大腿動脈などから挿入し肝臓に血液を送る肝動脈まで進めたカテーテルの先端から、[■]投与します。これは、肝臓にいわゆる“がん”ができた場合に、抗がん剤などを投与する方法と同様となります。具体的には、投与当日の朝は絶食となり、検査後はベッド上安静となりますので病室にて尿道に管を入れる等の処置を行います。この検査の際に行われる鎮痛剤等の前処置の後検査室に向かいます。足のつけ根にある大腿動脈などから挿入したカテーテルより造影を行い、肝臓に血液を送る肝動脈までカテーテルの先端を進めます。この後[■]自己骨髄細胞を投与します。投与後は、動脈穿刺部位を手で圧迫し止血した後、バンドで固定して終了します。夕食は吐き気等

がなければ摂取できます。止血後，4～6 時間後にはバンド固定を外し，動けるようになります。

6.3 臨床研究のスケジュール

はじめに，この臨床研究の対象者としてふさわしいか否かを判断する検査を行います。本臨床研究にあてはまると判断された場合に，プロトコル治療を開始することが可能となります。

予定参加期間は，同意をいただき，骨髓液の採取を行い，培養した細胞を投与した日から約半年間（24 週）となります。

「骨髓液採取」では，骨髓液の採取から約 1 週間入院を予定しています。また，「細胞投与」が実施されてから約 1 週間入院を予定しています。これらの入院期間は患者さんの状態に合わせて担当医師が判断します。

診察・検査項目およびスケジュールは，以下のとおりです。なお，担当医師の判断により，これらの項目以外の検査を実施する場合があります。

また，検査内容の詳細は，担当医師までお問合せください。

	登録	骨髓液採取	細胞投与	1 週	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週 / 中止
診察・問診※1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液検査※2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清の保存※3	○		○	○		○		○			○
画像検査①※4	○										○
画像検査②※5	○		○	○		○	○	○	○	○	○
肝硬変の評価※6	○		○	○		○	○	○	○	○	○

※1：性別，生年月，身長・体重，治療歴，合併症・既往歴，全身所見，体温，血圧，脈拍等

※2：赤血球，白血球，血小板及び肝臓や腎臓の機能等，血液型やがん検査に関連する項目

※3：同意いただいた場合には，XXXXXXXXXX血清を保存します

※4：心電図，胸部レントゲン撮影，上部消化管内視鏡検査

※5：腹部 CT，腹部超音波

※6：身体計測，肝硬変の総合的評価

6.4 併用治療

現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、使用されているお薬を全てお知らせください。また、薬局等で購入して使用されているお薬がある場合もお知らせ下さい。これらは臨床研究を安全に行うために大切なことです。また、あなたが他の病院に通院されている場合は、この臨床研究に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了解ください。

なお、あなたに好ましくない症状（有害事象・副作用）が現れたときには、その治療を優先し、その際に使用するお薬や治療は制限されません。

(1) 併用禁止薬・禁止療法

以下のお薬及び治療は、この臨床研究の評価に影響しますので、この臨床研究に参加されている間は使用することや実施は行いません。

- 他の臨床研究薬／治験薬の使用／臨床試験機器の使用
- この臨床研究で規定しない細胞治療法

(2) 併用制限薬・制限療法

以下のお薬は、担当医師の指導により骨髄液採取前後は使用が制限されます。

- 抗血小板薬及び抗凝固薬

以下のお薬は、研究参加期間中は、用法・用量の変更を行いません。

- アルブミン製剤／分岐鎖アミノ酸製剤／利尿剤／ワーファリン
（ワーファリンは使用ガイドラインに従っての用量変更は行います。）

以下の療法は、研究参加期間中は、行う間隔などの変更を行いません。

- 腹水穿刺／腹水濾過濃縮再静注法

7. 研究への参加予定人数

本臨床研究への登録期間は、特定認定再生医療等委員会や厚生労働省での必要な手続きを経た後から2年半の予定です。また、研究期間は、倫理審査委員会や厚生労働省での必要な手続きを経た後から3年半の予定です。

この期間に、培養自己骨髄細胞の投与を■■■■患者さんに行う予定で、培養自己骨髄細胞の投与を行った■■■■方の安全性が確認されれば、■■■■終了する可能性があります。

8. 予想される効果と有害事象

8.1 予想される利益

投与された細胞の一部が肝臓にいき、局所で肝臓の線維化を改善させる物質等を産生する結果、線維化部位が減少し、肝機能が改善することを予想しています。しかし、すべての人へ効果を示す確証はありませんし、もともとのご病気によって肝臓の状態が悪化することも考えられます。

8.2 予想される有害事象

あらゆる好ましくない医療上の出来事（有害事象と呼びます）に関しても、担当医師は注意深く観察いたします。さらに、担当医師は、有害事象に対する一般的な治療法を行い、必要があれば臨床研究を中止することもあります。

この臨床研究に関連して発生する可能性のある有害事象は以下の通りです。なお、これらの有害事象は一部であり、未知の有害事象が発現する可能性がありますので、詳細については医師にお問合せください。

【骨髄液採取に伴う危険】

- 骨髄液採取に伴う疼痛、出血、感染、肺脂肪塞栓症、血栓症、貧血 など
- 局所麻酔に伴う疼痛、皮下血腫、アナフィラキシーショック など
- 静脈麻酔に伴う呼吸抑制、血圧低下、覚醒遅延、誤嚥 など
- 穿刺部よりの出血、穿刺針による他臓器の損傷 など

※骨髄液採取時に出血があった場合には医師の判断により輸血が行われる可能性がありますので、輸血に関する同意をいただく必要があります。

【細胞培養に伴う危険】

- 培養工程中の汚染（細菌感染、マイコプラズマ感染）

※通常は事前に検査を行い、感染のある場合は投与中止となります。ただし、投与の時点では無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験が工程内試験からの暫定的判断となるため、最終試験の結果、投与後に陽性であることが確認される可能性があります。

【肝動脈投与（腹部血管造影の手技）に伴う危険】

「6.2.2 細胞投与」の「◆培養自己骨髄細胞を投与する処置」に具体的に肝動脈から細胞を投与するまでの流れを記載しておりますが、この細胞投与時

に行う腹部血管造影検査に伴う針を刺した場所の疼痛，血管損傷，血腫，感染，造影剤の影響による腎機能低下やアレルギー反応などがあります。

【細胞投与に伴う危険】

- 細胞投与によって，発熱，肺塞栓，肝梗塞などが起こりえます。肺塞栓及び肝梗塞については、動物を用いた安全性評価実験をもとに設定した範囲内の濃度の細胞液を、全身状態を観察しながらゆっくりと投与し、もし呼吸困難などの体調に変化を来した場合は早急に対応します。
- 培養工程中にウシ由来血清，抗生物質ゲンタマイシン，抗凝固剤ヘパリン（ブタ由来）を用いるため，これらの動物種や薬剤に対するアレルギー反応，培養細胞投与に伴う未知のアレルギー反応などの有害事象が発生する可能性，あるいは今回の投与をきっかけにこれらの動物由来タンパクや薬剤に対するアレルギー反応を起こすようになる可能性はあります。細胞投与中，投与後は肺塞栓やアレルギー反応などがおこっていないか，経皮的酸素モニタリングや呼吸苦などの自覚症状の有無を慎重に観察し，「6.3 臨床研究のスケジュール」にある血液検査も行います。
- 【細胞培養に伴う危険】に示す通り，投与後に無菌試験，マイコプラズマ否定試験，エンドトキシン試験が陽性であることが確認された場合，適切な時期に再検査を行うほか，その時点の臨床症状に応じて適切な抗菌薬投与を行います。なお，感染症にかかった後は検査をしても感染を証明できない期間が存在します。そのため，投与前のあなた自身の感染症検査が陰性であっても，投与後に感染が明らかになる可能性は完全には否定できません。あなたご自身の細胞を適切に培養し，ご自身へ投与していることから，投与後に感染が明らかになった場合は，適切な処置（通常治療）を行います。
- その他，培養工程で用いるウシ由来血清について，牛海綿状脳症（BSE）や各種ウイルス感染等の可能性を完全には否定できません。本研究ではBSEの発生していない国で採取され，品質試験と規格に合致したもののみ使用し，投与時の残留量を極力少なくしており，安全性の問題は極めて小さいと考えられますが，体調面で何か心配なことがありましたら遠慮なくご相談ください。

9. 他の治療法

現時点での内科的な治療法で改善が見込めない肝硬変の根本的な治療は肝移植（生体・脳死）のみですが、大きな手術による身体への負担や手術後の免疫抑制の問題に加えて、適切なドナーが存在しない場合も多く、症例数が限られているのが現状です。

一方でこの臨床研究で実施する「培養自己骨髄細胞を用いた治療」は、肝移植と比較し、身体への負担の程度は低く、自己骨髄を用いることから免疫抑制を行う必要がないと考えています。また、ドナーの心配もありません。しかしながら、本治療は、先にもご説明しましたように、臨床研究として実施するものであり、安全性と効果を調べる段階にあります。

なお、肝硬変に対する根本的な治療とはなりません。内科的治療として、肝臓の炎症を抑える^{かんひこさい}肝 庇護剤 や、腹水や脳症を改善するアミノ酸製剤等の使用を含む症状を緩和する治療があります。この内科的治療は、本臨床研究に参加する場合でも、参加しない場合でも医師の判断の下、継続して実施することが可能です。

10. 個人情報保護

医師・看護師・薬剤師を含む全ての病院スタッフには、通常の診療に加え、この臨床研究において知りえたことに関して秘密を守る義務があります。また、この臨床研究が正しく行われているかどうかを確認するために、研究機関内の必要な手続きに携わる職員、特定認定再生医療等委員会（再生医療等の適否及び提供に当たって留意すべき事項について意見を述べる委員会）の委員、厚生労働省の担当者、本研究の業務の一部を外部に委託し、研究の品質を管理する業務の担当者などがあなたの診療録を見ることがありますが、これらの人達にも業務上知りえたことに関して秘密を守る義務があります。

当院の診療録は電子化されており、各種検査結果の参照には ID とパスワードが必要であるほか、誰がいつ診療録を参照したかの記録が残されるようになっています。文書記録はオートロックが備えられた部屋の中に設置された鍵のかかる棚に、電子的な記録はパスワードで保護されインターネットに接続されない専用のコンピュータ内に保存され、研究関係者以外は参照できないようになっています。

この臨床研究で得られた情報（検査データ、検査画像を含む）を取りまとめるために、当院以外の機関（東京医科歯科大学、先端医療振興財団臨床情報研究センター）にあなたの情報を提供します。その際には、あなたを特定できる情報（氏名・

住所・電話番号など)は記載しません。

また、この研究から得られた結果は学会や医学論文等の形で公表される予定ですが、その際には個人を特定できるような情報は一切公開されず、研究参加者のプライバシーは守られます。なお、あなたが本研究に一旦参加された後、後日同意を撤回された場合や研究が中止された場合でも、その時点までのデータは本法の安全性評価の目的で使用させていただきます。

このように個人情報厳重に管理されていますので、この臨床研究に参加することにより、あなたやあなたのご家族の個人情報が第三者に漏れる心配はありません。ご不明の点がありましたら担当医師まで遠慮なくご質問下さい。

11. 研究期間終了後の試料・資料等の取扱い方針

採取される ██████████ 骨髄液に含まれる細胞数は個人によって異なりますが、あなたの同意をいただけた場合には、ウイルスチェックや研究などの目的で培養前の骨髄液 ██████████ の保管と、後日細胞の機能と治療効果との関連を細胞の性質を精密に検査する手法を用いて生物学的・免疫学的に調べるため、培養後に投与予定の細胞数の 10 分の 1 程度の細胞の保管と余った細胞を凍結保存させていただきたいと思っております。今後の医学の発展にとって、これらの調査は非常に重要なものとなりますので、ご協力いただけますようお願いいたします。あなたの同意をいただけた場合には、培養前と培養後の細胞を用いて、患者さん自身の遺伝子に関する解析を行う可能性もありますが、その際は適切な手続きを経て実施致します。また、すでに述べた生物学的・免疫学的な検討が終了すれば、保存された細胞を全て破棄致します。細胞の保存に同意されるかどうかはあなたの自由です。細胞の保存にいったん同意していただいた後に、同意を撤回することもできます。その場合は保存された細胞を全て破棄致します。細胞の保存に同意いただけなかった場合でも、あなたに何の不利益も生じませんし、これまでと同じように治療を継続して受けることができます。しかし、細胞投与後に関しては、細胞の保管は安全管理上必要であるため、研究への参加を取り下げても破棄することはできません。この臨床研究の記録は、最終研究報告書作成から 10 年間保存し、その後機密文書として廃棄されます。また、患者さんの安全対策の一環として、血清も同じ期間保存します。

なお、今後、肝機能の改善に関連する新たなマーカーが発見された場合の研究や、新しい治療法の確立に関する研究等に、本臨床研究で得られたデータ及び検体を二次利用する可能性があります。その際は新たに研究計画を作成し、別途倫理審査委

員会の承認等の必要な手続きを経た上で実施します。その場合もあなた個人を識別できるような情報が漏れることはありません。

12. 臨床研究終了後の追跡調査の方法について

本臨床研究終了から少なくとも一年間は定期的に診察を行い、培養自己骨髄細胞投与の安全性と有効性にかかる情報を収集し、追跡調査のデータとして保管します。

13. 臨床研究終了後の治療について

本研究が終了した後の治療は、その時点で患者さんご自身とも相談しながら一番良いと思われる肝硬変に対する治療を行います。

14. 臨床研究の費用

臨床研究参加にあたって必要となる交通費や食費などについて支給はありません。

培養自己骨髄細胞を用いた治療の際の入院中の費用、および研究のために外来等で行われるスケジュールで決められた検査等は、当研究実施グループの研究資金により支払われますので、患者さんご自身が負担されることはありません。それ以外に、差額ベッド代等をご負担いただくことがあります。

臨床研究への参加を中止された場合（「19 培養自己骨髄細胞投与の中止について」を参照してください）、それ以降の費用については通常の保険診療となります。

15. 健康被害が生じた場合

あなたがこの臨床研究に参加したことによって万一健康被害が生じた場合には、適切な治療を行います。研究期間中に異常を感じられた場合、どんなことでも結構ですから、担当医師、看護師、薬剤師にお伝えください。健康被害が生じた場合は、すぐに適切な治療を開始いたします。

なお、重篤な健康被害が生じた場合においては、当院において加入している臨床研究損害保険に請求を行いますので、補償金をお支払いする場合があります。

16. この臨床研究への参加意思に影響を与える情報の伝達

臨床研究の参加期間中に、培養自己骨髄細胞投与に関して、あなたの研究参加への意思に影響を与える可能性のある情報等、新たな情報が得られたときには、速やかに担当医師からお知らせします。その際、研究参加を継続するかどうかについてお考えいただき、辞退することもできます。

17. 知的財産権の帰属先

この臨床研究の結果により何らかの新たな知見が得られることがあります。その際に生じる特許、その他知的財産に関する権利（特許権）は、提供されたデータに対してではなく、研究者達が研究やその成果の応用を行うことによって生まれた新しいアイデアに対するものです。ですから、特許権の発生により経済的利益が生じても、あなたはその権利を主張できません。この臨床研究の結果によって生じる特許、その他知的財産に関する権利は、山口大学または研究担当医師に帰属します。

18. 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

この研究は、公的研究資金と研究グループの研究費などを用いて実施するものです。しかし、この研究の実施や報告の際に、金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のために専門的な判断を曲げるようなことは一切ありません。

19. 培養自己骨髄細胞投与の中止について

あなたがこの臨床研究の参加に同意し、開始された後で担当医師からあなたに培養自己骨髄細胞投与の中止をお願いすることがあります。中止理由には大きく分けて、患者さん個人の状態に関するものとこの臨床研究全体に関するものがあります。なお、あなたが途中で研究を中止することになった場合には、その後、最善の治療を行います。なお、中止（同意の撤回を除く）した場合、その後の経過観察については約1年間継続して行います。

【患者さん個人の状態に関する中止理由】

- (1) あなたが同意を撤回した場合
- (2) あなたに好ましくない症状が現れ培養自己骨髄細胞投与が困難な場合
- (3) あなたが対象となる患者さんでないことが判明した場合

- (4) 適切な培養を行っても細胞が増殖しなかった場合
- (5) あなたの都合などにより来院できず、細胞が出荷できなくなった場合
- (6) 培養途中に汚染（細菌感染、マイコプラズマ感染）などが判明し、投与ができなくなった場合
- (7) 腹部血管造影検査において、カテーテルが到達できない等の理由で、肝動脈からの細胞投与ができなかった場合
- (8) 転院等の理由により、あなたの追跡調査が継続できない場合
- (9) その他、担当医師が継続不能と判断した場合
【研究全体に関する中止理由】
- (1) 研究治療の安全性に問題があると判断した場合

20. 自由意思による参加について

この研究への参加について、あなたの自由な意思で決めることができます。信頼している人に相談されるなど、よくお考えの上、ご自分の意思で決めてください。たとえ本臨床研究への参加をお断りになっても、その後の診療において何ら不利益を受けることはありません。保険診療内であなたにとって一番良いと思われる治療を行います。

21. 同意の撤回について

いったんこの臨床研究への参加に同意された後でも、いつでも同意を撤回することができます。まずは担当医師にお伝え下さい。万一同意を撤回されても、不利な扱いを受けることはありません。

22. 研究期間中あなたに守っていただきたい事項

この臨床研究に参加することに同意された場合、次の事項を守ってください。なお、守って頂けない場合は、担当医師から研究治療の中止をお願いする場合があります。

- できるだけ予定されているスケジュールを守って来院してください。来院できない場合には、すみやかに担当医師にお伝え下さい。
- 他の病気などで担当医師以外の治療を受けている場合、そのことを必ず担当医師に伝えて下さい。また、他の医師により処方された薬や、薬局等で購入された薬を服用されている場合も担当医師にお知らせ下さい。
- 研究期間中、風邪などで他の医師にかかる場合、できるだけ事前に担当医師にご相談下さい。
- 妊娠中の方は、この臨床研究に参加できません。また、この臨床研究に参加している間は、妊娠しないように注意して下さい。
- 各種検査・処置を受けていただく際には指示を守ってください。

23. 研究結果の取扱い

この臨床研究の結果を個々の患者さんにお知らせすることはありませんが、担当医師に申し出ていただければお知らせいたします。

また、この臨床研究に参加して頂くことで得られた感染症に関する情報等に関しては、担当医師より説明させていただきます。

24. 研究成果の公表

研究成果が学術目的のために公表されることがありますが、その場合もあなたの個人情報の秘密は厳重に守られ、第三者には絶対にわからないように配慮されます。データの公表についてもあなたの同意が必要ですが、この同意書に署名することによって、あなたの同意が得られたことになります。

25. 研究計画書等の開示について

この研究の実施計画書の閲覧を希望される場合は、他の患者さんの個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、当該臨床研究計画及び当該臨床研究の方法に関する資料を閲覧することができます。

また、あなた自身の情報（個人情報）についての開示や利用停止を求められる場合も遠慮なくお申し出ください。

26. 研究成果の開示について

この研究において得られた結果について、ご希望があれば開示いたします。

27. 連絡先・相談窓口

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または相談窓口にご連絡ください。

医療機関

山口大学医学部附属病院

所在地：山口県宇部市南小串 1-1-1

電話：0836-22-2111（代）

山口大学医学部医事課医事係

電話：0836-22-2487

研究責任者

所属：山口大学大学院医学系研究科 消化器内科学

役職：教授

氏名：坂井田 功

[Redacted]

夜間休日緊急連絡先

[Redacted]

[Redacted]

以上、この臨床研究の内容について説明させていただきました。ご理解、納得していただいた上で、この臨床研究に参加していただける場合には、次の同意文書にご署名をお願いいたします。

山口大学医学部附属病院

病院長 殿

臨床研究参加に関する同意書

臨床研究課題 「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞肝動脈投与療法
 名：の安全性に関する研究」

私は以下項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床研究の内容を理解しましたので、臨床研究に参加することに同意します。

ただし、研究参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

1 はじめに	16 この臨床研究への参加意思に影響を与える情報の伝達
2 研究実施グループについて	17 知的財産権の帰属先
3 臨床研究について	18 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
4 この臨床研究の必要性	19 培養自己骨髄細胞投与の中止について
5 この臨床研究の目的	20 自由意思による参加について
6 この臨床研究の方法	21 同意の撤回について
7 研究への参加予定人数	22 研究期間中あなたに守っていただきたい事項
8 予想される効果と有害事象	23 研究結果の取扱い
9 他の治療法	24 研究成果の公表
10 個人情報の保護	25 研究計画書等の開示について
11 研究期間終了後の試料・資料等の取扱い方針	26 研究成果の開示について
12 臨床研究終了後の追跡調査の方法について	27 連絡先・相談窓口
13 臨床研究終了後の治療について	
14 臨床研究の費用	
15 健康被害が生じた場合	

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 / 本人署名： _____

説明文書を受け取りました

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

担当医師： _____ 科(部) 署名： _____

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

協力者： _____ 科(部) 署名： _____

同意に関する必要事項を記入後、患者さんに説明文書と共に同意書（写）をお渡しする。
 同意書（正）を当院保管用とする。

骨髄液採取および培養に関する同意書

臨床研究課題 「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞肝動脈投与療
名： 法の安全性に関する研究」

私は以下項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床研究の内容を理解しましたので、臨床研究に参加し、骨髄液を採取し培養することに同意します。ただし、研究参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

1 はじめに	16 この臨床研究への参加意思に影響を与える情報の伝達
2 研究実施グループについて	17 知的財産権の帰属先
3 臨床研究について	18 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
4 この臨床研究の必要性	19 培養自己骨髄細胞投与の中止について
5 この臨床研究の目的	20 自由意思による参加について
6 この臨床研究の方法	21 同意の撤回について
7 研究への参加予定人数	22 研究期間中あなたに守っていただきたい事項
8 予想される効果と有害事象	23 研究結果の取扱い
9 他の治療法	24 研究成果の公表
10 個人情報の保護	25 研究計画書等の開示について
11 研究期間終了後の試料・資料等の取扱い方針	26 研究成果の開示について
12 臨床研究終了後の追跡調査の方法について	27 連絡先・相談窓口
13 臨床研究終了後の治療について	
14 臨床研究の費用	
15 健康被害が生じた場合	

また、培養前後の細胞保管、培養後の細胞が余った場合、細胞を生物学的・免疫学的検索のため凍結保存することに 同意します。 / 同意しません。

血液検査の際に、血清を保存用に余分に採血し、新たなマーカー等の解析に利用等するため凍結保存することに 同意します。 / 同意しません。

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 / 本人署名： _____
 説明文書を受け取りました

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

担当医師： _____ 科(部) 署名： _____

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

協力者： _____ 科(部) 署名： _____

同意に関する必要事項を記入後、患者さんに説明文書と共に同意書（写）をお渡しする。
同意書（正）を当院保管用とする。

培養自己骨髄細胞肝動脈投与に関する同意書

臨床研究課題 「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞肝動脈投与療法
名： 法の安全性に関する研究」

私は以下項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床研究の内容を理解しましたので、臨床研究に参加し、自己骨髄液から培養した培養自己骨髄細胞の肝動脈からの投与を受けることに同意します。

ただし、研究参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

1 はじめに	16 この臨床研究への参加意思に影響を与える情報の伝達
2 研究実施グループについて	17 知的財産権の帰属先
3 臨床研究について	18 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
4 この臨床研究の必要性	19 培養自己骨髄細胞投与の中止について
5 この臨床研究の目的	20 自由意思による参加について
6 この臨床研究の方法	21 同意の撤回について
7 研究への参加予定人数	22 研究期間中あなたに守っていただきたい事項
8 予想される効果と有害事象	23 研究結果の取扱い
9 他の治療法	24 研究成果の公表
10 個人情報の保護	25 研究計画書等の開示について
11 研究期間終了後の試料・資料等の取扱い方針	26 研究成果の開示について
12 臨床研究終了後の追跡調査の方法について	27 連絡先・相談窓口
13 臨床研究終了後の治療について	
14 臨床研究の費用	
15 健康被害が生じた場合	

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 / 本人署名： _____
 説明文書を受け取りました

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

担当医師： _____ 科(部) 署名： _____

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

協力者： _____ 科(部) 署名： _____

同意に関する必要事項を記入後、患者さんに説明文書と共に同意書（写）をお渡しする。
同意書（正）を当院保管用とする。

同意撤回書

山口大学医学部附属病院
病院長 殿

同意撤回書

臨床研究課題 「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞肝動脈投与療
名：法の安全性に関する研究」

私は上記研究への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日：

本人署名：

_____ 年 _____ 月 _____ 日 _____

研究責任医師または担当医師確認日：

確認者署名：

_____ 年 _____ 月 _____ 日 _____