

よくお読みください

## 患者さん

C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に  
対する<sup>ジー シーエスエフ</sup>G-CSF動員自家末梢血CD34 陽性細胞  
の経肝動脈移植に関する臨床研究

～説明文書及び同意書～

兵庫医科大学病院 第9版  
作成日：2019年5月22日

## 目次

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| 1. はじめに .....                  | 1  |
| 2. 臨床研究について .....              | 2  |
| 3. この臨床研究の必要性 .....            | 2  |
| 4. この臨床研究の方法 .....             | 6  |
| 5. 研究の予定参加人数と予定期間 .....        | 17 |
| 6. 予想される効果とリスク .....           | 17 |
| 7. 健康被害が発生した場合 .....           | 25 |
| 8. 個人情報の保護 .....               | 26 |
| 9. 記録と試料の保管および廃棄 .....         | 26 |
| 10. 臨床研究の費用 .....              | 27 |
| 11. 利益相反 .....                 | 27 |
| 12. 研究参加の意思に影響を与える情報の伝達 .....  | 28 |
| 13. 研究の中止について .....            | 28 |
| 14. 同意の撤回について .....            | 29 |
| 15. 臨床研究終了後の追跡調査について .....     | 29 |
| 16. 研究期間中あなたに守っていただきたい事項 ..... | 29 |
| 17. 研究結果の取り扱い .....            | 30 |
| 18. 問い合わせ先 .....               | 31 |

## 1. はじめに

この文書は、当院で実施している「C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変\*<sup>1</sup> 患者に対するG-CSF\*<sup>2</sup> 動員自家末梢血CD34 陽性細胞\*<sup>3</sup> 移植の経肝動脈移植に関する臨床研究」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。

たとえ参加をご希望されなくても、今後の治療において何ら不利益を被ることはなく、あなたにとって最善と思われるその他の治療を受けることができます。

また、この臨床研究へ参加されている間であっても、あなたが参加をやめたいと思われた時はいつでも臨床研究への参加を取りやめることができます。その場合も、あなたにとって、最善と思われるその他の治療が行われ、治療上の不利益を被ることは何らありません。

なお、この臨床研究の計画の内容は、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）や先進医療制度に関わる通知等に基づいて、研究に参加して下さ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どうか、また厚生労働省の認定を受けた特定認定再生医療等委員会（湘南鎌倉総合病院特定認定再生医療等委員会）にて審査後、研究実施機関の長の許可を受けています。

もしあなたが希望されれば、お伝え可能な範囲内で、この臨床研究の計画や方法についての資料をご覧になることができます。またこの研究の結果や治療の状況についてもお答えいたします。

\*1 肝硬変：B型・C型などの慢性肝炎や過剰な頻回の飲酒などにより、肝臓の細胞の破壊と再生が繰り返される事で肝臓が硬くなり、本来の肝臓の機能を十分に果たせなくなる状態。

\*2 G-CSF：白血球分類の中の好中球が低下した時、骨髄等で好中球のもとになる細胞を盛んに増やしたり、好中球の働きを強める作用のある注射薬。

\*3 CD34 陽性細胞：CD34 陽性細胞は、骨髄や血液中に存在する未分化な細胞で、血管の閉塞した臓器や組織に移植されると、血管を形成する細胞になる能力があると考えられています。

## 2. 臨床研究について

私たち医師は、病気で苦しんでいる患者さんに最良の治療を提供する為に、様々な研究に取り組んでいます。ある疾患に新しい治療が使えるようになるまでには、その治療が対象疾患に効果があり安全であることを確かめるために、患者さんにご協力いただく必要があります。そのために、まず、動物を対象とした試験（非臨床試験）を行った後に、人を対象とした試験へと進んでいきます。こういった人に対する試験を「臨床研究」といい、参加することに同意した患者さんにのみ行われる研究的な治療のことです。新しい治療法として、効果や安全性が確認されている従来の治療法と比べる臨床研究をおこないます。

これらの研究を行うことにより、新しい治療の有効性および安全性が明らかになった場合には、将来あなたと同じ病気の方の治療に大きく役立つこととなります。

## 3. この臨床研究の必要性

### 3.1 あなたの病気について

あなたの病気は、C型肝炎ウイルスの感染が原因の肝硬変と診断されています。C型肝炎ウイルス等の感染によって、肝臓の炎症が続くと肝細胞は破壊と再生を繰り返し、線維化（硬く変化し、弾力性を失うこと）を起こします。肝臓の線維化が進むことで次第に肝臓の機能が低下していき、慢性的な肝炎や肝硬変になり、それが肝臓がんにつながります。さらにこの病気は、非代償期（非代償性肝硬変\*4）まで進行すると、腹水貯留\*5 や黄疸\*6、肝性脳症\*7、食道・胃静脈瘤\*8 の破裂などを引き起こす予後の不良な慢性的な疾患となります。

ひだいしょうせい かんこうへん  
\*4非代償性 肝 硬変：症状が見られるようになった段階の肝硬変のこと。  
（代償性肝硬変：症状が出ていない段階の肝硬変のこと）

\*5 腹水貯留：病気によって胃や腸などを包む腹腔に水がたまった状態です。

- \*6 黄疸：肝臓が急激に炎症を起こしたり、がんなどによる閉塞で、ビリルビンの排泄がうまくいかず、血液中のビリルビンが増加して皮膚や目が黄色くなること。
- \*7 肝性脳症：肝臓の機能低下による意識障害のこと。
- \*8 静脈瘤：比較的太い血管の静脈の弁が悪くなり、本来心臓に帰っていくはずの血液を静脈に溜めてしまい、静脈が水風船のように膨らんでしまう病気。

## 3.2 従来の治療法について

一般的に肝硬変の治療には、以下に挙げたような治療が行われています。

### ◇◆従来の治療法◆◇

- 1) 内科的な薬物治療：ウルソデオキシコール酸、グリチルリチン製剤の投与
- 2) ウイルスを排除する治療：インターフェロン治療（注射薬）、インターフェロンと経口薬の併用療法、<sup>ディーエイエイ</sup> D A A 治療（インターフェロンを用いない経口抗ウイルス薬治療）
- 3) 食事療法：塩分を控え、消化しやすい高たんぱくな栄養たっぷりの食事を心がけて取る
- 4) 生活指導：過労や重労働を避ける

また他に、末期の肝硬変の患者さんに対する唯一の根本的な治療法は、肝移植（生体部分肝移植\*9・脳死肝移植\*10）による治療がありますが、肝移植には大きな手術侵襲や免疫抑制の問題に加え、適切なドナー\*11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。

\*9 生体部分肝移植：生きた方（ドナー）から肝臓の一部を取り出して別の患者（レシピエント）に移植する治療のこと。

\*10 脳死肝移植：脳死に至った方からの善意により提供された肝臓の全部または一部を移植する治療のこと。

\*11 ドナー：臓器を提供する人。

### 3.3 臨床研究の治療法について

この臨床研究では、新しい治療法として、あなた自身の血液中にある血管を作り出す細胞（自家末梢血<sup>\*12</sup>CD34 陽性細胞）をとりだし、肝臓に移植する（細胞治療といいます）ことで、血管を再生し、肝機能を改善することを目的としています。

CD34 陽性細胞は、骨髄<sup>\*13</sup> や血液中に存在する未分化<sup>\*14</sup> な細胞で、血流障害を起こした臓器や組織に移植されると、血管を形成する細胞になる能力があると考えられています。

これまでも、この治療法による肝硬変の改善については、いくつかの研究が行われており、動物実験や患者さんを対象とした研究で、新たな血管が作られることにより肝硬変の進行を抑え、肝機能の改善、腹水や浮腫が改善する可能性が報告されています。

久留米大学の研究グループでは、以上の基礎研究<sup>\*15</sup> 成果を踏まえて、2009 年から今回の研究と同様の細胞治療を実施しました。10 例の患者さん（C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変 8 例、B 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変 1 例、アルコール性肝硬変 1 例）を対象に肝臓への CD34 陽性細胞移植を行い、全症例で治療後 1 年以内の死亡症例はなく、肝細胞癌を含めた悪性腫瘍の発症も認められませんでした。また細胞治療前と比較し、肝血流量の増加、QOL（生活の質）の改善が認められ、中・高用量投与群（分離 CD34 陽性細胞数が体重 1 kg あたり 100 万個以上投与できた群）において血清アルブミン<sup>\*16</sup> 値の有意な上昇を認めました。

また、参考データとして、<sup>チャイルド-ピュー</sup>Child-Pughスコア<sup>\*17</sup> や MELD スコア<sup>\*18</sup> が増悪傾向を示すヒストリカルコントロール群（過去のデータを比較の対照とした群）に対し、細胞治療群ではその程度を遅らせる結果も認められ、肝硬変の病状進行を阻止し肝予備能<sup>\*19</sup> の改善に有用であることが強く示唆されました。

以上のように、末梢血 CD34 陽性細胞移植による肝臓再生治療に関するこれまでの基礎研究・臨床研究で、同治療の有効性・安全性が報告されています。

- \*12 自家末梢血：自分の血液のこと。
- \*13 骨髄：骨の中心にある細胞と血管に富んだ軟らかな組織のこと。
- \*14 未分化：特定の細胞にはまだなっておらず、様々な細胞になりうること。
- \*15 基礎研究：基本原理の理解を向上するために、細胞や動物などを用いて行う研究。
- \*16 アルブミン：主に肝臓において作られるたんぱく質です。アルブミンの値が正常値よりも低いことは肝臓に問題があるか、腎臓や腸管からアルブミンが漏れ出している可能性があることを示しています。
- \*17 Child-Pugh スコア：肝障害度を示す指標です。
- \*18 MELD スコア：アメリカの臓器移植ネットワークでの 12 歳以上の肝移植登録患者の重症度の判定に用いられます。
- \*19 肝予備能：肝硬変や肝細胞がんの患者がどの程度の治療に耐えられるかという肝臓の予備能力の指標です。

### 3.4 この臨床研究の目的および意義

今回の臨床研究では、C 型肝炎ウイルスが原因となる肝硬変患者さんに対して、CD34 陽性細胞を肝臓に移植することで肝硬変の進行を抑えることができるか、肝機能や腹水、浮腫が改善するかどうかを調べます。また上記のような効果があるとしたら、今までの肝硬変に対する標準治療と比較して、どの程度効果があるのかを調べるために実施します。

そのため、患者さんには、「標準治療と細胞移植を受けていただくグループ（細胞移植群）」と、「標準治療のみを受けていただくグループ（標準治療群）」のどちらかに入っていただき、安全性と有効性を調べます。どちらの治療に割り付けられるかは、あらかじめ決められたルールで第三者によって行われますので、あなたの希望で選ぶことはできません。このような方法をランダム化といい、従来の治療法との治療効果や安全性を検証するためには最適な評価方法であると考えられています。この臨床研究では、「細胞移植群」にふり分けられる患者さんは 3 分の 2、「標準治療群」にふり分けられる患者さんは 3 分の 1 の確率です。

また今回の臨床研究は、この治療方法が、将来、多くの患者さんの治療として用いられ保険適応の治療となることを目指して、より正確に有効性と安全性を検討することを、目的としています。

## 4. この臨床研究の方法

### 4.1 対象となる患者さん

以下 1)-4)の全てにあてはまる方が対象となります。

尚、同意していただいた後でも問診や検査の結果によって参加できない場合があります。

- 1) C 型肝炎ウイルスが原因で肝硬変になった方
- 2) 90 日以上離れた 2 点において、Child-Pugh スコア（肝硬変の重症度基準）が 7 点以上であり、現在の標準的内科治療法では改善が見込めないと判断された方（または、DAA治療を受けた患者さんにおいては、DAA治療終了〔または、DAA治療を完遂せずに中止した場合は最終投与〕後12週以上経過した2点をとる）
- 3) 同意されたときの年齢が 20 歳以上 75 歳以下の方
- 4) この臨床研究の参加に患者さんご本人が文書で同意いただける方

ただし、以下の条件に 1 つでもあてはまる方は参加いただくことができません。

- 1) C 型肝炎ウイルス以外の原因で肝硬変となった方、あるいは肝硬変となった原因が不明の方
- 2) HBs 抗原、HIV 抗体、HTLV-1 抗体、梅毒血清反応が陽性の方  
HBc 抗体が陽性かつ高力価（HBc 抗体が血液中に多量に存在する）の方
- 3) 常用飲酒家または大酒家患者で、6 ヶ月以上の禁酒により Child-Pugh スコアが 6 点以下に改善が認められた方
- 4) 悪性腫瘍を合併している方、または 5 年以内に悪性腫瘍の既往のある方（ただし、大腸粘膜内癌などの上皮内癌、肝細胞癌と診断されたことのある方に関しては、同意された時に再発がなく、AFP および PIVKA-II<sup>ピブカッ</sup>が正常である場合は

対象となります)

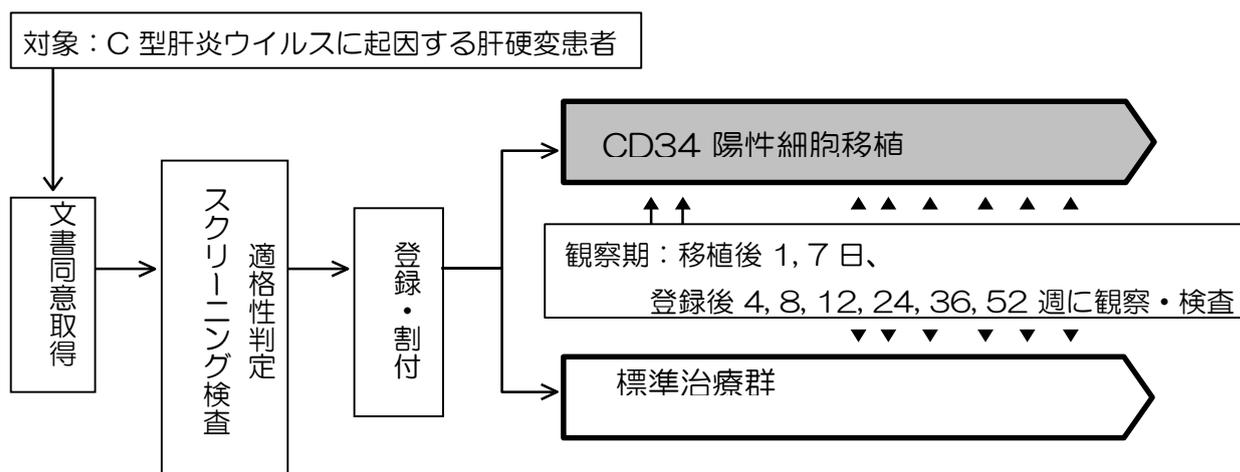
- 5) 総ビリルビン値が 5.0mg/dL 以上の方
- 6) プロトロンビン時間が 30%未満の方
- 7) 血清クレアチニン値が 2.0mg/dL 以上の方
- 8) ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満の方
- 9) 血小板数が 20, 000/ $\mu$ L 以下の方
- 10) 脾腫\*<sup>20</sup> (腹部 CT 検査で脾臓の長径が 15cm 以上) を認める方
- 11) 消化管出血を起こしている方または消化管出血を起こす恐れのある方
- 12) 門脈血栓症\*<sup>21</sup>と診断されている方
- 13) 間質性肺炎\*<sup>22</sup>を合併しているまたは既往のある方
- 14) 白血病、骨髄増殖性疾患\*<sup>23</sup>、骨髄異形成症候群\*<sup>24</sup>、鎌状赤血球症\*<sup>25</sup>のある方
- 15) 自己免疫疾患\*<sup>26</sup>を合併している方
- 16) 不安定狭心症、心筋梗塞、脳梗塞発症後3ヶ月未満または冠動脈ステント、頸動脈ステント、頭蓋内動脈ステント留置後3ヶ月未満の方
- 17) 増殖糖尿病網膜症\*<sup>27</sup> (新福田分類 B II から BV) を合併する方
- 18) G-CSF、アフェレシス\*<sup>28</sup>、造影剤に対する重篤な過敏症、副作用の既往のある方
- 19) マウス由来タンパクに対する過敏症、副作用の既往のある方
- 20) 鉄または鉄デキストランに対する過敏症、副作用の既往を有する方
- 21) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある方、治療期終了時まで妊娠を計画している女性の方
- 22) 同意される前 6 ヶ月以内に他の治験または臨床研究に参加していた方
- 23) 研究責任医師または担当医師にこの臨床研究への参加が不相当と判断された方

- \*20 脾腫：脾臓が腫大した状態
- \*21 門脈血栓症：門脈系の血管が、血液のかたまりによって閉塞した状態。
- \*22 間質性肺炎：肺の間質に炎症をきたした状態。
- \*23 骨髄増殖性疾患：骨髄の中にある造血細胞（前駆細胞）の成長や再生が過剰になったり、線維組織の過度の増殖によって造血細胞が骨髄の外に押し出されたりする病気
- \*24 骨髄異形性症候群：骨髄中の細胞に形態異常が生じるとともに、血球数の減少を来す病気。
- \*25 鎌状赤血球症：鎌状（三日月形）の赤血球と、赤血球の過剰破壊による慢性貧血を特徴とする遺伝性の病気。
- \*26 自己免疫疾患：生体に侵入した有害な異物や細菌、ウイルスを自分の体にはないものだと認識して、その侵入者を攻撃して排除する仕組みを免疫といますが、免疫の仕組みの一部が狂ってしまい、敵か味方か見分けがつかなくなり、自分自身の体に向かって攻撃をしかけてしまう病気。
- \*27 増殖糖尿病網膜症：糖尿病網膜症のうち、網膜に新生血管という異常な血管が増殖した状態。これが破れて出血が広がり増殖組織が形成されると、網膜剥離を起こし、失明するおそれがある。
- \*28 アフェレシス：血液から単核球を採り出す処置。

## 4.2 臨床研究のスケジュール

予定参加期間は、同意をいただいた日から、登録後 1 年（52 週）までとなります。

各時点の検査項目およびスケジュールの詳細は P.14 の「主な検査項目とスケジュール」をご覧ください。



CD34 陽性細胞移植群と標準治療群は 2：1 で割り付けられます。

CD34 陽性細胞移植群(以下「細胞移植群」)：標準治療群のプロトコル治療に加え、細胞治療をおこないます。

標準治療群：細胞治療は行いません。

### ◆スクリーニング期（登録前）

臨床研究の参加に同意いただいた後、細胞移植術を行うにあたり、全身状態を把握するとともに悪性腫瘍の有無などを調べます。つまりこの臨床研究の対象者の基準にあってるか否かを判断するためにいろいろな検査を行います。

なお、本研究に参加される前に行われた検査をスクリーニング期の検査データとして利用させていただく場合があり、予定している検査が少なくなる場合があります。

登録前①：登録前 16 週以内：

尿細胞診、尿検査、便潜血検査、上部消化管内視鏡検査（胃カメラ）、下部消化管内視鏡検査（大腸カメラ ※便検査にて潜血が認められた場合のみ）、胸腹部造影 CT 検査、腹部 EOB-MRI 検査<sup>\*29</sup>、悪性腫瘍検索、心エコー

\*29 腹部 EOB-MRI 検査：肝細胞特異性を有する MRI 用肝臓造影剤（EOB）を用いた MRI 検査

登録前②：登録前 4 週以内：

身体所見、妊娠検査（※不妊治療を受けている女性を除く閉経前の女性のみ）、腹部エコー、心電図、眼底検査（※糖尿病の患者さんのみ）、血液検査（血液学的検査、血液生化学検査、凝固系検査）、感染症検査<sup>\*A</sup>、肝癌マーカー、健康評価

\*A 感染症検査：臨床研究実施計画書（Ver.5.0）以前に登録された患者さんにおいては、登録以前に実施された検査のうち、DAA 治療終了（または、DAA 治療を完遂せず中止した場合は最終投薬）後12 週以降に実施された検査の中で登録日の最も近い検査日の検査結果を採用いたします。なお、DAA 未治療の患者さんにおいては、登録日に最も近い検査日の検査結果を採用いたします。

これらの結果等から、研究に参加できると判断された場合には、登録を行い「細胞移植群」または「標準治療群」のいずれかに割付けられます。

## ◆治療期

### 1) 標準治療群

細胞移植治療は行いません。あなたの状態に合わせて、肝庇護剤やアミノ酸製剤等の内科的な薬物治療を行います。また浮腫が認められる場合は、減塩食や利尿剤、必要に応じてアルブミン製剤を点滴投与します。

## 2) 細胞移植群（登録から2週間以内に治療期を開始します。）

標準治療に加えて、細胞移植を行います。治療開始から移植後7日目までは入院となりますが、それ以外は外来での診察になります。なおこの入院期間は、あなたの状態にあわせて担当医師が判断しますので、長くなる場合があります。

### ①骨髄にある細胞を血液に送り出す処置（皮下注射）

CD34陽性細胞は、通常は骨髄中に多数あり、血液中にはごく少数しか存在していません。そこで投与当日は血液学的検査、血液生化学検査をおこない、検査結果を確認した上で、治療に必要な量の細胞をあなたの血液中に送り出す効果のあるお薬、顆粒球コロニー刺激因子製剤（以下G-CSF）を1日に1回10 $\mu$ g/kgの用量で最大5日間皮下注射します。なお、5日以内であっても血液の中の白血球が規定の量を超えた場合は、以降のG-CSFの投与は行わず、アフェレシスを実施します。

### ②血液からCD34陽性細胞を採り出す処置（以下アフェレシス）

G-CSFの投与4日目および5日目に、血液中から移植に必要な成分（単核球といえます）のみを、あなたの静脈から血液成分分離装置で採り出します。それ以外の大部分の血液成分はあなたのからだの中に戻ります。アフェレシス時には、患者さんの安全のために血圧・心電図のモニタリングをします。アフェレシス開始直前および終了直後に血液学的検査を、また終了直後には血液生化学検査も行います。

以上の細胞のとり出し方（①皮下注射と②アフェレシス）は、一般的な方法として確立されています。なお、アフェレシス4日目で必要細胞数（分離CD34陽性細胞数が体重1kgあたり200万個以上）が取れた場合は、5日目のG-CSF投与とアフェレシスは行いません。

### ③磁気細胞分離

G-CSFの投与開始から5日目に、磁気細胞分離装置\*<sup>30</sup>を用いて②アフェレシス

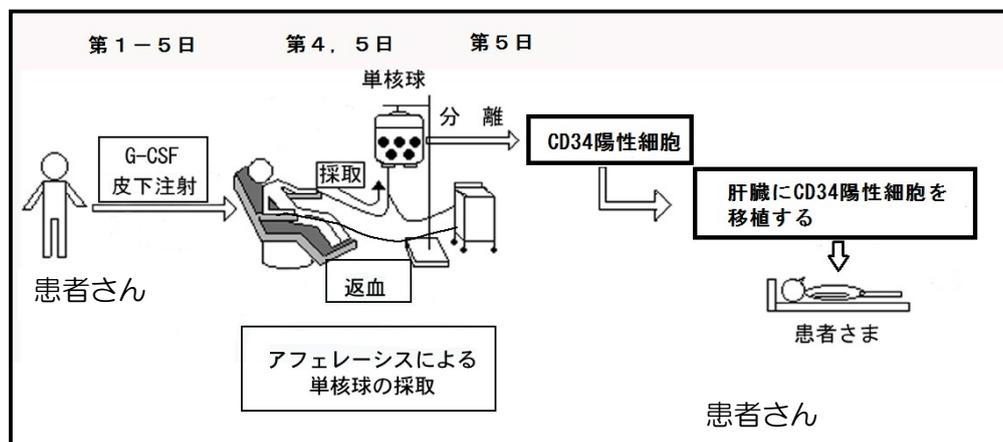
でとりだした単核球から移植細胞（CD34 陽性細胞）を採り出します。

\*30 磁気細胞分離装置：クリニマックス（ミルテニーバイオテク社）を使用します。

日本では未承認の医療機器ですが、白血病患者さんに対して造血幹細胞移植のための細胞を分離する目的とした医療機器として開発され、アメリカ合衆国、ヨーロッパ諸国、韓国、シンガポールなどで安全性が認められており、実際に使用されている機器です。

#### ④移植

採り出した細胞（CD34 陽性細胞）の移植は血管造影検査室で行います。鼠径部（太ももの付け根あたり）からカテーテルを挿入して、血管の位置などを確認しながら肝動脈を経由して肝臓に移植します。ただし、移植直前の血管造影検査時に肝細胞癌を強く示唆する所見であった場合、細胞移植は行えません。



移植する細胞の量は以下のとおりです。

- i) 分離 CD34 陽性細胞数が体重 1 k g あたり 200 万個未満であれば分離された細胞の全てを移植します。
- ii) 分離 CD34 陽性細胞数が体重 1 k g あたり 200 万個以上であれば、1 k g あたり 200 万個の細胞を移植します。

なお、上記の細胞のうち、いくつかは品質検査や保管用としても用いられます。また移植した細胞の特性を調べるため、さらに検査を行うことがあります。ただし遺伝子検査は行いません。

## ◆観察期

以下のスケジュールで、観察・検査を行い安全性と有効性の評価を行います。  
各時点の検査項目およびスケジュールの詳細は P.14 の「主な検査項目とスケジュール」をご覧ください。

細胞移植群：移植後 1、7 日、登録後 4、8、12、24、36、52 週時点、中止時

標準治療群：登録後 4、8、12、24、36、52 週時点、中止時

検査内容について不明な点がありましたら、担当医師までお問い合わせください。  
その他、あなたの病状に応じてそれ以外の診療行為が行われる場合があります。

また、研究終了後も患者さんの状態を確認するために少なくとも 3 年間は定期的に健康状態の確認を行わせて頂きたいと考えています。来院スケジュール等につきましては、あなたの症状に応じて決めさせて頂きたいと思えます。

## 主な検査項目とスケジュール

| 検査項目            | スクリーニング期             |                     | 登録・割付  | 移植期                               |              |           | 観察期         |           |              |                        |            |            |
|-----------------|----------------------|---------------------|--------|-----------------------------------|--------------|-----------|-------------|-----------|--------------|------------------------|------------|------------|
|                 | 登録前①<br>登録前<br>16週以内 | 登録前②<br>登録前<br>4週以内 | 治療の基準日 | G-CSF 投与時<br>G-CSF 投与時<br>(最大5日間) | アフゼリス<br>実施時 | 細胞<br>移植時 | 移植後<br>1,7日 | 登録後<br>4週 | 登録後<br>8,12週 | 登録後<br>24週<br>(または中止時) | 登録後<br>36週 | 登録後<br>52週 |
| 来院許容範囲          | —                    | —                   |        | ±0日                               | ±0日          | ±0日       | ±3日         | ±7日       | ±7日          | ±7日                    | ±7日        | ±7日        |
| 同意取得            | ○                    |                     |        |                                   |              |           |             |           |              |                        |            |            |
| 登録・割付           |                      |                     | ○      |                                   |              |           |             |           |              |                        |            |            |
| 被験者背景           | ○                    |                     |        |                                   |              |           |             |           |              |                        |            |            |
| 尿細胞診、尿検査        | ○                    |                     |        |                                   |              |           |             |           |              |                        |            |            |
| 便潜血検査           | ○                    |                     |        |                                   |              |           |             |           |              |                        |            |            |
| 上部消化管内視鏡検査      | ○                    |                     |        |                                   |              |           |             |           |              | ○                      |            |            |
| 下部消化管内視鏡検査      | ○*1                  |                     |        |                                   |              |           |             |           |              |                        |            |            |
| 胸腹部造影 CT 検査     | ○                    |                     |        |                                   |              |           |             |           |              | ○*13                   |            | ○*13       |
| 腹部 EOB-MRI 検査*2 | ○                    |                     |        |                                   |              |           |             |           |              |                        |            |            |
| 悪性腫瘍検索*3        | ○                    |                     |        |                                   |              |           |             |           |              |                        |            |            |
| 心エコー検査          | ○                    |                     |        |                                   |              |           |             |           |              |                        |            |            |
| 腹部エコー検査         |                      | ○                   |        | ○ (3又は4日目のみ)                      |              |           | ○           | ○         | ○            | ○                      | ○          | ○          |
| 身体所見*4          |                      | ○                   |        | ○                                 |              | ○         | ○           | ○         | ○            | ○                      | ○          | ○          |
| 眼底検査*5          |                      | ○                   |        |                                   |              |           |             |           |              |                        |            |            |
| 妊娠検査*6          |                      | ○                   |        |                                   |              |           |             |           |              |                        |            |            |
| 血管造影検査          |                      |                     |        |                                   |              | ○         |             |           |              |                        |            |            |
| 血液学的・生化学的検査*7   |                      | ○                   |        | ○*11                              | ○*12         | ○         | ○           | ○         | ○            | ○                      | ○          | ○          |
| 凝固系検査*8         |                      | ○                   |        |                                   |              |           | ○           | ○         | ○            | ○                      | ○          | ○          |
| 肝癌マーカー*9        | ○                    | ○                   |        |                                   |              |           |             | ○         | ○            | ○                      | ○          | ○          |
| 感染症検査*10        |                      | ○                   |        |                                   |              |           |             |           |              |                        |            |            |
| 心電図             |                      | ○                   |        |                                   |              |           |             | ○         |              | ○                      |            |            |
| 肝機能の評価          |                      | ○                   |        |                                   |              |           | ○           | ○         | ○            | ○                      | ○          | ○          |
| 健康評価            |                      | ○                   |        |                                   |              |           |             |           |              | ○                      |            | ○          |
| 異種タンパク抗体検査      |                      |                     |        | ○                                 |              |           |             |           |              | ○                      |            |            |
| G-CSF 投与        |                      |                     |        | ○                                 |              |           |             |           |              |                        |            |            |
| アフゼリス           |                      |                     |        |                                   | ○            |           |             |           |              |                        |            |            |
| CD34 陽性細胞移植     |                      |                     |        |                                   |              | ○         |             |           |              |                        |            |            |
| 併用薬・併用療法        |                      |                     |        |                                   |              |           |             |           |              |                        |            |            |
| 有害事象            |                      |                     |        |                                   |              |           |             |           |              |                        |            |            |
| 時期細胞分離装置の不具合    |                      |                     |        |                                   |              |           |             |           |              |                        |            |            |

灰色で塗っている箇所は、細胞移植群に割り付けられた方のみ実施します。

\*1：便潜血検査（便中ヒトヘモグロビン）陽性の場合にのみ実施します。\*2：MRIの実施が適当でないと担当医師等が判断した場合には、CTや血管造影など他の検査で代用します。

\*3：乳房診察・マンモグラフィ（女性のみ）、子宮頸管パピコロー検査（女性のみ）、血清PSA（男性のみ）、AFP・PIVKA-II

\*4：身長・体重・体温・血圧・脈拍 \*5：糖尿病患者さんのみ実施します（他院でも検査可能） \*6 不妊治療を受けている女性を除く閉経前の女性のみ実施します。

\*7：血液学的検査（RBC、Hb、Htc、WBC、白血分画、Plt）、血液生化学検査（T-pro、Alb、ChE、AST、ALT、LDH、ALP、γGTP、T-Bil、D-Bil、CPK、UA、BUN、Crea、Na、Ca、LDL、HDL、T-cho、TG、CRP、空腹時血糖（登録前4週のみ）、HbA1c（登録前、登録後4,8,12,24,36,52または中止時）、ヒアルロン酸・IV型コラーゲン（登録前・登録後24,52または中止時） \*8：凝固系検査（PT、APTTとFibは登録前4週のみ）

\*9：AFP、PIVKA-II

\*10：HBs抗原、Hbc抗体、HCV抗体、HIV抗体、HTLV-1抗体、HCV-RNA定量、梅毒血清検査 \*11：G-CSF投与前に実施（1,3,5日目のみ生化学検査も実施） \*12：血液学的検査をアフゼリス開始直前および終了直後、血液生化学検査はアフゼリス終了直後に実施します。

\*13：腹部造影CTを実施します。

### 4.3 併用禁止薬・併用禁止療法

#### ◆併用禁止薬

以下については、この臨床研究の評価に影響しますので、研究参加中は使用や実施はしません。

表 1 《併用禁止薬》

| 分類                      | 一般名                                       | 商品名                    |
|-------------------------|---|------------------------|
| 抗凝固剤                    | ワルファリン                                    | ワーファリン等                |
| G-CSF製剤<br>(※この研究以外の使用) | フィルグラスチム                                  | グラン等                   |
| 抗ウイルス剤                  | ダクラタスビル                                   | ダクルインザ錠                |
|                         | アスナプレビル                                   | スンベプラカプセル              |
|                         | ソフォスブビル                                   | ソバルディ                  |
|                         | レディパスビル/ソフォスブビルの合剤                        | ハーボニー配合錠               |
|                         | オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビルの合剤                  | ヴィキラックス配合錠             |
|                         | エルバスビル                                    | エレルサ錠                  |
|                         | グラゾプレビル                                   | グラジナ錠                  |
|                         | ダクラタスビル/アスナプレビル/ベクラブビルの合剤                 | ジメンシー配合錠               |
|                         | グレカプレビル/ピブレンタスビルの合剤<br>ソフォスブビル/ベルパタスビルの合剤 | マヴィレット配合錠<br>エプクルーサ配合錠 |
|                         | リバピリン                                     | コペガス錠、<br>レベトールカプセル等   |

#### ◆併用禁止療法

以下については、この臨床研究の評価に影響しますので、研究参加中は使用や実施はしません。

- 腹水穿刺（腹腔内に穿刺針を刺入して、たまった腹水を抜く処置）
- 腹水濾過濃縮再静注法（肝硬変などによってたまった腹水を濾過濃縮して有用なタンパク成分を回収する治療法）
- 腹腔・静脈シャント術（内科的な治療で改善しない腹水を、静脈系血管に誘導するためのカテーテルを留置する手術治療）

- 経頸静脈的肝内門脈体循環シャント術（経皮的にカテーテルを用いて、肝臓内の門脈と肝静脈の間に短絡路を作成する治療法）
- この治療以外の細胞移植治療
- 他の臨床試験薬及び機器

#### ◆併用制限薬

以下のお薬は、研究参加中の使用が制限されます。

##### 1) 臨床研究参加時の使用量を変更しないもの

ただし症状が改善していれば、減量・中止することはできます。

表 2 《併用制限薬》

| 分類        | 一般名              | 商品名      |
|-----------|------------------|----------|
| 抗血小板薬     | アスピリン            | バイアスピリン等 |
| 分岐鎖アミノ酸製剤 | イソロイシン・ロイシン・バリン  | リーバクト顆粒等 |
| 抗アルドステロン薬 | スピロノラクトン         | アルダクトン錠等 |
| ループ利尿薬    | フロセミド            | ラシックス錠等  |
| V2 受容体拮抗薬 | トルバプタン           | サムスカ錠    |
| ビタミン E 製剤 | トコフェロールニコチン酸エステル | ユベラ N 等  |

##### 2) 使用期間が制限されるもの

スクリーニング期を含め研究参加中、血液学的検査・血液生化学検査および腹部超音波検査・腹部造影 CT 検査の検査予定日の前 7 日間での使用を禁止します。

##### • アルブミン製剤

現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、通院されている病院名や使用しているお薬について担当医師にお知らせください。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合も同様にお知らせ下さい。これらは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が現れたときにはその治療を優先し、上記記載にかかわらず、使用するお薬や治療は制限されません。

## 5. 研究の予定参加人数と予定期間

久留米大学病院を代表(統括)機関として全国4病院<sup>\*31</sup>で実施され、全部で24人(割付比2:1 = CD34陽性細胞移植群16人:標準治療群8人)の患者さんに参加いただく予定です。

臨床研究自体の期間は約4年で、そのうちあなたに参加いただくのは、同意書に署名をいただいた日から研究登録の1年後までの約52週間です。

また研究終了後も安全性を確認するため、少なくとも3年間は定期的に健康状態を確認させていただきます。

\*31 全国4病院:久留米大学病院(実施責任者:鳥村拓司)、関西医科大学附属病院(実施責任者:海堀昌樹)、兵庫医科大学病院(実施責任者:榎本平之)、湘南鎌倉総合病院(実施責任者:賀古眞)

## 6. 予想される効果とリスク

### 《細胞移植群》

#### 6.1 予想される効果

血液から採り出した移植細胞(CD34陽性細胞)を肝臓へ移植することにより、新しい血管が作られ、肝硬変の進行を抑え、肝機能や腹水、浮腫を改善し、ひいては予後およびQOL(生活の質)を改善することが期待されます。ただし、すべての方に効果が期待できるとは限りません。

#### 6.2 予想されるリスク

臨床研究開始後に起きたあらゆる好ましくない症状や徴候(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。もし、有害事象が発生した場合は、あなたにそのことを伝え、有害事象に対する適切な処置を行います。必要があれば研究を中止することもあります。

以下の記載は考えられる症状の一例であり、患者さんごとに異なる症状が発現する可能性もありますので、気になる体調の変化がある場合は、担当医師または治験コーディネーターにお問合せください。

1) 本研究で使用する G-CSF 製剤による副作用（以下、添付文書で報告されている）  
 <重大な副作用>

ショック・アナフィラキシー（頻度不明）、間質性肺炎<sup>かんしつせいはいえん</sup>（頻度不明）、急性呼吸窮迫<sup>きゅうせいこきゅうきゅうはく</sup>症候群<sup>しょうこうぐん</sup>\*32（頻度不明）、芽球<sup>がきゅう</sup>（幼若な血液細胞）の増加（頻度不明）、脾破裂（頻度不明）、毛細血管漏出症候群<sup>もうさいけっくわんろうしゅつしょうこうぐん</sup>\*33（0.01%）、大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）（頻度不明）

\*32 急性呼吸窮迫症候群：さまざまな原因で起こる急性の肺の損傷です。呼吸困難や低酸素症などの症状がみられます。

\*33 毛細血管漏出症候群：細い血管から液体や蛋白が漏れ出して、周囲の組織へ侵入する症状であり、重症の低血圧の原因となる。

<その他の副作用>

表 3<<その他の副作用>>

|      | 5%以上 | 1~5%未満     | 1%未満                 | 頻度不明                                  |
|------|------|------------|----------------------|---------------------------------------|
| 皮膚   |      |            | 発疹、発赤                | 好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet 症候群など）*34 |
| 筋・骨格 |      | 骨痛、腰痛      | 胸痛、関節痛<br>筋肉痛        | 四肢痛                                   |
| 消化器  |      |            | 悪心・嘔吐                |                                       |
| 肝臓   |      | ALT(GPT)上昇 | 肝機能異常、<br>AST(GOT)上昇 |                                       |
| 血液   |      |            |                      | 血小板減少                                 |
| 腎臓   |      |            |                      | 糸球体腎炎                                 |

|     |        |            |                                  |       |
|-----|--------|------------|----------------------------------|-------|
| その他 | LDH 上昇 | 発熱、Al-P 上昇 | 頭痛、倦怠感、動悸、尿酸上昇、血清クレアチニン上昇、CRP 上昇 | 脾腫、浮腫 |
|-----|--------|------------|----------------------------------|-------|

\*34 好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet 症候群など）：赤くなったり、痛みやかゆみや熱感を伴う皮膚症状の一種。

<末梢血幹細胞の動員ドナー<sup>\*35</sup>に対する副作用>

51 例中全例に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められました。主な副作用は、以下の通り、腰痛、頭痛、関節痛、発熱等でした（表 4）。また、主な臨床検査値異常変動は、以下の通り、LDH 上昇、Al-P 上昇、白血球減少・好中球減少、尿酸上昇、血小板減少、CRP 上昇等でした（表 5）。

表 4<<動員ドナーに対する主な副作用 51 例中>>

| 副作用名 | 発生件数 (%)     |
|------|--------------|
| 腰痛   | 24 件 (47.1%) |
| 頭痛   | 10 件 (19.6%) |
| 関節痛  | 8 件 (15.7%)  |
| 発熱   | 6 件 (11.8%)  |

表 5<<動員ドナーに対する主な臨床検査異常変動 51 例中>>

| 臨床検査異常変動項目  | 発生件数 (%)     |
|-------------|--------------|
| LDH 上昇      | 44 件 (86.3%) |
| Al-P 上昇     | 35 件 (68.6%) |
| 白血球減少・好中球減少 | 15 件 (29.4%) |
| 尿酸上昇        | 12 件 (23.5%) |
| 血小板減少       | 7 件 (13.7%)  |
| CRP 上昇      | 6 件 (11.8%)  |

\*35 動員ドナー：骨髓中にある CD34 陽性細胞を骨髓から血液中に送り出すことを動員といい、提供者のことをドナーといいます。

2) アフェレシスによる副作用

アフェレシスによって起こる可能性のある副作用は以下の通りです。

全身倦怠感（30%前後）、血小板減少（50%以上）、四肢のしびれ（抗凝固剤とし

て用いる <sup>エーシーティ</sup> ACD 液によるクエン酸中毒)、<sup>おうとけっかんめいそうしんけいはんしゃ</sup> 嘔吐血管迷走神経反射<sup>\*36</sup>、脱水、徐脈、腹水貯留

\*36 嘔吐血管迷走神経反射：採血や注射などに対する不安や恐怖感などから、めまいや吐き気、嘔吐などの症状をおこします。

この血管迷走神経反射はごく稀ですが、重い場合は徐脈になり、意識喪失や更には心停止になる可能性もありますので、患者さんの安全のために、アフェレシス時には心電図でモニタリングし、さらに緊急時に対応できるよう準備いたします。

### 3) 細胞移植（CD34 陽性細胞移植）による副作用

国内で行われた臨床研究では、通常の造血幹細胞移植で見られる副作用の他に、細胞移植にともなう副作用は報告されていません。しかしながら、可能性のあるリスクとして、以下のことが挙げられます。

#### ① 移植時の血管造影によるリスク

肝臓に細胞を移植する際、投与ルートを確保するために腹部血管造影検査を行います。その際に引き起こされる可能性のある副作用は以下の通りです。

麻酔の副作用、出血、神経・血管損傷、発熱、頭痛、吐き気、造影剤に対する異常な反応（アレルギー、発熱など）、神経障害（しびれ、まひ）、血栓症、感染症

#### ② 細胞移植手技（肝動注）におけるリスク

感染症、塞栓症、アレルギー反応

#### ③ 分離された移植細胞に細菌・ウイルスなどが感染し、その感染した細胞があなたに移植されるリスク

移植細胞は無菌的操作により分離されますが、その際に、細菌（梅毒、結核など）、ウイルス（B型肝炎、C型肝炎、HIVなど）、マイコプラズマなどが細胞に感染す

るリスクを完全に否定することはできません。あなたの安全を確認するため、分離時に得られる細胞の一部（CD34 陰性細胞）を使って、これらの感染の有無を検査します（検査の結果は細胞移植後に判明します）。検査により感染が確認された場合には、専門医が適切な治療を行います（例えば、グロブリン製剤、抗ウイルス薬、抗生物質の投与など）。

#### ④ 細胞分離時に使用する薬剤によるリスク

##### 【使用する抗体によるリスク】

細胞を分離する際に、マウスのタンパクで作られた抗体を用いる必要があり、ごく微量のマウスタンパクが移植細胞とともにあなたの体内に入り、体内でマウスタンパクに対する抗体が作られる可能性があります。体内でマウスタンパクの抗体が作られた場合、アレルギー反応、アナフィラキシー症状<sup>\*37</sup>が起こる可能性があります。また、将来、同様のマウスタンパクを用いた治療に制限が生じる可能性がありますのでご留意ください。そのため、今回の臨床研究では、血液検査でマウスタンパクに対して抗体が作られたかどうかを調べさせていただきます。

\*37 アナフィラキシー症状：最も多い症状は、じんましん、発赤、かゆみなどの皮膚症状です。その他、くしゃみ、咳、喘鳴、息苦しさなどの呼吸器症状、目のかゆみやむくみ、唇の腫れなどの粘膜症状、腹痛や嘔吐などの消化器症状、血圧低下などの循環器症状もみられます。これら複数の症状が全身に急速にあらわれるのがアナフィラキシーです。

##### 【使用する抗体の製造工程で発生するリスク】

CD34 陽性細胞を分離する際に使用される抗体の製造工程では、抗体を生産するマウス由来の細胞以外に人や動物に由来する成分は使用されていません。

マウス由来の細胞を用いた抗体の製造にあたっては、感染リスクを減らすための安全対策が講じられています。しかし、生物由来原料を使用することにより感染症にかかるリスクを完全に排除することはできません。

#### 【使用するヒト血清アルブミンによるリスク】

CD34 陽性細胞を分離する操作中に、医薬品として市販されているヒト血清アルブミンを用います。そのため、ヒト血清アルブミンに対するアレルギー反応、アナフィラキシー症状が起こる可能性があります。

このヒト血清アルブミンは国内のヒト血液成分由来の薬品ですが、感染症関連の検査で B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルスが陰性であることを確認しています。感染リスクを完全に排除することはできませんが、その製造にあたっては、リスクを防止するための安全対策が講じられています。

#### 4) その他の副作用情報

##### その他の副作用情報

日本造血幹細胞移植学会のドナー有害事象報告によると、血液疾患の患者さんへの幹細胞提供者（ドナー）の方に G-CSF の注射とアフェレシスをおこなった後に、国内では、これまでにドナーの方の死亡の報告はありませんが、海外では 8 人死亡されています（2014 年 11 月 現在）。しかし、死亡と処置の関連は明らかでないといわれています。また、日本造血幹細胞移植学会が行った血縁末梢血幹細胞ドナーフォローアップ事業において、2000 年 4 月から 2005 年 3 月に登録された 3,264 人のドナーのうち、5 年間の追跡調査結果が得られた 1,780 人を対象とした調査では、血液以外の腫瘍が 12 人（0.7%）そして血液腫瘍が 1 人（0.06%）に認められましたが、いずれも、末梢血幹細胞提供との因果関係が否定はしきれないものの、明らかなものではないといわれています（2010 年 8 月報告）。今回の研究では、患者さんが上記のドナーの方と同様の処置を受けることになります。

また、患者さん本人の血液から得られた CD34 陽性細胞を静脈注射することは、血液病や癌の治療では数年前から行われています。非ホジキンリンパ腫<sup>\*38</sup>の治

療を目的とした臨床試験では、CD34 陽性細胞移植後の副作用として、肺炎が 2 例（4.9%）及び嘔吐が 1 例（2.4%）報告されていますが、適切な薬剤の投与によりその症状はなくなっています。

CD34 陽性細胞分離機器開発を担当していた企業による国内治験において、45 例（非ホジキンリンパ腫 41 例および乳がん 4 例）中、非ホジキンリンパ腫 16 例（35.6%）に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が報告されています。主な副作用は C-反応性蛋白\*<sup>39</sup> 増加 8 件（17.8%）、サイトメガロウイルス感染\*<sup>40</sup> 8 件（17.8%）<sup>注1)</sup>、リンパ球数減少 7 件（15.6%）<sup>注2)</sup>、発熱 3 件（6.7%）、肺炎 3 件（6.7%）等です。なお、これらの治験では抗がん剤などの化学療法が併用して行われていました。今回の臨床研究は、対象となる疾患が異なるうえ、抗がん剤を使用することはないので、これらの副作用情報がそのまま今回の臨床研究に当てはまるわけではありません。

表 6 その他の副作用情報

|     | 5%以上   | 5%未満  |
|-----|--|---|
| 消化器 | なし   | 腹部膨満、嘔吐                                     |
| 呼吸器 | なし   | 咳そつ（せき）、胸膜炎、鼻漏、喀痰増加、上気道炎症、低酸素症              |
| 皮膚  | なし   | 皮膚炎、水疱性皮膚炎、そう痒症                             |
| 泌尿器 | なし   | 蛋白尿、血尿、血中クレアチニン増加                           |
| 血液  | リンパ球数減少 <sup>注2)</sup>                       | 白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少、白血球数増加、好中球数増加 |
| その他 | C-反応性蛋白増加、サイトメガロウイルス感染 <sup>注1)</sup> 、発熱、肺炎 | 単純ヘルペス、帯状疱疹、膀胱炎                             |

注1) サイトメガロウイルス抗原陽性2件を含む

注2) リンパ球減少症1件を含む

\*38 非ホジキンリンパ腫：リンパ球が癌化して無制限に増殖し、リンパ節やリンパ組織（扁桃、脾臓など）にできものを作ってくる病気です。

\*39 C-反応性蛋白：体内で炎症反応や組織の破壊が起きているときに血中に現れるタンパク質。

\*40 サイトメガロウイルス感染：サイトメガロウイルスはヘルペスウイルスの仲間で、健康な人が感染しても症状が出ることは少ないですが免疫力が低下している人が感染すると、倦怠感・発熱・のどの痛み・首のリンパ節の腫れ・肝臓や脾臓の拡大や肝機能異常等さまざまな症状を引

き起こします。

CD34 陽性細胞を肝臓に移植する研究に関しては、動物実験による非臨床試験では安全性が確認されていますが、まだ、ヒトの安全性は確立されていません。しかし、先行して行った臨床試験において、細胞移植された全10例のうち臨床試験との関連が否定できない重篤な有害事象は発生していません。但し、移植したCD34 陽性細胞の一部が移植部位で血球細胞（白血球や炎症細胞）に変わり、炎症を起こす可能性があります。また、肝臓へ移植した細胞がもともとあった癌を発育する可能性について完全に否定はできません。

## 5) 効能不発揮

今回の細胞移植手術で肝硬変の改善が得られない可能性もあります。

もし研究もしくは研究終了後でも、気になる症状がありましたらいつでもどんなことでも遠慮なく担当医師にご相談ください。必要に応じて可能な限りの検査・治療をさせていただきます。またその際は、原因究明のためにご協力をお願いすることもありますのであらかじめご了承ください。

## 《標準治療群》

### 6.3 予想される効果

「3.2 従来の治療法について」の項に記載する治療を継続することにより、肝硬変の進行を遅らせ、肝機能や腹水、浮腫を改善し、ひいては予後およびQOL（生活の質）を改善することが期待されます。

本臨床研究の標準治療で使用する薬剤は、国内で広く使用されている物です。

## 6.4 予想されるリスク

肝庇護剤は肝臓の炎症を抑えて病気の進行を遅くする効果が期待されますが、ウルソデオキシコール酸を服用した際は、軟便、下痢、吐き気など、グリチルリチン製剤を用いた際は、血液中のカリウム減少や浮腫という副作用がおこることがあります。必要に応じて用いられる利尿剤は、浮腫や腹水が軽減されますが、電解質異常（血液中のミネラル分などの電解質のバランスが崩れる）がおこることがあります。また、肝臓でうまく作られなくなったアルブミンを増やす目的で、アミノ酸製剤（アルブミンの原料であるアミノ酸を補給）やアルブミン製剤（アルブミン自身の補給）を用いることがありますが、アルブミン製剤についてはヒトの血漿を原料とするため、感染症などのリスクが伴います。

## 7. 健康被害が発生した場合

この臨床研究は、科学的に計画され慎重に行われますが、もし、臨床研究の期間中あるいは終了時に、あなたに副作用などの健康被害が生じた場合には速やかに担当医師にご連絡ください。担当医師が適切な診療と治療を行います。

健康被害に対する具体的な対応はつぎの通りです。

- 健康被害に対する治療その他必要な措置を行います。
- 医療費は健康保険を適用し、自己負担分をお支払いいただくこととなります。
- 補償の対象となる死亡・後遺障害に対しては契約している保険の規定に従い補償金をお支払致します。但し、その他の健康被害に関しては金銭での補償は行われません。

なお、以下の場合には補償の対象とはなりません。

- 健康被害が臨床研究と無関係なことがわかった場合
- 健康被害があなたの故意や過失によるものだった場合

- 細胞移植に効果がなかった場合

## 8. 個人情報の保護

担当医師・治験コーディネーター・看護師・薬剤師等を含む全ての病院スタッフには、通常の診療において業務上知りえたことに関して秘密を守る義務があり、この臨床研究についても同様の守秘義務が課せられます。

この臨床研究が正しく行われているか確認する為に、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得たことに関して守秘義務があります。

また、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<sup>\*41</sup>にあなたの情報を提供することになります。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）は一切提出されず、匿名化された状態（番号対照表に従った番号として）で提出されます。また、個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的の妥当性等については、事前に特定認定再生医療等委員会で審査されています。もちろん取りまとめられた情報を学会や医学雑誌などに発表する場合も、個人が特定できないように配慮されます。

このように個人情報は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。

あなたがこの同意書に署名することにより、当院以外の機関への情報提供および結果の公表、診療録の閲覧について同意して頂いたこととなります。

\*41 当院以外の機関：本臨床研究の研究者、臨床研究がルールにそって行われているかを確認する人（モニターや監査担当者）、特定認定再生医療等委員会や厚生労働省とその関連職員など。

## 9. 記録と試料の保管および廃棄

厚生労働省の決まりに従って、この臨床研究の記録は研究終了後から10年間、あなたの細胞の一部は5年間保管されます。感染症が起きた場合などには、感染症の原

因究明のために細胞を使用する可能性があります、遺伝子検査等、研究に関連のない検査は行いません。

また、移植後の患者さんに起こる副作用などの原因を調査することもあります。細胞は、必要な場合には個人を識別できるようにして匿名化する方法が施された上で、移植をおこなった医療機関と、AMED（日本医療研究開発機構）の再生医療実用化研究事業の一つである「細胞治療アーカイブ」事業の細胞保管拠点でそれぞれ保管されます。

保存期間が終了した細胞は医療廃棄物として適切に廃棄いたします。

## 10. 臨床研究の費用

細胞移植群において、入院費用（G-CSF 投与、細胞採取、細胞移植時の医療材料費および薬剤費等）、治療前検査代の一部および治療後経過観察中に必要な検査代、一部のお薬代に関しましては実施医療機関の研究費から支払われますので、患者さんの費用負担はありません。但し、患者さんの希望で発生した差額ベッド代等は自己負担となります。また、標準治療群となった場合も、治療前検査代の一部および経過観察中に必要な検査代、一部のお薬代も研究費から支払われます。本研究以外にかかる医療費には、健康保険および特定疾患医療給付が適用されます。

なお、臨床研究参加にあたって必要になった交通費に対する支払いは行われません。

## 11. 利益相反

なお、この臨床研究の担当医師および関係スタッフは、ミルテニーバイオテク社との雇用関係や血縁関係などの個人的関係がなく、ミルテニーバイオテク社から金銭の供与を受けることもありません。この研究に関連して、ミルテニーバイオテク社との利害関係はないため、利害の衝突によって研究の透明性や信頼性が損なわれるような状況は生じません。なお、関係機関との利害関係については、各医療機関の「利益相反ガイドラ

イン」「利益相反マネジメント」等に従って、適切に管理しています。

## 12. 研究参加の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、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致します。その際、研究参加を継続するかどうかについて再度お考えいただき、研究参加を取りやめることもできます。

## 13. 研究の中止について

あなたがこの臨床研究の参加に同意し、治療が開始された後で担当医師からあなたに研究治療の中止をお願いすることがあります。

### ◆患者さん個人の状態に関する中止理由

- 1) 重篤な有害事象が発生した等により、臨床研究の継続が難しい場合
- 2) 臨床研究開始後、あなた自身から中止の申し入れ（同意撤回）があった場合
- 3) お亡くなりになった場合
- 4) 臨床研究開始後、研究の参加条件に合わないことが分かった場合
- 5) 転院等の理由により、あなたの追跡調査が継続できなくなった場合
- 6) 機器の不具合やあなたの症状の悪化、採取した細胞が移植に適さないなどの理由で、移植が行えなかった場合
- 7) 登録後2週間以内にプロトコル治療が開始できなかった場合
- 8) その他、研究責任医師または担当医師が治療継続不能と判断した場合

### ◆研究全体に関する中止理由

- 1) 臨床研究の安全性や効果に問題があると判定された場合
- 2) 研究の途中で継続の意義がなくなったと判断された場合
- 3) 病院長や厚生労働大臣から研究中止の指示があった場合

途中で研究を中止することになった場合は、あなたの安全のために健康状態を確認させて頂く検査を受けて頂く場合がありますがご協力をお願いします。

あなたが途中で研究を中止することになった場合のその後においても最善の治療を行います。研究を中止（同意を撤回された場合を除く）した場合、その後の経過観察については継続して行うこととなります。なお、移植した CD34 陽性細胞は、取り出すことはできません。

## 14. 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。もしも「参加を取りやめたい」と思われた場合は、いつでも担当医師にお伝え下さい。万一同意を撤回されても、不利な扱いを受けたりすることはありません。

なお、あなたが研究に参加されてから参加を取りやめられるまでに収集したデータは、研究データとして取扱いさせていただきます。もし、データの使用を希望しない場合は、その旨を担当医師または治験コーディネーターなどにお伝えください。

## 15. 臨床研究終了後の追跡調査について

P13《観察期》にも、ご記載させて頂いておりました通り、臨床研究終了後少なくとも3年間は定期的に健康状態を確認し、安全性、有効性に関わる情報を調査します。この情報も、研究中のデータと同様に保管されることとなります。

## 16. 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は、研究参加中、次の事項をお守り頂きますようお願い致します。

- 1) 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または治験コーディネーターにお伝え下さい。

- 2) 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、他の医師から処方された薬や、薬局等で購入した薬を服用されている場合もお知らせ下さい。服用中の薬の種類や用量が変更される場合は、事前に担当医師または治験コーディネーターにご連絡ください。
- 3) 研究期間中、風邪などで他の医療機関にかかる場合、できるだけ事前に担当医師にご相談下さい。また診察を受ける際にこの臨床研究に参加していることをお伝えください。
- 4) G-CSF 製剤は、妊娠中および授乳中の安全性に関する情報がまだありません。妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある方は、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されている女性は、参加期間中は妊娠しないように注意して下さい。
- 5) 各種検査・処置を受けていただく際には病院スタッフの指示を守ってください。

## 17. 研究結果の取り扱い

この臨床研究結果は、学会や医学雑誌などで公表される予定です。担当医師に申し出ていただければ研究の結果をお知らせいたします。

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あるため、その権利はこの臨床研究に参加した医療機関または実施責任者に帰属します。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。

## 18. 問い合わせ先

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治験コーディネーターにご連絡ください。

兵庫医科大学病院

担当診療科 肝・胆・膵内科

実施責任者 榎本平之 (職名： 准教授)

担当医師 /電話番号 0798-45-6472

(平日 9:00 ~ 17:00)

相談窓口 担当者 榎本平之 /電話番号 0798-45-6472

(平日 9:00 ~ 17:00)

臨床研究支援センター 治験コーディネーター /電話番号 0798-45-6006

(平日 8:30 ~ 16:45)

夜間休日緊急連絡先 兵庫医科大学病院 (大代表) /電話番号 0798-45-6111

再生医療等研究相談窓口 /電話番号 0798-45-6265

/FAX 0798-45-6974

/メール ptconsul-saiseir@hyo-med.ac.jp

平日 8:30~16:45、第1及び第3土曜日 8:30~12:30

設置場所：臨床研究支援センター（1号館附属棟1階）

設置者：兵庫医科大学長及び兵庫医科大学病院長

窓口責任者：兵庫医科大学病院 臨床研究支援センター長

担当者：治験コーディネーター及び臨床研究担当事務員

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、参加していただける場合には、次の同意書にご署名をお願いいたします。

# 同意書

兵庫医科大学病院 病院長 殿

臨床研究課題名：

C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する G-CSF 動員自家末梢血 CD34陽性細胞の経肝動脈移植に関する臨床研究

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> はじめに             | <input type="checkbox"/> 臨床研究について             |
| <input type="checkbox"/> この臨床研究の必要性       | <input type="checkbox"/> この臨床研究の方法            |
| <input type="checkbox"/> 研究の予定参加人数と予定期間   | <input type="checkbox"/> 予想される効果とリスク          |
| <input type="checkbox"/> 健康被害が発生した場合      | <input type="checkbox"/> 個人情報の保護              |
| <input type="checkbox"/> 記録と試料の保管および廃棄    | <input type="checkbox"/> 臨床研究の費用              |
| <input type="checkbox"/> 利益相反             | <input type="checkbox"/> 研究参加の意思に影響を与える情報の伝達  |
| <input type="checkbox"/> 研究の中止について        | <input type="checkbox"/> 同意の撤回について            |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究終了後の追跡調査について | <input type="checkbox"/> 研究期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| <input type="checkbox"/> 研究結果の取り扱い        | <input type="checkbox"/> 問い合わせ先               |

私は上記項目について、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、参加することに同意します。

但し、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。

同意日： \_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日 本人署名： \_\_\_\_\_

説明文書及び同意書（写）を受け取りました

上記研究について、説明文書に基づいて説明しました。

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： \_\_\_\_\_

# 同意撤回書

兵庫医科大学病院 病院長 殿

臨床研究課題名：

C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対するG-CSF 動員自家末梢血

CD34 陽性細胞の経肝動脈移植に関する臨床研究

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。

同意撤回書（写）を受け取りました

同意撤回日： \_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

本人署名： \_\_\_\_\_

代諾者署名： \_\_\_\_\_（続柄 \_\_\_\_\_）

実施責任者または担当医師確認日：

\_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

確認者署名： \_\_\_\_\_