

検査項目：HIV、HBV、HCV、HTLV-I、パルボウイルスB19、梅毒トレポネーマ  
検査時期：スクリーニング時

8) 妊娠検査

検査項目：血清HCG

(妊娠可能な女性提供者に対して実施する。閉経後1年を経過した提供者及び子宮全摘等外科的処置により妊娠不能である事が明らかな提供者に対しては実施しない)

検査時期：同意取得から登録までの間

9) 有害事象

記録項目：有害事象名、発現日(年/月/日)、重篤度、重篤判定理由、継続の判断、因果関係、程度(Grade)、処置の有無、処置内容、転帰/転帰確認日(年/月/日)、コメント

10) 併用薬

同意取得以後の全研究期間にわたって併用薬を症例報告書に記載する。

記録項目：併用薬名、投与経路、投与量、投与期間、併用理由

11) 併用治療

同意取得以後の全研究期間にわたって併用治療を症例報告書に記載する。

記録項目：投与併用療法名、実施期間、実施理由

#### 10.1.4. 試験物に関する項目

1) 脂肪組織採取

記録項目：手術日、手術開始・終了時刻、採取部位、採取脂肪組織量(mL)、完遂・不完遂、不完遂の理由

記録時期：初回採取、再採取日

### 11. 有害事象

#### 11.1. 有害事象の定義

「有害事象」とは、被験者については本治療を受けた時以後、提供者については脂肪組織採取を受けた時以降に起きる、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候(一般

臨床検査値の異常変動を含む)、症状、又は病気のことであり、本試験に関する処置との因果関係の有無は問わない。

## 11.2. 臨床検査値の有害事象の判定

各臨床検査値の異常変動の判定は、「前観察」における各臨床検査値と比較し、検査値に異常変動が認められ、「有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳JCOG版 (NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE v4.0) の日本語訳)」においてGrade 2 以上に該当する場合は有害事象として取り扱う。なお、脂質検査項目については、有害事象として取り扱わないこととする。

## 11.3. 複数の臨床検査異常値の判定

関連した複数の臨床検査値を統合し、症状・所見として有害事象と判定することが妥当である場合には、症状・所見として有害事象を取り上げる。

## 11.4. 自覚症状及び他覚所見の有害事象の判定

自覚症状及び他覚所見については、医師により医学的に臨床的意義があると判断されたすべての事象を有害事象として取り扱う。

## 11.5. 有害事象の評価

### 1) 有害事象名

有害事象の名称は、誘因となる疾患名が特定される場合には、個々の症状ではなく、その診断名を記載する。

### 2) 重篤度

重篤度は、非重篤・重篤のいずれかで評価する。重篤の場合は、以下の①～⑥のいずれかに該当するものとする。ただし、原疾患の悪化あるいは新たな疾患による場合、検査や来院スケジュールの都合及び社会的な理由による入院・入院期間の延長などは重篤な有害事象として取り扱わない。

- ① 死亡
- ② 死亡につながる恐れのあるもの
- ③ 治療のために入院または入院期間の延長が必要とされるもの
- ④ 障害
- ⑤ 障害につながるおそれのあるもの
- ⑥ ①～⑤に準じて重篤なもの
- ⑦ 後世代における先天性の疾病又は異常

3) 重症度

有害事象の重症度評価には、「有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE v4.0) の日本語訳)」を用いる。

4) 因果関係

有害事象の因果関係は以下の①～④より該当するものを選択する。

①関連あり	時間的に相関関係があり、当該試験治療との因果関係を疑う余地がない場合
②おそらく関連あり	時間的に相関関係があり、原疾患、合併症、併用薬、処置等の要因がほぼ否定され、当該試験治療との因果関係を疑うことが合理的な場合
③関連あるかもしれない	時間的に相関関係があり、原疾患、合併症、併用薬、処置等の要因も考えられるが、当該試験治療との因果関係を否定できない場合
④関連無し	合理的な可能性がなく、原疾患の悪化など他に原因があると判断でき、当該試験治療に起因するものでないと明確に判断できた場合

5) 継続の判断

有害事象発現後の研究継続の判断について、該当するものを記載する。

- ① 継続
- ② 中止
- ③ 中断

6) 有害事象の転帰

有害事象の転帰は、以下の分類より 1 つ選択する。

- ① 回復
- ② 軽快
- ③ 回復したが後遺症あり
- ④ 未回復
- ⑤ 死亡
- ⑥ 不明

12. 被験者及び提供者の安全性の確保

## 12.1. 基本的事項

被験者及び提供者の安全性を確保するために、研究責任者及び研究分担者は、以下の基本的事項を遵守する。

- 1) 研究責任者及び研究分担者は、被験者及び提供者の選択基準及び除外基準を遵守する。
- 2) 研究責任者及び研究分担者は、被験者及び提供者に対し、本臨床研究の実施者以外の医師の治療を受ける場合には、本臨床研究に参加していること及び本臨床研究の内容を当該医師に通知する旨を説明する。また、研究責任者又は研究分担者は、必要時には当該医師に臨床研究に関する情報を提供する。
- 3) 研究責任者及び研究分担者は、本臨床研究終了後も出来る限り長期にわたって被験者の診察を行う。
- 4) 研究責任者及び研究分担者は、被験者及び提供者に対し、健康状態の異常を感じた場合には直ちに研究責任者又は研究分担者に連絡するよう指導する。
- 5) 研究責任者及び研究分担者は、被験者又は提供者に有害事象が生じ、治療が必要であると認めるときは、その旨を当該被験者又は提供者に伝え、適切な医療を提供する。

## 12.2. 有害事象発現時の対応

有害事象の発現に際しては、研究責任者は、適切な救急処置を施し、被験者及び提供者の安全の確保に留意し、必要に応じて専門医師による診断を受けることにより原因究明に努める。被験者及び提供者の臨床研究参加中及びその後を通じて、臨床問題となる臨床研究に関連した重大な有害事象に対して十分な医療措置を講じる。

研究責任者は、症例報告書に有害事象名など必要事項を記載する。また、発生した有害事象、特に本臨床研究との因果関係が否定できない事象については、可能な限り追跡調査を行う。

重篤な有害事象が認められた場合は大阪大学医学部附属病院「ヒト幹細胞を用いる臨床研究における有害事象への対応に関する手順書」（以下「有害事象手順書」と記す。）に従い病院長に報告し、当該臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などの審議を受け、必要と認めた場合は臨床研究を中止する。

病院長は、重大な事態が発生した場合には、それに対する対応の状況と結果を公表し、厚生労働大臣に逐次報告する。

## 12.3. 被験者に予想される有害事象とその対応

本治療法は、脂肪組織由来多系統前駆細胞移植を行うことから下記 1) の、経皮経門脈的投与のために腹部超音波下にて穿刺することから下記 2) の有害事象が予想される。さらに、免疫抑制剤としてタクロリムスを使用する事から、タクロリムス投与により生じうる重大

な副作用を 3)に記載した。

1) 予想される全身性の有害事象とその対処

(1) 感染症（頻度不明）

必要に応じて抗生剤の投与及び一般的な対処を行う。

(2) 血栓症（頻度不明）

薬物治療を行い、必要に応じて関連診療科と連携する。

(3) アナフィラキシー、拒絶反応、肝機能障害、過敏症（いずれも頻度不明）

必要に応じて薬物治療を行う。

2) 予想される局所の有害事象とその対処

(1) 感染（頻度不明）

必要に応じて抗生剤の投与及び一般的な対処を行う。

(2) 炎症（頻度不明）

必要に応じて消炎・鎮痛剤の投与などを行う。

(3) 出血（頻度不明）

止血・輸血などの処置を行う。

(4) 疼痛、しびれ、潰瘍（いずれも頻度不明）

必要に応じて薬物治療及び一般的な対処を行う。

(5) 肝臓内の血栓症（頻度不明）

太い血管が閉塞する事は稀と考えられるが、必要に応じて抗血栓療法等を行う。

3) タクロリムス投与により生じうる主な副作用

感染症（15%以上）、腎障害(23.1%)、高血糖（15%以上）、肝機能異常（5%以上）、高尿酸血症（5%以上）、高カリウム血症（5%以上）<sup>14)</sup> 注)

注：タクロリムス水和物顆粒（プログラフ顆粒、アステラス製薬株式会社）医薬品添付文書より抜粋

これらの症状があらわれた場合には、必要に応じて投与中止・減量・休薬等を行うと共に、適切な治療を行う。

#### 12.4. 提供者に予想される有害事象とその対応

提供者に予期される有害事象と、その対処を以下に示す。

1) 予想される全身性の有害事象とその対処

- (1) 感染症（頻度不明）  
必要に応じて抗生剤の投与及び一般的な対処を行う。
  - (2) 脂肪採取に伴う脂肪塞栓（頻度不明）  
必要に応じて薬物治療及び一般的な対処を行う。
- 2) 予想される局所の有害事象とその対処
- (1) 感染（頻度不明）  
必要に応じて抗生剤の投与及び一般的な対処を行う。
  - (2) 脂肪採取に伴う臓器損傷（頻度不明）  
脂肪採取には十分な経験の蓄積があり、必要に応じて対処を行う。
  - (3) 出血、皮下血腫（頻度不明）  
必要に応じて薬物治療及び一般的な対処を行う。
  - (4) 疼痛（頻度不明）  
必要に応じて鎮痛剤の投与を行う。

### 13. 被験者毎の臨床研究中止の基準及び手順

#### 13.1. 被験者毎の中止基準

研究責任者又は研究分担者は、以下の場合には、当該被験者の研究を中止・中断する。

- 1) 被験者が同意を撤回した場合
- 2) 提供者が同意を撤回した場合
- 3) 提供者の脂肪組織採取および試験物の製造を2回実施しても規格（7.2.2 項）を満たす試験物が得られなかった場合
- 4) 3)の他、研究実施計画書を遵守した試験治療が不可能となった場合
- 5) 有害事象の発現を認め、研究責任者又は研究分担者が当該被験者についての研究の継続を困難と判断した場合
- 6) 登録後、被験者又は提供者が適格規準を満たしていなかったことが判明した場合
- 7) 「14.2.1. 臨床研究全体の中断・中止基準」により研究全体が中止又は中断された場合
- 8) その他、研究責任者又は研究分担者が、研究の中止を適切と判断した場合
- 9) 被験者の体調の変化などにより一時的に臨床研究の継続が不可能であると判断した場合、当該被験者の臨床研究を中断し、回復を待って、可能であれば再開する。

#### 13.2. 被験者毎の中止の手順

研究責任者が当該被験者の臨床研究の継続が可能かどうかを判断し、不可能な場合は中

止の手続きを行う。

- 1) 研究責任者又は研究分担者は、研究を中止する旨を当該被験者及び提供者に速やかに説明し、適切な医療の提供その他必要な措置を講じる。
- 2) 症例報告書に中止の理由及び中止年月日を記載する。

## **14. 臨床研究実施計画書の遵守、逸脱又は変更**

### **14.1. 臨床研究実施計画書の遵守**

本臨床研究は、被験者又は提供者の緊急の危険を回避するためのものである等医療上やむを得ない場合を除き、本実施計画書を遵守して実施する。

### **14.2. 実施計画書からの逸脱又は変更**

研究責任者又は研究分担者は、被験者又は提供者の緊急の危険を回避するためのものである等医療上やむを得ない事情があれば、本実施計画書からの逸脱を行うことができる。その際には、研究責任者は、内容及び理由を、可能な限り早急に病院長を経てヒト幹細胞臨床研究審査委員会に報告する。また、研究責任者又は研究分担者は、本実施計画書から逸脱した場合は理由のいかんによらずすべてこれを記録する。

また、本実施計画書の変更・改訂が適切な場合には、その案を、病院長を経てヒト幹細胞臨床研究審査委員会に提出してその承認を得る。変更に際しては変更することの倫理的、科学的、及び医学的妥当性について十分検討する。

## **15. 臨床研究の終了又は中止及び中断**

### **15.1. 臨床研究の終了**

#### **14.1.1. 臨床研究の終了の定義**

目標症例の登録が予定期間内に終了した場合、登録症例の最終研究期間終了日を研究の終了とする。

#### **14.1.2. 臨床研究終了時の手順**

臨床研究を終了した場合、研究責任者は速やかに病院長に終了の報告を行い、できる限り速やかに臨床研究総括報告書を病院長に提出する。病院長はさらにヒト幹細胞臨床研究審査委員会、及び厚生労働大臣に報告する。

## 14.2. 臨床研究全体の中断・中止の基準及び手順

### 14.2.1. 臨床研究全体の中断・中止基準

研究責任者は、以下の場合に、臨床研究全体を中止又は中断する。

- 1) 病院長が大阪大学医学部附属病院ヒト幹細胞臨床研究審査委員会の答申を受け、臨床研究を継続すべきでないと決定し、研究責任者に通知した場合、本臨床研究を中止する。
- 2) 重篤な有害事象等の重大な事態が発生した場合、必要に応じて本臨床研究を中断し、「14.2.2. 臨床研究全体の中断・中止の手順」に従う。
- 3) 新たな被験者又は提供者の安全又は本臨床研究の実施に悪影響を及ぼす可能性のある重大な情報を入手した場合、本臨床研究を中断し、「14.2.2. 臨床研究全体の中断・中止の手順」に従う。
- 4) その他の理由により研究責任者が本臨床研究を中止又すべきである、又は継続が不可能であると判断した場合、本臨床研究を中止する。

### 14.2.2. 臨床研究全体の中断・中止の手順

「14.2.1. 臨床研究全体の中断・中止基準」の 1) による中止の場合、研究責任者は新たな被験者及び提供者のエントリーを中止し、実施中の被験者及び提供者の臨床研究を可能な時点で中止する。

2)、3) による中断の場合は、研究責任者は速やかに病院長に報告する。また、必要に応じて実施中の被験者及び提供者の臨床研究を可能な時点で中断し、適切な処置及び原因究明を行う。必要があると判断された場合には、新たな被験者及び提供者のエントリーを中断する。なお、病院長がヒト幹細胞臨床研究審査委員会の答申を受け、継続可能であるとの決定を下した場合は再開することができるが、継続すべきでないと決定を下した場合には、本臨床研究を中止する。

臨床研究の中止の場合はいずれの場合にも、研究責任者は速やかに病院長に中止の報告を行い、できる限り速やかに臨床研究総括報告書を病院長に提出する。病院長はさらにヒト幹細胞臨床研究審査委員会、及び厚生労働大臣に報告する。

## 16. 症例報告書

### 16.1. 症例報告書の作成

- 1) 研究責任者、分担者は当該被験者及び提供者の症例報告書の各分冊を、最終観察終了後または研究中止後速やかに作成する。
- 2) 症例報告書作成者は作成日を記載の上、署名捺印を行う。
- 3) 研究協力者が症例報告書の作成補助を行う場合には、責任者又は分担者の監督のもと



と、医学的判断を伴わない範囲での原資料からの転記に留める。

- 4) 症例報告書のデータは、原資料と矛盾や不整合がないよう確認の上、記載する。

## 16.2. 症例報告書の確認

- 1) 研究責任者は、データセンターに提出する前の症例報告書最終確認日を症例報告書確認日欄に記載し、署名捺印を行う。
- 2) 研究責任者は、分担者又は協力者が症例報告書を作成した場合には、症例報告書をデータセンターに提出する前に、その記載内容及び変更・修正についても点検し、問題がないことを確認した上で署名捺印を行う。
- 3) 研究責任者は、データセンターに提出する症例報告書の記載内容が正確かつ完全で読みやすく、提出時期が適切であること、及び被験者・提供者の識別に被験者・提供者識別コード及び登録番号を用いていることを確認する。
- 4) 研究責任者は、DCF を介して行う変更・修正について、問題がないことを確認した上で DCF 最終確認日を DCF 確認日欄に記載し署名捺印を行う。

## 16.3. 症例報告書の提出

- 1) 研究責任者、分担者は作成した各分冊の症例報告書を、速やかにモニターへ提出する。
- 2) モニターは SDV 終了後、症例報告書または DCF をデータセンターへ提出する。
- 3) データセンターに提出する際、写し 1 部を研究責任者は保管する。

## 17. 統計解析

有効性および安全性のデータの解析に使用する統計手法の概要を以下に示す。詳細は統計解析計画書に記述する。

### 17.1. 被験者及び提供者に関する情報

本研究における解析対象集団を以下の通り定義する。

#### 17.1.1. 安全性の解析対象集団

安全性の解析対象集団は、脂肪組織由来多系統前駆細胞移植術を受けた被験者及び提供者からなる集団と定義する。

#### 17.1.2. 有効性の解析対象集団

有効性の解析は、重要な逸脱のない全ての投与例に対して行う。重要な逸脱例には、登録例のうち、不適格例、登録後逸脱例のうち評価可能なデータが全くない被験者及び提供者が含まれる。

## 17.2. 目標登録被験者数の設定根拠

本研究の主要評価項目は、プロトコル治療の安全性を評価することであり、その有効性については副次評価項目としている。したがって、本研究では、プロトコル治療の有効性についての推定精度又は効果の有無の仮説に対する統計的検定に基づく定型的な例数設計の方法論で目標症例数を規定しなかった。

また、本研究のように複数の仮説の探索を含意する早期の臨床研究に関しては、プロトコル治療の安全性及び有効性に及ぼす影響要因（患者基礎情報に関する要因、疾患要因、治療に関する要因等）を整理・把握し、臨床研究シミュレーション (Clinical Study Simulation) に基づいて、本研究で獲得される結果を予測し、後続の臨床研究への橋渡しの可能性に関して議論することは有効な一つの方策である。ただし、本研究でのプロトコル治療のヒトでの成績は存在しないため、後続の臨床研究への橋渡しのための Clinical Study Simulation を実施するのは困難である。したがって、本研究では、症例集積可能性の視点から設定された目標症例数の4例（「8.5. 目標登録被験者数の集積可能性」参照）の適切性を、安全性の観点から吟味した。その結果を以下に示す。

任意の一つの有害事象がプロトコル治療中もしくは観察期間中に1症例につき1回発現し、その発現割合の真値を $\pi$ と仮定したとき、4例のうち少なくとも1例以上に当該有害事象を観測する場合の確率 $p$ は、以下の表3で示される。

表3 少なくとも1症例以上に有害事象を観測する確率

	発現割合の真値 $\pi$				
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
観測確率 $p$	0.34	0.59	0.76	0.87	0.94

任意の一つの有害事象の発現が稀にしか起こらない場合には、今回の目標症例数は有害事象を観測するのに十分な症例数とは言い難い（例えば、表3に示されるように、発現割合のパラメータの値が0.3以下であれば、少なくとも1例以上に有害事象を観測する確率は80%を下回る）。一方で、任意の一つの有害事象の発現が比較的起こりやすい場合には、今回の各疾患の目標症例数は十分な症例数といえそうである（例えば、表3に示されるように、発現割合の真値 $\pi$ が0.4以上であれば、少なくとも1症例以上有害事象を観測する確率は80%を上回る）。

上記記載のように4症例では、発現割合の低い有害事象についての評価は困難であるが、発現割合の高い有害事象については本試験治療において観測される確率が高いと考えられる。

本研究は希少疾患を対象としており、症例集積が困難であるが、高い確率で生じる有害事象においては、その有害事象の内容により本試験治療の安全性についての評価が可能と

考えられる。

### 17.3. 安全性の解析

本研究における安全性の評価項目は以下の通りである。

#### 17.3.1. 有害事象

- 1) 有害事象名、重篤度、程度、発現期間、転帰、有害事象に対する処置の有無等の要約
- 2) 重篤な有害事象の発現割合
- 3) 重症度別有害事象の発現割合
- 4) 本臨床研究との因果関係を否定されない有害事象の発現割合
- 5) 本臨床研究により中止に至った有害事象の発現割合

#### 17.3.2. 臨床検査

臨床検査データは、臨床検査のカテゴリーごとに要約する。各臨床検査項目のベースラインおよび各時点での測定値、およびベースラインからの変化の記述統計量を算出する。ベースライン値は、前観察にて測定された最新値とする。

臨床検査値が、基準値を外れる被験者及び提供者の一覧を作成する。また、顕著な異常値が認められた被験者及び提供者の一覧も作成する。

#### 17.3.3. 十二誘導心電図

頻度表を用い、臨床的異常所見の見られる被験者数および割合（％）を要約する。

#### 17.3.4. バイタルサイン

記述統計量を用い、設定された時点ごとに、体温、拡張期血圧、収縮期血圧、脈拍の測定値およびベースラインからの変化量を要約する。

#### 17.3.5. 併用する免疫抑制剤に関する安全性の評価（副次評価項目）

安全性に関する副次評価項目として、免疫抑制剤の投与量と、腎機能、血糖値、感染症の罹患との相関を調べる。

### 17.4. 有効性の解析

本研究における有効性の評価項目は以下の通りである。

#### 17.4.1. 有効性に関する副次評価項目

- 1) LDL-Cの減少、血清脂質（T-cho、HDL-C、TG、Lp(a)）の経時的変化

- (1) LDL-C (実測値)、LDL-C (Friedewald式による計算値) の移植術後8週、16週における減少率  
移植術前の4回のLDL-C (実測値) の検査結果を平均したものを前値とし、移植術後8週と16週 (研究終了時) のLDL-C (実測値) と前値との比較を行う。  
LDL-C (Friedewald式による計算値) についても同様に解析を行う。
- (2) LDL-C (実測値)、LDL-C (Friedewald式による計算値)、T-cho、HDL-C、TG、Lp(a) の経時的变化  
1)に定める前値から移植術後16週までのLDL-C実測値を経時的に観察し、試験治療によるLDL-C実測値の減少効果を評価する。  
その他の脂質関連検査値 (LDL-C (Friedewald式による計算値)、T-cho、HDL-C、TG、Lp(a)) についても同様に解析を行う。
- (3) LDL-C (実測値)、LDL-C (Friedewald式による計算値) の再上昇までの期間と投与細胞数との関連性  
移植術後2週から、各週ごとに前後3週のLDL-C (実測値) の平均値を算出し、その経時的变化を追跡する。その上で、LDL-C (実測値) の3週平均値が前値より2週連続で低下した症例について、3週連続でLDL-C (実測値) の3週平均値が最低値よりも上昇した場合にLDL-C (実測値) の再上昇と定義する。  
投与からLDL-C (実測値) 再上昇までの期間を評価する。  
また再上昇した症例について、  
LDL-C (実測値) の再上昇までの期間と、投与細胞数との関連性  
(投与細胞数の多少が、LDL-C (実測値) の減少率に影響するかどうか) を調べる。  
LDL-C (実測値) の代わりに、LDL-C (Friedewald式による計算値) を用いた解析も同様に行う。
- (4) LDL-C (実測値)、LDL-C (Friedewald式による計算値) の移植術後8週、16週における減少率と投与細胞数との関連性  
① 投与細胞数と、移植術後8週におけるLDL-C (実測値) の減少率  
② 投与細胞数と、移植術後16週におけるLDL-C (実測値) の減少率  
について、関連性 (投与細胞数の多少が、LDL-C (実測値) の減少に影響するかどうか) を調べる。  
また、LDL-C (実測値) の代わりに、LDL-C (Friedewald式による計算値) を用いた解析も同様に行う。

2) LDLアフェレーシスの離脱可能性

LDLアフェレーシス実施前のLDL-C（実測値）が50mg/dL以下となっていたためLDLアフェレーシスを中止した症例があれば、その症例数及びそれぞれの症例における中止回数について評価を行う。

3) 脂肪組織採取量・得られた総細胞数と提供者の背景（年齢・性別・体重）との関連性

- ① 脂肪組織の採取量と、提供者の背景（年齢、性別、体重）との相関を調べる。
- ② 最終的に得られた総細胞数と、提供者の背景（年齢、性別、体重）との相関を調べる。

#### 17.4.2. 中間解析

中間解析は予定されていない。

### 18. 臨床研究の品質管理

研究責任者、研究分担者及び研究協力者は、本実施計画書を遵守して研究を行う。また、研究責任者、研究分担者及び研究協力者は、臨床研究の実施に関わるそれぞれの手順書に従って研究を行う。

#### 18.1. モニタリング

モニターは、被験者及び提供者の人権、安全性及び福祉が保護されていること、臨床研究が最新の実施計画書、及び「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」を遵守して実施されていること、研究責任者又は研究分担者から報告されたデータなどが正確かつ完全であることを、原資料などの臨床研究関連記録に照らして確認するために「未来医療・ヒト幹細胞臨床研究モニタリング手順書」に従ってモニタリングを実施する。なお、モニタリングは、臨床研究開始前、実施中及び終了時に研究責任者、研究分担者、臨床研究実施部門、未来医療センター等を訪問して行う。

#### 18.2. データ管理

データの品質管理は、「データマネジメントに関する標準業務手順書」に従って行う。

### 19. 臨床研究の倫理的実施

本臨床研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」及び本実施計画書を遵守して実施する。

## 19.1. ヒト幹細胞臨床研究審査委員会

ヒト幹細胞臨床研究審査委員会は、病院長の諮問を受け、臨床研究実施計画書、同意説明文書、症例報告書の様式の記載内容等に基づき、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から臨床研究の実施及び継続について審議を行う。

## 19.2. 臨床研究の進捗報告

本臨床研究の実施期間中少なくとも1年に1回以上、及び終了時には進捗状況をヒト幹細胞臨床研究審査委員会に報告する。

### 19.2.1. 被験者及び提供者の人権

研究責任者及び研究分担者は、被験者及び提供者の人権の保護の観点から被験者及び提供者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力等を十分考慮し、本臨床研究への参加を求めることの適否については慎重に検討する。また、社会的に弱い立場にある者を被験者又は提供者とする場合には、特に慎重な配慮を払う。

### 19.2.2. 個人情報の保護

被験者及び提供者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。また、公表に際しては被験者及び提供者の名前が直接公表されない等、被験者及び提供者の個人情報の保護については十分に配慮する。

なお、被験者及び提供者からの保有個人情報に関する開示等については、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究指針」に従い、「独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律」及び「国立大学法人大阪大学の保有する個人情報の開示、訂正及び利用停止に係る手続きに関する規程」に沿って取り扱う。

## 20. 記録等の保存

病院長は、保存すべき記録等の保存に関して未来医療開発部に委託する。臨床研究に係る文書及び記録等は、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20年間保存する。本実施計画書及び症例報告書は変更・修正があった場合はその履歴を適切に保存する。

## 21. 臨床研究総括報告書の作成

研究責任者は、臨床研究の中止又は終了後、未来医療センターの協力のもと、速やかに臨床研究総括報告書を作成し、研究機関の長に提出する。

## 22. 臨床研究終了後の追跡調査の方法

研究責任者は、安全性の確保の観点から、被験者に定期的な外来受診を促し、外来診療においてできるかぎり3年以上、合併症の有無等、安全性について調査を継続する。

また、提供者に対しても関連する有害事象などが発生した場合には連絡するよう呼びかける。

なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含まれない。

## 23. 臨床研究費用並びに健康被害の補償

### 23.1. 研究の資金源及び利益相反

本臨床研究は、大阪大学医学部附属病院循環器内科が公的資金の援助をうけて実施する。本臨床研究に関しては、特定の企業等の資金提供を受けておらず、利益相反はない。

本臨床研究の細胞培養や入院・治療にかかる費用は、大阪大学医学部循環器内科が負担する。

### 23.2. 健康被害の補償等

補償とは、被験者又は提供者の被った損失を填補することであり、製造品の欠陥、試験計画の不備、インフォームド・コンセントの不備、医療者の過失等に起因する損失に対する賠償とは区別する。

本臨床研究に関しては、保険会社の保険を設定しており、被験者又は提供者に健康被害がおこった場合は、別添の「補償保険契約内容」に従って補償が支払われる。補償保険の対象に該当しない健康被害については、大阪大学医学部附属病院で診療を受けた場合にのみその保険給付金をのぞく自己負担分を大阪大学医学部附属病院が負担する。なお、差額ベッド代や休業補償等については負担しない。

## 24. 臨床研究成果の帰属及び研究結果の公表に関するとり決め

本臨床研究により生じる知的財産権は研究者に帰属するものとする。本臨床研究の結果は、総括報告書としてまとめることとする。また本臨床研究による結果は、研究終了後に必要に応じて論文又は学会発表として公表する。本臨床研究に関し、研究終了前に公表す

る場合はヒト幹細胞臨床研究審査委員会に、その公表先と内容を申請し、承認を受けなければならない。

公表に際しては被験者及び提供者の名前が直接公表されない等、被験者及び提供者の個人情報の保護については十分に配慮する。



## 25. 臨床研究実施体制

### 1) 研究責任者

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	臨床研究において果たす役割
山下 静也	大阪大学大学院医学系研究科 総合地域医療学寄付講座 教授  大阪大学医学部附属病院 循環器内科学 06-6879-3633	臨床研究の総括、被験者及び提供者の同意説明・同意取得、スクリーニング、被験者の登録、提供者の術後観察、被験者の術後観察

### 2) 研究分担者

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	臨床研究において果たす役割
柳 光司	健保連大阪中央病院 循環器内科 部長 06-4795-5505	被験者の術後観察、LDL アフェレーシス
坂田 泰史	大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 教授 06-6879-3633	臨床研究の監督、総括支援
小関 正博	大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 特任研究員 06-6879-3633	被験者及び提供者の同意説明・同意取得、スクリーニング、被験者の登録、提供者の術前・術後観察、ADMPC の単離・培養、被験者の術前・術後観察、経皮経肝門穿刺・細胞移植術
中谷 和弘	大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 医員 06-6879-3633	被験者及び提供者の同意説明・同意取得、スクリーニング、被験者の登録、提供者の術前・術後観察、ADMPC の単離・培養、被験者の術前・術後観察、経皮経肝門穿刺・細胞移植術
江副 幸子	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター	プロジェクトマネジメント 臨床研究計画の立案・アドバイス

	講師 06-6210-8289  大阪大学大学院 医学系研究科 内科系臨床医学専攻 血液・腫瘍内科学	移植医療に関するアドバイス
大須賀 慶悟	大阪大学大学院医学系研究科 放射線統合医学講座 放射線医学 講師 06-6879-3434	被験者の術前・術後観察 経皮経肝門脈穿刺・細胞移植術
富田 興一	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学講座 形成外科学 助教 06-6879-6056	提供者の術前・術後観察 脂肪組織採取
岩谷 博次	大阪大学医学部附属病院 血液浄化部 助教 06-6879-3857	LDL アフェレーシス
川本 弘一	大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座消化器外科学 助教 06-6879-3251	経門脈的細胞移植術 移植医療に関するアドバイス
嵯峨 礼美	大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 技術補佐員 06-6879-3633	ADMPC の単離・培養
早川 堯夫	近畿大学薬学総合研究所 所長・特任教授 06-6730-5880	安全性の検証

### 3) 研究協力者

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	臨床研究において果たす役割
斯波 真理子	国立循環器病センター研究所 病態代謝部 特任部長 06-6833-5012	臨床研究計画の立案・アドバイス
荒井 秀典	京都大学大学院医学研究科 地域医療学研究室 教授 075-751-3861	臨床研究計画の立案・アドバイス
大河原 弘達	大阪大学医学部附属病院	品質管理責任者

	未来医療開発部 未来医療センター 臨床検査技師 06-6210-8289	感染症検査 CPC 担当
蒲 克郎	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター 特任研究員 06-6210-8289	CPC 担当
藤元 若菜	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター 特任研究員 06-6210-8289	CPC 担当
砂山 陽子	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター コーディネーター 06-6210-8289	コーディネート業務
小林 久子	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター コーディネーター 06-6210-8289	コーディネート業務
丸山 秩弘	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター コーディネーター 06-6210-8289	コーディネート業務
渡邊 貴恵	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター モニター 06-6210-8289	モニタリング業務
加藤 奈津弥	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター モニター 06-6210-8289	モニタリング業務
迫田 実香	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター モニター 06-6210-8289	モニタリング業務
川合 祥子	大阪大学医学部附属病院	モニタリング業務

	未来医療開発部 未来医療センター モニター 06-6210-8289	
田邊 倫子	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター モニター 06-6210-8289	モニタリング業務
山地 学	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター 上級オフィサー 06-6210-8289	プロトコル作成支援
花井 達広	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター 特任研究員 06-6210-8289	プロトコル作成支援
孫田 アイリ	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター 特任研究員 06-6210-8289	プロトコル作成支援
幡生 あすか	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター 特任技術職員 06-6210-8289	プロトコル作成支援
五百路 徹也	株式会社ウェルビー 沖縄県浦添市西原 1 丁目 3 番 2 号 棚原ビル 3F 098-988-9008	プロトコル作成支援 統計学的解析

#### 4) 臨床研究実施施設

施設名	部署・所属名、担当者、役職、電話番号	所在地
大阪大学医学部附属病院	循環器内科学 山下 静也 06-6879-3633	大阪府吹田市山田丘 2-15

#### 5) 臨床研究協力施設（アフェレーシス実施施設）