

肝硬変に対する間葉系細胞（自己骨髄由来、臍  
帯由来）移植療法 第 I 相試験  
説明同意文書

責任医師 加藤 邦雄  
丸の内大学医学部附属病院 消化器内科 教授

連絡先

住所 〒100-9999 東京都臨海区黒銀4-6-1  
電話番号 (03)1234-9999 (Ext. 52472)

2020年3月2日作成 第0.99版

## 目次

1. はじめに.....	3
2. 臨床研究について.....	3
3. 肝硬変について.....	4
4. 肝硬変の治療について.....	4
5. 再生療法と間葉系細胞について.....	5
6. 今回の臨床研究の目的と概要.....	6
7. 今回の臨床研究の進め方について.....	9
8. ゲノム解析について.....	16
9. 本臨床研究終了後の治療について.....	17
10. 予想される利益について.....	17
11. 予想される危険性・不利益について.....	17
12. 本臨床研究参加にともなう費用について.....	18
13. この臨床研究による健康被害が発生した際の処置と補償について.....	18
14. 個人情報保護について.....	21
15. 本臨床研究に関する新たな情報が得られた場合について.....	21
16. 本臨床研究への参加の同意について.....	22
17. 同意の撤回について.....	22
18. あなたの臨床研究の中止について.....	22
19. 安全性確認のための検体保存について.....	23
20. 記録の閲覧について.....	23
21. 知的財産権について.....	23
22. 利益相反及び利害関係について.....	23
23. この臨床研究の資金源について.....	24
24. 臨床研究の開示.....	24
25. 連絡先・相談窓口について.....	24
同意書.....	26
同意撤回文書.....	28

## 1. はじめに

この文書は、私たちが実施する「肝硬変に対する間葉系細胞（自己骨髄由来、臍帯由来）移植療法 第Ⅰ相試験」の内容を説明するものです。この文書をよくお読みになり、医師から説明をお聞きになってから、十分にご理解、ご納得いただいたうえで、この臨床研究に参加なさるかどうかを、ご自分の意思でご判断ください。説明を受けたその場で決める必要はありませんので、この文書をお持ち帰りいただき、ご家族の方とご相談してから決めていただくことをお勧めしています。また、この臨床研究に参加することを同意されたあとでも、いつでも同意を取り下げることができます。もし、お断りになっても、あなたが何の不利益を被ることなく、必要な治療を受けることができます。本臨床研究への参加に同意いただける場合には、この説明文書の最後にある同意書に署名し、日付を記入して担当医にお渡しください。

臨床研究の内容やこの説明文書で用いている用語について、わからないこと、心配なこと、疑問に思ったことなどがありましたら、どのようなことでも遠慮なく担当医師または相談窓口までお尋ねください。

## 2. 臨床研究について

私たちは、肝硬変患者に対する新しい治療法の臨床研究を計画しています。ここでは、まず、臨床研究という言葉について説明します。

臨床研究とは、ある病気に対する新しい治療法や薬が、安全に使える、本当に効果があるかどうかを、実際に患者さんにご協力いただいて投与してその結果を調べることをいいます。臨床研究は、安全性や病気に対する効果が確実に証明されたものではなく、人間に投与した経験が無い、少ないため、実験的・研究的な面を持っています。今回は、第一相試験という、初めて人間を対象にして行う研究であり、安全性を確認することを第一の目的とする段階です。この臨床研究では、参加していただける患者さんの安全や権利を守るために、臨床研究法と再生医療等の安全性の確保等に関する法律及び関連する法規にしたがい、綿密な計画をたて、細心の注意をはらいながら行います。また、この臨

床研究は、厚生労働大臣から認定を受けた下記の委員会において、倫理的観点および科学的妥当性について審査を受け、承認を受けて実施されます。この委員会で承認を受けた後は厚生労働大臣に計画が提出され、厚生労働大臣の承認を得た後に臨床研究が実施されます。

委員会の名称：丸の内大学医学部附属病院特定認定再生医療等審査委員会

委員会の設置者：丸の内大学長

委員会の所在地：東京都臨海区黒銀4-6-1

<https://www.rmr.b.marunouchi-u.ac.jp>

委員会に関するお問い合わせ窓口

住所：東京都臨海区黒銀4-6-1 特定認定再生医療等審査委員会事務局

電話：03-1234-0001 直通（祝日を除く平日9:00-17:00）

電子メール：<https://www.adm.rmr.b.marunouchi-u.ac.jp>

### 3. 肝硬変について

肝臓は、栄養分の合成や貯蔵、有毒物の分解、生体に必要な各種成分の合成を担う重要な臓器です。肝炎ウイルスの感染やアルコール等の物質により慢性的に肝臓に炎症が生じると（慢性肝炎）、肝細胞は破壊されますが再生を繰り返すようになります。このような状態が長期に渡ると線維化をおこし固くなると共に肝細胞が減少し、肝臓の機能が低下します。このような状態になった肝臓を肝硬変と呼びます。肝硬変の初期は、症状がみられない場合もありますが（代償期）、進行すると全身倦怠感、食欲不振、かゆみ、黄疸、腹水、脳症・傾眠等の症状が出現し（非代償期）、やがて肝不全となるか、肝がんが発症して死にいたります。

### 4. 肝硬変の治療について

進行した肝硬変の根本的な治療法は肝移植のみが唯一の根本的な治療法です

。しかし、我が国では脳死患者からの臓器提供は数が少なく、慢性的にドナー不足であり国内での実施例はごく限られています、そのため、生体肝移植が行われていますが、提供者に開腹・肝切除という手術を行うものであり、長期にわたる後遺症を抱える提供者が存在し、採取にともなう死亡例もあります。そのため、海外では倫理的に問題があるとして実施されていない国が多いのが実情です。

肝移植を除くと治療は原因の制御や対症療法となります。原因がB型肝炎ウイルスである場合には、エンテカビルやテノホビルルジソプロキシルマル酸塩、テノホビル アラフェナミドといった抗ウイルス薬によりウイルスの制御と肝機能の改善が初期ですと期待できます。C型肝炎ウイルスが原因の場合には、肝機能が良好な代償性肝硬変に対して、インターフェロン単独治療、インターフェロン・リバビリン併用治療、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法、さらにChild-Pugh分類Aに限定されるが経口剤治療が行われて良好な結果が得られています。代償期の肝硬変ではこれらのウイルス療法により線維化の改善も報告されています。しかし、あなたのような非代償期では効果は無い、あっても限定的です。

対症療法としてはアンモニアコントロールとタンパク合成能向上として分岐鎖アミノ酸（バリン、ロイシン、イソロイシン）の投与が行われています。また、腹水コントロールやアンモニア値コントロールのために、食事療法その他の補助療法も行われています。これらは、あくまでも合併症状をコントロールするもので肝硬変そのものの治療ではありません。

## 5. 再生療法と間葉系細胞について

人間の体は数十兆個の細胞から成り立っています。血液の細胞や胃腸の粘膜は日々膨大な数の細胞が作られています。骨髄、脂肪組織、臍帯（へその緒）などの組織は、間葉系細胞（間葉系肝細胞と呼ばれることあります）と呼ばれる、骨、軟骨、脂肪、腱、筋肉など様々組織に分化する細胞があります。この間葉系細胞は、このような分化能力に加え、炎症を抑える作用、免疫を抑制す

る作用、傷ついた組織を修復する作用を有することから、骨、軟骨、等多くの組織を対象に臨床応用が進められ、間葉系細胞をそのまま投与方法と、再建する組織に分化させて投与方法に大別されます。再生医療の細胞ソースとしては、入手が容易、腫瘍化の危険性がほとんどない、等の利点がありますが、特に内臓系への分化能力が弱い欠点があります。ES細胞やiPS細胞と比べると多くの組織への分化能が劣ります。どの細胞ソースがどの疾患に適しているか等は今後の研究で明らかになっていくと考えられています。

血液悪性腫瘍に対して造血幹細胞移植が行われます。患者に、提供者由来の骨髓から吸引した骨髓液等が、大量の抗がん剤投与や放射線照射を行った後に輸注されます。今までの研究で、患者の肝臓に、提供者に由来する細胞が肝細胞となっている例が報告されています。これは、血液の基となる造血幹細胞が肝細胞に分化したという考えと、間葉系細胞が分化したという考えがあります。私たちは、今まで間葉系細胞の肝細胞に分化され、臨床応用できるのではないかと考え研究を進めてきました。

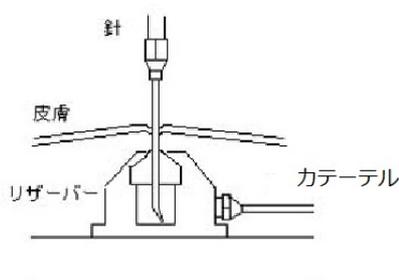
## 6. 今回の臨床研究の目的と概要

私たちは、骨髓由来間葉系細胞に注目して今まで研究を行っていました。マウス等の動物実験や人の細胞を用いた研究では、間葉系細胞の炎症を抑える作用や肝細胞へ分化する現象を確認し、肝硬変の治療に有効ではないかと考えています。最近、共同研究者の井下准教授（丸の内大学医学部附属病院セルプロセッシング・輸血部）が赤ちゃんのへその緒である臍帯由来の間葉系細胞の製剤化を進め、一人の臍帯から、数百人治療できる量の間葉系細胞を製造することを可能にし、現在医師主導治験を実施しています。この製剤化の研究において作り上げた細胞の培養方法により増幅された間葉系細胞が肝細胞等の内臓系にも分化しやすくなることがわかりました。この方法を骨髓由来間葉系細胞にも試したところ、肝細胞に分化しやすい性質、その他の特徴と同じであることがわかりました。なお、臍帯由来間葉系細胞は、MU-CORDと呼ばれています。

今回の臨床研究では、自己骨髓由来の間葉系細胞と、MU-CORDの両方を投

与し、安全性とどちらが再生医療として適切なのかを探索的に調べます。自己（患者）骨髄由来間葉系細胞とMU-CORDを比較していくわけですが、投与は肝動脈投与し、1週間毎の4回投与を計画しています。この投与を負担のないようにするため、リザーバーを留置します。これは、投与した間葉系細胞が減少する時間を考えると毎週投与して一定の数が標的臓器に存在したほうが有効性が高いと考えているからです。

#### ※リザーバーとは



肝臓の腫瘍の検査として肝臓の動脈である肝動脈にまで、肘あるいは太腿の血管からカテーテルという管を入れ造影剤を注入する造影検査が行われてきました。また、肝臓内の腫瘍に対して高濃度かつ少量の抗がん剤を注入する治療や、肝細胞癌を養う肝動脈を詰めてしまう肝動脈塞栓術も行われています。抗

がん剤の投与は1回ではなく何回か行う必要があります。カテーテルの挿入は、抜去後の固定も必要で有り、肘関節や股関節を動かないように長時間固定するため苦痛を伴うものでした。そこで、肝臓動脈にカテーテルを留置して、「リザーバー」という小さな器具に接続し、鎖骨のやや足側の皮膚の下に埋め込むことが行われています。これにより、皮膚からリザーバーに針を刺すだけで何度でも医薬品等が注入できます。傷が落ち着けば通常の生活に支障はありませんし、入院の必要もなくなります。長期間留置可能で、将来の治療に備え留置しておくことをお勧めしますが、抜去することもできます。

間葉系細胞の投与は静脈から行われることが多いのですが、今回は肝動脈からリザーバーを使用して行います。これは、静脈から投与すると、肺でトラップされる細胞が多く目的の部位に到達する細胞が減少してしまう、肺で細胞が詰まり肺梗塞を発症する危険がある、目的の臓器に達する前にどこかの臓器に留まると

細胞としての性質に影響を受ける可能性があるからです。肝動脈からの投与の場合、他の臓器に行くことなく全てが肝臓に到達します。肝動脈から入れた場合、間葉系細胞により詰まる可能性も考えられます。前述の肝動脈塞栓術では肝臓の一部を完全に詰めてしまいましたが、門脈からの血流も肝細胞を養っていますので肝臓が壊死に陥ることはありません。しかし、影響がないわけではありませんので、一時的な肝障害や疼痛を起こすことがあります。

今回の臨床研究の1番の目的は、安全性です。これは、投与する間葉系細胞の数がどれくらいが適当なのかを調べることが含まれます。骨髄由来間葉系細胞は、患者により増殖や性状が異なると予想されるため、まずは投与する製剤として既に確保され、また性質が一定であるMU-CORDを用いて投与細胞数の検討を行います。これは、動物実験あるいは他の間葉系細胞での臨床研究の結果を基に十分に安全と考える量（レベル1）を投与し、安全性が確認できた場合には量を増やして投与します（レベル2）。この投与量で安全性が確認できれば、この量（レベル2）を今後の投与量として臨床開発を進めます。レベル2で副作用が出すぎた場合にはレベル1を、レベル1が安全でないと考えられた場合にはその半量（レベル1）を今後の投与量とします。レベル1が安全でなかった場合には臨床研究を中止します。このように段階的に進めていきますが、どのレベルで治療されるかについては開示いたしません。

MU-CORDで今後の投与量が決まりましたら、次は同じ量で患者骨髄由来間葉系細胞を投与し、安全性と有効性を探索的に探ります。先に述べましたように骨髄は患者により、増殖能や炎症を抑える作用が異なります。しかし、元々自分の細胞なので、より多くの細胞が生着し、また肝細胞に分化するのではないかと基礎研究を基に考えています。そこでMU-CORDと自己骨髄由来間葉系細胞とどちらの開発を進めるべきなのかを調べたいと思っています。

このように今回は、第一相試験として、MU-CORDと自己骨髄由来間葉系細胞の安全性と適切な投与量を主目的とし、副次的な目的として有効性がありそう

かを調べ、MU-CORDと自己骨髄由来間葉系細胞のどちらが肝硬変の再生医療として適切かの探索的な検討を行います。動物や人の細胞での研究から、実用化を期待して研究を進めていますが、今回の臨床研究で有効性は認めない可能性があることもご理解ください。

臨床研究への予定参加人数：2～18名

臨床研究への参加機関：丸の内大学医学部附属病院の単一施設

## 7. 今回の臨床研究の進め方について

### 1) 臨床研究の方法

本臨床研究に参加できるかの確認

この臨床研究の対象となる方：全ての項目に当てはまる必要があります。

- (1) C型肝炎ウイルス感染または非アルコール性脂肪肝炎（NASH: non-alcoholic steatohepatitis）が肝硬変の原因である
- (2) Child-PughグレードBもしくはCの肝硬変であり、肝硬変であることが肝生検あるいは画像検査で確認されている
- (3) 同意取得時に20歳以上、80歳以下
- (4) 文書により試験の内容が理解でき、同意文書に署名もしくは記名・捺印できる

また、次の各項目に1つでも当てはまる場合は試験に参加していただくことができません。

- (1) 出血しやすく治療をうけている
- (2) 出血の危険のある食道等の静脈瘤を有する
- (3) がんを合併している（例外もありますので詳細は主治医と相談してください）
- (4) 細胞を用いた治療もしくは臨床研究（治験を含む）を受けたことがある
- (5) 血清ビリルビン値が5.0mg/dl以上、コントロール困難な腹水を有する、

肝性昏睡Ⅲ以上

- (6) 血清クレアチニン値が施設正常上限値の2倍以上
- (7) 妊婦、妊娠している可能性がある者、授乳中、もしくは適切な避妊を行うことに同意しない
- (8) HIV抗体、HTLV-1抗体、HBs抗原陽性
- (9) 呼吸機能、血圧コントロールを含め、リザーバーの留置が困難と判断される場合
- (10) 肝動脈造影時に使用する造影剤にアレルギーを有する場合
- (11) 肝動脈塞栓術が実施されている場合
- (12) 製造工程において使用する抗生物質(アンホテリシンB, ゲンタマイシン)等に対するアレルギーを有する者
- (13) アルコール依存がコントロールできない場合
- (14) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した場合

これらの条件に当てはまる場合にのみ臨床研究に登録されます。

## 2) この臨床研究の期間と参加予定人数

臨床研究全体の実施期間は、この臨床研究が厚生労働大臣の承認を受け、病院長が承認した日から3年間（患者の登録期間2年間と投与後の観察期間 1年間）で、2～18名の参加を予定しています。

あなたがこの臨床研究に参加する期間は、この同意書に署名してから、最終投与後1年経過するまでです。

## 3) 試験が行われる施設

丸の内大学医学部附属病院

## 4) 臨床研究の進め方

試験全体としては、①MU-CORDの投与量増加による安全性と至適投与量の決定、②自己骨髄由来間葉系細胞の投与、の二段階に分けられます。

各患者の試験の流れは下のようになります。

- ① 試験に参加できるかどうかの検査等
- ② 試験への参加の条件を満たした後の準備
  - a. リザーバー埋め込み
  - b. 肝生検
  - c. 自己骨髄由来間葉系細胞投与の場合には骨髄採取
- ③ 細胞の投与
- ④ 観察

① 試験に参加できるかどうかの検査等

上記の対象となる条件に全て合致し、対象とならない条件に1つも当てはまらないことを確認するために、問診、採血・尿検査、腹部CTあるいはMRI撮影、超音波撮影等を行います。これらのデータがそろったところで適格でしたら臨床研究に登録します。

② 試験への参加の条件を満たした後の準備

登録完了後、臨床研究実施のための準備として下記を行います。

a. リザーバー埋め込み

間葉系細胞投与に必要なリザーバーを埋め込みます。詳細は6ページに記載しています。

b. 肝生検

最近、CT、MRI、あるいは超音波検査が高性能となり、肝生検の頻度は減っています。しかし肝臓の線維化、肝細胞の状況等を確認するためには肝生検は欠かせない検査です。この検査にご協力いただけることを臨床研究参加の条件とさせていただきます。再生医療として適切かを調べるのに必須ですのでご協力をお願いいたします。

検査方法：出血しやすくなるお薬を服用していないこと、出血を起こしやすい状態にないことなどを確認して行います。肝生検前には止血剤の入った点滴を行い、局所麻酔を行います。超音波で予め刺す位置を確認して行います。太さ2mm弱の専用の針を刺し、その針のなかに肝臓の組織が取れるようになっています。採取後は超音波で出血や損傷がないことを確認し、消毒と圧迫止血を行います。一晩ベッド上で安静が必要なので一泊入院となります。翌日、血液検査で肝機能や出血、感染症について検査を行い、問題なければ退院となります。

合併症：疼痛は半数位の方が訴えます。そのたは一時的な血圧低下が1%、出血が1%くらいみられ、多くは自然に軽快します。ただ、輸血を必要とする出血が0.5%、肝臓周囲の穿刺が0.01-0.1%との報告もあります。穿刺専用の超音波装置を使用しますので、これらの報告よりは合併症を起こしにくいと考えています。また、合併症が出現した場合には速やかに最適な治療を丸の内大学医学附属病院の責任において実施いたします。

c. 自己骨髄由来間葉系細胞投与の場合には骨髄採取

自己骨髄由来間葉系細胞の投与の場合には、骨髄採取と事前に行います。骨髄は、血液内科の医師が腸骨（腰の上縁部分）を消毒し、局所麻酔をした後に検査用の針を刺して骨髄を満たしている血液用の骨髄液を吸引します。吸引時は引っ張られるような痛みを感じます。約20mL採取しますが、足りない場合には、逆の部位から同様に消毒・局所麻酔をして採取します。20mL採取できない場合には試験参加を中止します。採取した細胞の増殖がうまくいかない場合には、もう一度採取することを責任医師より相談させていただきます。2回細胞を製造して投与できない場合には臨床研究参加が中止となります。採取は外来手術室で日帰りで行います。

### ③ 細胞の投与

細胞は、埋め込んだリザーバーより、1週間間隔で計4回投与します。放射線部で、造影剤でカテーテルの位置を確認し、10分ほどかけて注入します。アレルギー反応を抑えるために投与前には抗アレルギー剤を投与します。これにより眠くなる場合もあります。初回投与の際には安全性を確認するために一泊入院として、翌日の検査で問題なければ退院できます。2-4回目は日帰りで実施しますが、翌日検査がありますので、遠方等で入院をご希望される方は予め担当医と相談してください。

### ④ 観察

4回目の最終投与から、週間が臨床研究としての観察期間となります。スケジュール表に定めた検査を行います。52週以降も長期間のデータを収集するために、通院の状況、病気の程度を確認させていただくことがあります。

### 5) 臨床研究中の検査

この臨床研究による副作用や効果を判定するために、別紙のスケジュール表のように、血液検査、CT検査などの検査を受けていただきます。「アロウワンス」は、決められた検査日通りに実施できない場合、実施をどの程度動かすことができるかを示しています。

### 6) この臨床研究に同意された場合に守っていただきたいこと

- ① 臨床研究に参加している間は、私たちの指示に従い、必ず診察、検査、投薬等を受けてください。もし来院予定日に来院できない場合は、必ず私たちに連絡してください。
- ② 普段服用している薬（市販薬や健康食品を含みます）や、他の病院から処方された薬がある場合には、参加される前に必ず私たちに伝えてください。また、臨床研究中に他の病院で治療を受ける場合や、新たに薬を使用される場合には、事前に私たちに相談してください。

- ③ 臨床研究に参加している間は必ずバリア型避妊に努めてください。臨床研究に参加中または参加後に、あなたもしくはあなたのパートナーが妊娠していることがわかった場合は、私たちに申し出てください。この治療が妊娠中の胎児に及ぼす影響については明らかになっていません。

## 7) 危険性について

### ① 臍帯由来間葉系細胞

骨髄由来間葉系細胞の臨床研究では、承認製品テムセルを含めて細胞の使用に伴う大きな副作用は報告されていません。また、細胞や動物を用いた我々の検討では、移植部位以外で細胞が増殖したり、がん化したり、染色体が変化することは観察できませんでした。また、動物で安全性を確かめる検査でも特に異常は認めませんでした。

臍帯についても赤ちゃんとお母さんの健康状態を調べ、感染症等の検査を行っています。しかし、未知の感染症が潜伏していたり、遺伝病に罹患していたりする可能性は否定することはできません。また、長期間経ってから他の組織に変化したり、再生した骨が萎縮したり、がん化する可能性は完全には否定できません。

MU-CORDは造血幹細胞移植後の急性GVHD（移植片対宿主病）に対して実施した医師主導治験での6名の患者では特に副作用を認めませんでした。

### ② 細胞の培養に用いる薬剤

間葉系細胞を培養するために、培養液、抗菌剤、抗真菌剤などを使用しますが、これらはすべて組成や品質が明らかなものを使います。これらの物質は培養後によく洗って体の中に混入しないようにします。使用する薬剤にアレルギーがある場合、他のお薬に変更する必要がありますので、薬剤のアレルギー歴がある方は我々にお伝えください。また、細胞の調製には、人あるいは牛胎児の血清がよく使用されますが、今回の培養方法は完全血清フリーとなっています。

### ③ 肝生検

上述のように、疼痛、一時的な血圧低下、出血が1%くらいみられ、多くは自然に軽快します。ただ、輸血を必要とする出血が0.5%、肝臓周囲の穿刺が0.01-0.1%との報告もあります。穿刺専用の超音波装置を使用しますので、これらの報告よりは合併症を起こしにくいと考えています。

### ④ リザーバー埋め込み

出血、疼痛、発熱、感染症、造影剤によるアレルギーの危険性が考えられます。軽度の脳梗塞が発生したとの報告もあります。造影剤にアレルギーがある場合には、かゆみ、血圧低下等の症状が出現します。あらかじめ問診には注意してお答えください。

### ⑤ 細胞の投与に伴うもの

- 臭い：細胞に添加された凍結保護剤によっておこることがあります。基本的に経過の観察のみです。
- 血圧上昇：症状および重症度に応じて降圧剤を投与します。
- 発熱：投与の反応に伴うものですが、血液検査、X線検査、血液培養を施行し、さらに感染症の可能性も考慮し速やかな抗菌薬（原因菌に対してスペクトルを有するもの）の投与を行うこともあります。
- ショック、血圧低下：培養に用いた薬品の残留がないようにしますが可能性があります。また、投与前には、カテーテルの位置が適切かりザーバーから造影剤を注入します。
- 肝機能の増悪：細胞の肝動脈投与により、細胞の塊による詰まる可能性があります。肝細胞がんに対して、肝動脈を詰めてしまう肝動脈塞栓術が行われており、疼痛や肝機能低下を認めますが、治療として広くおこなわれています。門脈からの血流により肝細胞が維持されます。しかし、血流等しては乏しくなりますので、肝機能の低下や疼痛を認めることがあります。

## ⑥ 骨髄採取

疼痛、出血、感染症がリスクとして考えられます。

## 8. ゲノム解析について

間葉系細胞は腫瘍化が少なく安全性が高いと言われています。しかしながら、実際に遺伝子異常が生じているのかどうかのデータは少なく、どの程度まで安全と言い切れるかは不明な状態です。また、細胞を増殖あるいは分化させる際に、個人差が大きいことが問題であり、これがどのような原因に基づくのかは不明な状況です。そのため、今回、骨髄液から得られた初期の細胞と、移植する細胞のゲノム（全てのDNA遺伝情報）を検査させていただくことをお願いしています。このゲノム解析は、拒否されても何ら不都合を伴うことなく、本臨床研究に参加することができます。

この全ゲノム解析結果は、未確定なことが多いため、基本的にはその結果は原則的に被験者にはお返ししません。ただし、特定の遺伝病や疾患に関連した遺伝子異常をたまたま偶然見つけてしまうこともありえます。そのような場合に、結果を知らせて欲しいかどうかを事前に確認させていただいています。よくお考えになって、説明して欲しいかどうかを同意文書にチェックしてください。遺伝子異常と疾患の関連性（発生確率や臨床的有用性の確立）や治療法の有無等必ずしも知っておかなくては臨床不利益になるとは限らないことに留意してください。このような危険性がありますので、責任医師は説明する場合、予め専門家と協議し、必要と判断したうえで説明いたします。研究の具体的な内容と方法は倫理委員会に別途申請して実施しますし、研究の実施にあたっては、消化器内科のホーム・ページで公開します。

本治療は新しい治療法であり、予知できない重篤な副作用が起こる可能性があります。私たちは、これらについても十分に念頭に置きながら慎重治療を行います。

## 9. 本臨床研究終了後の治療について

臨床研究終了後は、状態に応じて通常の治療を行います。臨床研究参加によって治療が異なることはありません。

## 10. 予想される利益について

今回の臨床研究で行われる治療は今まで行われておらず、実際の患者さんで有効であることは証明されていません。したがって、今回の臨床研究に参加することによって、あなたが直接的に利益を受けることはないかもしれません。しかし、私たちは、細胞を用いた研究や動物を用いた研究で、実際の患者さんに投与できる安全性を有し、肝細胞の再生ができるのではないかと推測するデータを得ていますので、肝硬変の状態が軽減する可能性があります。もし、今回の臨床研究で、この治療法の安全性が確認でき、有効性がありそうであれば、より多くの肝硬変の患者さんで、有効性を証明する臨床研究を進めていきたいと考えています。

また、本臨床研究に参加された場合に、研究協力費等の金銭などが支払われることはありません。

## 11. 予想される危険性・不利益について

この臨床研究に参加しなかった場合も、最善の治療を尽くしますので、不利益を被ることはありません。また、途中で研究参加の同意を撤回した場合もいかなる不利益も被ることはありません。

我々は、今回の治療法が患者さんに実施するのに十分な安全性を有していると推測して実施しますが、「危険性について」で記載しているような有害な反応が起こる可能性があります。

## 12. 本臨床研究参加にともなう費用について

今回の臨床研究に必要な費用に関しては、AMEDからの研究費および消化器内科の運営費交付金で賄われ、臨床研究に参加される方には金銭的負担はありません。

## 13. この臨床研究による健康被害が発生した際の処置と補償について

今回の臨床研究実施中や終了後は、担当医はあなたを定期的に診察し、有害な反応が生じていないか慎重に観察します。もし、あなたが体の異常に気づいた場合は、担当医にすぐにご連絡ください。丸の内大学医学部附属病院において担当医が適切な診察と治療を行います。

研究責任医師は、健康被害が発生した場合に備え、臨床研究保険に加入します。この臨床研究が原因で起こった健康被害に対しては、本臨床研究終了後であっても、この保険でカバーされることがあります。また、医療行為に起因（例えば、麻酔薬の投与量問題があった場合など）して発生する医師賠償責任保険への加入に加えて、本臨床研究の計画上の問題等など（例えば、臨床研究の計画自体に問題があった場合など）が原因であなたに身体障害が発生した場合、あなたに対して十分な賠償（賠償金や医療費の支払いなど）が行えるよう、この臨床研究では賠償保険にも加入をしています。

1) 補償の内容：臨床研究が原因で、治療を必要とする健康被害が発生した場合は、その治療にかかった医療費※1や医療手当※2が、保険会社の補償制度に基づき、支払われます。

※1 医療費：本補償制度に基づきお支払いする医療費とは、健康保険などからの給付を除くあなたの自己負担に相当する費用です。ただし、差額ベッド代は、空きベッドがないなど特別の場合を除いて、お支払いできません。

※2 医療手当：臨床研究に起因した健康被害が発生して、その治療に入院を必要とするような場合に、交通費や入院に必要な諸雑費など治療以外に要した経費として、お支払いする手当です。金額は、加入する保険の定める給付額により、

入院日数（やむを得ず通院している場合には通院日数）に応じて、月額（定額）で算出します。

<参考>医療手当の給付額は以下の通りです。

①通院の場合

ア) 1ヶ月のうち3日以上通院の場合：36,300 円（月額）

イ) 1ヶ月のうち3 日未満通院の場合：34,300 円（月額）

②入院の場合

ア) 1ヶ月のうち8日以上入院の場合：36,300 円（月額）

イ) 1ヶ月のうち8日未満入院の場合：34,300 円（月額）

③入院と通院がある場合：36,300 円（月額）

※上記いずれも事故発見日より最大支払月数12ヶ月

2) 補償の原則

- ① あなたがこの臨床研究に参加し、治療を必要とする副作用や後遺症などの健康被害が発生した場合は、当院が補償を行います。
- ② 補償を受けることができるのは、臨床研究に起因した本説明文書や試験製品概要書に記載されていない未知の副作用による健康被害に限られます。
- ③ 医師または当院に過失があり、賠償責任が判明した場合には、損害賠償請求訴訟を起こすことができます。本補償制度は、患者さんの損害賠償請求権の行使を妨げるものではありません。ただし、賠償と補償を同時に受けることはできません。どちらか一方に限られます。

3) 補償が受けられないもしくは制限される健康被害

- ① たとえば、通院途上の交通事故によるケガや入院中の給食による食中毒などの健康被害は、臨床研究自体に直接関係しないものです。これらの原因による健康被害については、補償を受けられません。
- ② 臨床研究以外の原因が明確に説明できる場合や細胞投与の使用と健康被害発生との間で時間的につじつまが合わない場合など、臨床研究との因果関係が

否定される健康被害については、補償を受けられません。

- ③ 細胞投与が効かなかったという効能不発揮（元の病気が治らないなど）の申し出については、補償の対象とはなりません。
- ④ 健康被害について偽りの申告をした場合など、患者さんに故意または過失がある場合には、補償が受けられない、もしくは補償金が減額されることがあります。

#### 4) 補償が受けられるかどうかの判定

- ① 研究責任医師の意見を参考に、当院の医療安全管部が組織するアクシデント対応会議が判定し、保険会社と協議します。関係を否定する責任は臨床研究を実施している研究責任医師にあります。
- ② 上記の判定に不服がある場合には、あなたまたはご家族等の同意を得た上で、日本再生医療学会が設立する中立的な第三者に判定委員をお願いすることがあります。
- ③ この判定委員会の判定に不服がある場合は、通常の民事訴訟法等、民事責任ルールによって解決します。

#### 5) 補償の申し出について

- ① 副作用など、健康被害があったと思われる場合には、担当医師や臨床研究相談窓口に申し出てください。あなたが補償を受けられると考えられる健康被害の場合には、研究責任医師や臨床研究相談窓口があなたまたはご家族等とご相談の上、保険会社への連絡や手続きを行います。
- ② 医療費等をお支払いする場合には、あなたの銀行口座をお尋ねしたり、健康保険証など必要書類を提出していただくことがありますので、ご了承ください。あなたが病院に医療費等を支払った場合には、病院側から受け取った領収書も必要になりますので大切に保管しておいてください。
- ③ 医療費等の振込みには、ある程度の時間がかかります。あらかじめ、ご承知おきください。その他、補償に関してご質問などがありましたら、担当医師

や臨床研究相談窓口にご遠慮なくお申し出ください。

#### 14. 個人情報保護について

個人情報の保護については、患者さんの個人情報に関する丸の内大学医学部附属病院の基本方針に基づいて行われます（院内に掲示されています。また、入院時に渡される資料にも入っています）。

この臨床研究が適正に行われているかどうかを確認するために、許可された丸の内大学医学部附属病院の職員や外部の専門家、丸の内大学医学部附属病院認定臨床研究審査委員会委員、厚生労働省などの国内外の規制当局などの関係者、モニター、その他臨床研究に関与する者が、あなたの診療に関する記録を閲覧することがあります。このような場合でも、これらの関係者には守秘義務が課せられますので、あなたの個人情報やプライバシーは守られます。最後のページにある同意文書に署名または記名捺印していただいたことにより、この閲覧についてご了解いただいたこととなります。

また、この臨床研究で得られた結果が、学会や医学雑誌等に発表されることがあります。このような場合でも、あなたの個人情報やプライバシーに関するものが公表されることは一切ありません。

カルテなどの医療情報の開示を希望される場合には、説明文書の最後に記載されている、個人情報開示窓口までご相談願います。知財等に関連した箇所はマスクする可能性があります。開示を受けることができます。

#### 15. 本臨床研究に関する新たな情報が得られた場合について

臨床研究参加の継続について、あなたの意思に影響を与える可能性のある、新たな情報が得られた場合には、速やかにあなたにお伝えします。そして、本療法以外の治療法の有無およびその治療法に関して予測される重要な利益・危険性についても、情報が得られた場合は速やかにお伝えいたします。この場合、この臨床研究への参加を取りやめることも自由ですので、再度参加の継続、あるいは中止の意思を確認させていただきます。

## 16. 本臨床研究への参加の同意について

本臨床研究に参加するかどうかは、あなたご自身の自由な意思でお決め下さい。もしあなたが本臨床研究への参加に同意されなくても、最適と考えられる治療を実施し、病院と担当医はあなたの治療に最善を尽くします。したがって、本臨床研究への参加に同意されなくても、あなたが何かの不利益を被ることは無いことを保証いたします。

## 17. 同意の撤回について

臨床研究に参加することに同意された後、もしくは臨床研究が始まった後でも、いつでも同意を取り下げ、あなたの臨床研究を中止することができます。同意を取り下げる場合には、担当医、担当臨床研究コーディネーターもしくは研究責任医師へ、本説明書に添付されている同意撤回文書を提出してください。もし、本臨床研究への参加に同意されなくても、あるいはいったんなされた同意を取り下げられても、最適の治療を実施し、何らかの不利益を受けることはありません。ただし、臨床研究の進行によっては、得られたデータが他の参加者のデータと組み合わせられたことにより、特定のデータを削除できない状態になっていることがあり、このような場合には解析に用いることがあります。

## 18. あなたの臨床研究の中止について

以下のようなことがあれば臨床研究を中止いたします。

1. あなたが臨床研究への参加の同意を撤回し、中止を希望された場合
2. 副作用の発現などにより担当医や特定認定再生医療等審査委員会が臨床研究全体を中止すべきであると判断した場合
3. 細胞培養時における細胞の発育不良の場合、培養時に微生物が混入していることが確認された場合など、培養された細胞の状態がこの臨床研究を行うのに適当でないとされたとき（投与の直前に判明する場合があります）。その場合には状況を説明し、再度培養し直して臨床研究を再開する意思

があるかどうかを確認します。

#### 4. その他、担当医が臨床研究を中止すべきであると判断したとき

### 19. 安全性確認のための検体保存について

この臨床研究に用いた細胞の安全性確認のために、培養した細胞の一部を少なくとも30年間保存させていただきます。これは、将来あなたに細胞移植部位の感染症、腫瘍発生等何か健康上の傷害が発生した場合、それが本臨床研究に起因するものかどうかを検証し、もし臨床研究と関連があると考えられた場合には、その原因と対処法を検討するために使用します。それ以外の目的で使用されることはありません。

### 20. 記録の閲覧について

あなたの希望により、他の患者さんの個人情報や知的財産権保護などに抵触しない範囲で、この臨床研究の計画や方法についての資料を見ることができます。希望される場合は、担当医または相談窓口にご相談ください。

### 21. 知的財産権について

この臨床研究の成果から特許など知的財産権が生じた場合には、その知的財産権は丸の内大学に帰属します。臨床研究に参加いただいたあなた自身の特許などの知的財産権が生じることはありません。

### 22. 利益相反及び利害関係について

この臨床研究に関連して、責任医師は、特定の企業や財団などの団体との間に利害関係はありません。本臨床研究で用いるMU-CORD及び自己骨髄由来間葉系細胞の分化方法について、研究責任医師等は丸の内大学より特許出願をおこなっていますが、この出願内容について関連のある企業は現時点ではありません。詳細についてお知りになりたい場合は、責任医師、担当医、相談窓口までご連絡ください。

## 23. この臨床研究の資金源について

この臨床研究は、日本臨床研究開発機構（AMED）研究費（代表者：加藤邦雄、課題名：新規調製間葉系細胞を用いた肝硬変への臨床応用）と消化器内科学大学運営費を用いて進められております。

## 24. 臨床研究の開示

この臨床研究の概要は以下のホームページに登録しており、いつでも自由にご覧になることができます。また、臨床研究終了後には結果の概要も掲載されます。

jRCT (Japan Registry of Clinical Trial) 臨床研究実施計画・研究概要公開システム

<https://jrct.niph.go.jp/>

## 25. 連絡先・相談窓口について

この臨床研究の施行中、臨床研究に関する質問は下記の研究責任医師がお受けいたします。

研究責任医師 加藤 邦雄 丸の内大学医学部附属病院 消化器内科 教授

〒100-9999

東京都臨海区黒銀4-6-1

電話番号 (03)1234-9999 (Ext.5 2472)

また、当院ではさらに情報がほしいとお考えの場合や本臨床研究に関する相談、苦情、あるいは個人情報に関する相談、苦情がある場合、あなたが相談できる別の窓口を設置しております。

### 本臨床研究に関する相談

丸の内大学医学部附属病院臨床試験センター 担当臨床研究コーディネーター

〒100-9999 東京都臨海区黒銀4-6-1

電話：(03)1334-5678（ダイヤルイン） 平日9時から17時

### 苦情の窓口

丸の内大学医学部附属病院・病院課・患者相談窓口

〒100-9999 東京都臨海区黒銀4-6-1

電話番号 (03)1224-5678（ダイヤルイン）

個人情報の開示に関しては以下が窓口です。開示請求時には丸の内大学の規程により、手数料が発生いたします。

丸の内大学医学部附属病院・病院課・患者相談窓口

〒100-9999 東京都臨海区黒銀4-6-1

電話番号 (03)1224-5678（ダイヤルイン）

以上の説明でも十分に理解できない点がある場合には、何なりと担当医にお尋ねください。

上記の内容を十分に納得した上でご同意をいただける場合は、同意書に署名または記名捺印をお願いいたします。

## 同意書

丸の内大学医学部附属病院長 殿

臨床研究課題名：肝硬変に対する間葉系細胞（自己骨髄由来、臍帯由来）移植療法 第Ⅰ相試験

私は、この臨床研究に関して担当医から上記の記載に基づき、以下の内容の説明を受けました。（□内にチェックをお願いします。）

- 臨床研究について
- 肝硬変について
- 肝硬変の治療について
- 再生医療と間葉系細胞について
- 今回の臨床研究について
- 今回の臨床研究の進め方について
- この臨床研究以外の治療法について
- 本臨床研究終了後の治療について
- 予想される利益について
- 予想される不利益について
- 本臨床研究参加にともなう費用について
- この臨床研究による健康被害が発生した際の処置と補償について
- 個人情報保護について
- 本臨床研究に関する新たな情報が得られた場合について
- 本臨床研究への参加の同意について
- 同意の撤回の権利について
- あなたの臨床研究の中止について
- 安全確認のための検体保存について
- 記録の閲覧について
- 知的財産権について
- 利益相反及び利害関係について
- この臨床研究の資金源について
- 臨床研究の開示
- 連絡先・相談窓口について

前記のことについて十分理解したうえで、自由意思で本臨床研究への参加に同

意します。

ゲノム解析の実施について（同意されなくても臨床試験に参加できます）：

- 同意します
- 同意しません

ゲノム解析で見つかった遺伝子異常の結果について：

- 説明して欲しい
- 説明して欲しくない

試験参加登録後の肝生検実施について

- 同意します
- 同意しません

患者氏名： \_\_\_\_\_

患者住所： \_\_\_\_\_

同意日： 令和 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

説明医師： \_\_\_\_\_

説明日： 令和 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

補助説明者： \_\_\_\_\_

説明日： 令和 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

## 同意撤回文書

臨床研究課題名：肝硬変に対する間葉系細胞（自己骨髄由来、臍帯由来）移植  
療法 第Ⅰ相試験

上記臨床研究への参加の同意を撤回し、臨床研究の中止を希望します。

令和 年 月 日

氏名(自署)

中止請求書宛先

〒100-9999 東京都臨海区黒銀4-6-1  
丸の内大学医学部附属病院 消化器内科 教授 加藤 邦雄  
板東 太郎  
電話 (03) 1234-9999 (Ext.75472)

本撤回文書に記名のうえ、上記宛てに郵送するか、担当医にお渡しください。