

ヒト幹細胞臨床研究実施計画について

【京都府立医科大学】

- 重症慢性虚血性心不全に対するヒト心臓幹細胞と幹細胞増幅因子 bFGF のハイブリッド自家移植療法の検討 P1

【先端医療振興財団 先端医療センター病院】

- 難治性骨折（偽関節）患者を対象とした自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による骨・血管再生療法に関する第 I・II 相試験 P38

【東邦大学医療センター大森病院】

- 末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験 P76

【国立病院機構 千葉東病院】

- 末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験 P118

【市立函館病院】

- 末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験 P162

【青森県立中央病院】

- 末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験 P204

平成 20 年 7 月 2 日

京都府立医科大学から申請のあったヒト幹細胞
臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

京都府立医科大学から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 重症慢性虚血性心不全に対するヒト心臓幹細胞と幹細胞増幅因子 bFGF のハイブリッド自家移植療法の検討

申請者：京都府立医科大学 学長 山岸 久一

申請日：平成 20 年 12 月 12 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	重症慢性虚血性心不全に対するヒト心臓幹細胞と幹細胞増幅因子 bFGF のハイブリッド自家移植療法の検討
申請年月日	平成20年12月12日
実施施設及び研究責任者	実施施設：京都府立医科大学 研究責任者：松原 弘明
対象疾患	重症慢性虚血性心不全
ヒト幹細胞の種類	ヒト自家（心臓組織由来）心臓幹細胞
実施期間及び対象症例数	登録期間 2年（試験期間は登録開始～最終症例の移植後1年まで）、6症例
治療研究の概要	カテーテルにより、心臓内壁より心筋組織を約15～20mg採取し、心臓幹細胞を分離、培養する。5～8週間後、冠動脈バイパス手術の際、障害心筋組織に心臓幹細胞を直接注入すると共に、線維芽細胞増殖因子（bFGF）を含むブタ皮膚由来ゼラチンシートで注入箇所を被覆する。
その他（外国での状況等）	骨髄又は末梢血から採取した単核球もしくは内皮前駆細胞を経冠動脈的に投与する方法、大腿部骨格筋より分離した骨格筋芽細胞を直接心筋に注入、あるいはシート状にして移植する方法等による臨床研究の報告例がある。ヒト心臓前駆細胞を用いた研究については、マウスモデルによる研究が2007年に報告されているが、臨床研究の報告は今のところない。
新規性について	本研究は幹細胞（心臓組織由来心臓幹細胞）を用いている点、bFGFを含有したシートを用いる点などで新規性を有している。

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

1) 第1回審議

- ①開催日時： 平成21年2月20日（金） 10:00～12:00
（第7回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

平成20年12月12日付けで京都府立医科大学から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：重症慢性虚血性心不全）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

- 切除された患者の心筋を用いた前臨床研究では、300 mgぐらいの心筋を使って 1.4×10^6 とあるが、今回採取するとされる15～20 mgで十分な心臓幹細胞が培養できるのかどうかの基礎的検討が足りないのではないか。
- そもそも15～20 mgは、被験者からの心筋バイオブシー量として適当か？
- カテーテルで心臓からたくさんの生検組織を採って、それを培養することは、リスクが高すぎるように思え、その安全性が本当に担保できるのかが危惧される。
- 自己血清を使った際の幹細胞の品質への影響についてのデータが出ていないのが若干気になります。
- 通常の培養工程では凍結操作を行わないものと理解している。余剰心臓幹細胞を凍結して保存するとされているが、この場合再度培養した後、患者への投与を行うと理解して良いか？もしそうであればその差異の基準等を明らかにして頂きたい。
- 現在まで約100名を超える培養実験を行っており、培養不能ではなく、4週以上培養継続が可能であり、心筋分化を確認されたとあるが、それがどのような疾患の患者から、バックグラウンドがどうか、またこの試験の対象になる患者からも採ってやられているのかどうかなどの、生のデータが必要。
- 基礎検討で、心筋幹細胞が心筋になるという、そのエビデンスがもう少し明確に。
- 心臓幹細胞のブタ実験について、注入した心臓幹細胞が、何%が長期的に心筋細胞に分化したか明らかにして欲しい。筋フィラメントが明らかに認められるのか。心筋細胞への分化は、虚血部でも認められるか。
- bFGFの含有のゼラチンハイドロゲルシート単独の安全性、有効性を検証が不十分ではないか。
- 外用薬bFGFをゼラチンゲルに染みこませ、除放製剤とすることの評価として、添加剤の影響、どれだけの期間除放されるのか、除放のキネティクス、安定性などのデータが不明。
- ゴアテックス ePTFE パッチ II を使用し、心筋に縫合され永久に留置することの、安全性は確保されるのか。さらに、2週間でbFGFが完全に遊離されるこ

とを考えると、生体吸収が可能なゼラチンハイドロゲルシートをフィブリン糊などで貼付する方法などは考えられないのか。

○ in vitro で bFGF を加えると心臓幹細胞の分化率が向上するか。また、心臓幹細胞の増殖作用はあっても、分化作用についての言及が不十分では。

○ 感染性因子の判定が投与後に陽性となった場合の対処を明らかにすること。

○ 出荷時の核型を確認するとしていますが、判定で異常が見出された時の対処は。また、異常が必ずしも培養工程によるものではなく、患者さんが元々異常な核型を持っていた可能性をどのように否定するのか？そして造腫瘍性の結果が陽性と出たときの対処は。

2) 第2回審議

①開催日時：平成21年6月3日(水) 17:30～19:30

(第8回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの確認に対し、京都府立医科大学から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、第2回目の議論を行い、引き続き実施計画の指針への適合性についての審議を行った。

その結果、再度出された疑義・確認事項について、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に持ち回りで審議することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

○ ゼラチンハイドロゲルに関する安全性評価は、非臨床試験としては十分な症例数といえるが、ヒトでの抗原性が気になります。ヒト臨床研究実施に当たって抗原性に基づく有害事象が認められないか十分なモニタリングをすること。

○ 「自家自己心臓幹細胞に関する概要書」にはヒトリコンビナント bFGF はプロメガ社の製品を使用している。研究用試薬と認識されるが、COAの添付をお願いする。また、「bFGF 含有人工心膜付きゼラチンハイドロゲルシートに関する概要書」にはヒトリコンビナント bFGF は科研製薬株式会社の製品を使用しているが、その使い分けの理由。

○ 心筋生検鉗子を用いて採取した心筋組織から培養した細胞については十分な検討がされているが、 4×10^6 以上に達しない場合とする培養中止基準は現実的な値であろうか。中止細胞数の根拠を併せて返答ください。

○ 核型検査及び造腫瘍性試験の結果が患者への投与後に判明した場合の対応について、患者へのインフォームドコンセントの中に試験結果の通知を望むか否かの記載を追加したほうがよいと思われる。

3) 第3回審議

①委員会の開催はなし

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの確認に対し、京都府立医科大学から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結

果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

(実施計画書)

- 虚血心臓病や心臓弁膜症患者から実施した心筋生検鉗子からの微小サンプル単離実験で最低細胞数であった症例は 4.0×10^6 個までの増幅が得られたため、中止基準「細胞単離後培養26日目までに 4×10^6 個に達しない場合」を設定した。
- 自家心臓幹細胞の心筋分化能力は、マウスおよびヒトの心筋分化に関する基礎的検討と、申請者からの自己心臓内幹細胞の存在と心筋分化能に関する複数の報告をエビデンスとして追加した。
- ゼラチンの抗原性に関しては、除外基準の14として「ゼラチンアレルギーの既往」を規定しており、このゼラチンアレルギーの登録前評価として詳細な既往歴の聴取、パッチテスト、ゼラチンIgEの測定を義務づけた。
- 御指摘のbFGF含有ゼラチンハイドロゲルシート単独療法の安全性、有効性の検証について、ブタを用いたランダム化前臨床試験の結果から説明した。実験的陳旧性心筋梗塞ブタに対する、Placebo投与群、bFGF含有人工心膜付きゼラチンハイドロゲルシート移植群の前向きランダム試験。“ヒト心臓幹細胞移植+bFGF含有人工心膜付きゼラチンハイドロゲルシート併用移植の安全性試験における対照群としての、bFGF含有人工心膜付きゼラチンハイドロゲルシート単独移植群”の概略を説明し、安全性と有効性を示した。
- 安全性に関してはさらに、bFGF含有人工心膜付きゼラチンハイドロゲルシート移植を施しており、安全性評価として検討可能であった。
- 前臨床試験でのbFGF含有ゼラチンハイドロゲルシートの安全性は第3者である探索医療センター検証部によっても確認された。

(患者説明文書および同意書)

- 核型検査及び造腫瘍性試験の結果の説明に関してはインフォームド・コンセントの際の核型検査及び造腫瘍性試験の内容において、陽性所見が出た場合の対応を変更した。尚、同意書には当初から結果の通知を望むか否かの記載があり、こちらは現行のままの記載とした。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

京都府立医科大学からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：重症慢性虚血性心不全）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、それらの結果を実施計画及び患者への同意説明文書に適切に反映させた。その上で、本審査委員会は本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成20年12月12日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	京都市上京区河原町通玄小路上る樫井町465 (郵便番号602-8566)
	名称	京都府立医科大学 075-251-5208(電話番号) 075-211-7093(Fax番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	京都府立医科大学 学長 山岸 久一

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添の通り実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名 重症慢性虚血性心不全に対するヒト 心臓幹細胞と幹細胞増幅因子bFGF のハイブリッド自家移植療法の検討	研究責任者の所属・職・氏名 京都府立医科大学医学部医学研究科 循環器内科・教授 松原 弘明
--	--

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	重症慢性虚血性心不全に対するヒト心臓幹細胞と幹細胞増幅因子bFGFのハイブリッド自家移植療法の検討
研究機関	
名称	京都府立医科大学
所在地	〒602-8566 京都府京都市上京区河原町通広小路上の梶井町465
電話番号	075-251-5208
FAX番号	075-211-7093
研究機関の長	
氏名	山岸 久一
役職	学長
研究責任者	
氏名	松原 弘明
役職	京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学講座・教授
最終学歴	S57 関西医科大学 卒業
専攻科目	循環器内科学
その他の研究者	別紙1及び2参照
臨床研究の目的・意義	<p>心臓病は現在の循環器先進的医療を持ってしても国民死亡率の第二病因を占めており、その過半数が心不全死である。重症慢性虚血性心不全とは、完全冠動脈再建術を持ってしても心機能の改善が見込まれず、心臓移植以外の従来型の代替先進治療でもなお、難治性心不全を繰り返す致死率の高い予後不良な病態である。しかしながら本邦における心臓移植の実態は、そのドナー不足から上記のごとき必要不可欠な症例を救命するには充分であるとは言えず、心筋再生を機序とした革新的な治療の開発が急務である。本臨床試験の目的は、LVEF 15%以上、35%以下の重症慢性虚血性心不全という病態に対して、冠動脈形成術と体外培養にて増殖させた自家ヒト心臓幹細胞とbFGF徐放シートの移植を併用するハイブリッド治療を、探索的臨床第Ⅰ相 pilot試験として安全性及び有効性(臨床効果)を評価することである。臨床第Ⅰ相pilot試験としての本試験の性質上、安全性の評価項目を心臓疾患関連死および主要心疾患関連イベントとし、有効性の評価項目を臨床効果として治療前と治療6ヶ月後のNYHA分類による心不全症状、左室駆出率、梗塞部重量、局所壁運動の改善をもって評価を行う。重症慢性虚血性心不全は進行性で、致死率も高く心臓移植以外の代替治療では改善困難な疾患像である。障害心筋が再生することで心臓移植までのブリッジや自宅退院、社会復帰が可能となり、疾病に苦しむ国民生活の向上に対する本研究の意義は極めて高い。さらに、本臨床研究の6例の結果が優れたものであり、高度医療に相当するものと考えられた場合は、所定の審査手続きを踏まえて高度医療として申請し、本治療法の安全性・有効性を検証し標準治療化を目標として、多施設共同の臨床第Ⅱ相単盲検プラセボコントロール試験を計画している。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	重症慢性虚血性心不全
選定理由	<p>重症慢性虚血性心不全は完全冠動脈再建術を持ってしても心機能の改善が見込まれず、心臓移植以外の従来型の代替先進治療でもなお、難治性心不全を繰り返す致死率の高い改善困難な病態である。現在、冠動脈再建術、左心室形成術、心室再同期療法等の様々な先進的医療や、欧米で行われた骨髄細胞、骨格筋芽細胞を用いたヒト細胞移植による再生医療の臨床試験が行われているが、いずれも未だ十分な成果を上げているとは言い難い。本病態は虚血性心疾患を原因とし、臨床経過が把握され、病期分類等が確立されている疾患であることより、本試験の対象疾患として選定した。プロトコル「2.背景と根拠」を参照。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>被験者等の選定基準</p>	<p>適格規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 年 齢 : 症例登録時において年齢20歳以上80歳以下 2) 左心機能 : 前項5-2-1のLVEFにて15%以上、35%以下 3) 臨床病期(心不全分類) : stage D 4) 臨床症状(心不全重症度) : NYHA III~IV度 5) 冠動脈バイパス術適応病変 : 前項5-2-2の冠動脈造影法において主要冠動脈に有意狭窄を有し、冠動脈バイパス術の適応がある 6) viabilityのある領域 : 上記冠動脈病変に起因する障害心筋領域で、造影心MRIによる評価において以下の規準が満たされていること <ol style="list-style-type: none"> ① 梗塞領域が18分割心区域分類法で2領域以上存在する ② すべての梗塞領域の遅延造影濃染部が、短軸像において心筋壁に対し50%以下の場合、または遅延造影濃染部が51%以上の領域を含む場合でも、同部位が1領域以下に限定される場合 <p>注1) 同部位に対するバイパス術の既往は問わない 注2) 冠動脈の罹患枝数は問わない 注3) 該当のviabilityのある領域が複数存在する場合は、梗塞領域の大きい方を細胞移植領域とする</p> <p>7) 試験参加について文書による説明がなされ、文書同意の得られた者</p> <p>除外規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 28日以内の新規の心筋梗塞、不安定狭心症発症 2) 左室切除術もしくは弁形成術(置換術を含む)を必要とする症例 *1 3) 心筋生検禁忌の症例*2 4) 悪性新生物を有する患者及び3年以内にその既往のある患者 5) 血液透析患者 6) 肝硬変患者(ICG15分滞留率 30%以上) 7) コントロール不良の糖尿病患者(HbA1c>8.0) 8) 5cm以上の大動脈瘤(解離性含む) 9) 心原性ショック 10) 活動性感染症(サイトメガロ感染症を含む) 11) 薬物依存症(アルコール心筋疾患を含む) 12) HIV抗体陽性 13) 活動性出血性疾患(消化管出血、外傷その他) 14) ゼラチンアレルギーの既往*3 <p>*1 左室切除術の必要な症例とは、造影心MRIにおいて梗塞部心筋の濃染部が心筋壁に対して51%以上の領域が2領域以上にわたる症例とする。 *2 心筋生検禁忌の症例とは以下の症例とする ① 心原性ショック状態の患者 ② カテコラミン等を治療に必要とする鬱血性心不全状態の患者 ③ II度以上の房室ブロックの患者 *3 ゼラチンアレルギーについては詳細な既往歴の聴取及び、登録前にパッチテスト、ゼラチンIgEの検査において陰性であることを確認する 臨床試験プロトコル「5.診断基準と病期・病型分類」「6.適格基準」参照</p>
<p>臨床研究に用いるヒト幹細胞</p>	
<p>種類</p>	<p>ヒト自家心臓幹細胞(cardiac stem cell, CSC) 自家心臓幹細胞概要書「2.1.1 試験細胞の生物学的特徴」「3.試験細胞情報」を参照。 臨床試験プロトコル「4.1ヒト自家心臓組織由来心臓幹細胞(cardiac stem cell, CSC)」を参照。</p>
<p>採取、調製、移植又は 投与の方法</p>	<p>被験者患者右心室から、心筋生検法を用いて15~20mgの心筋組織を採取し、平成19年8月適達「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に従いGMP準拠の細胞調整施設である京都府立医科大学 再生医療・細胞治療研究センター(以下CPCと略す)において、無菌的に自家心臓幹細胞を単離、体外増幅培養を行う。被験者の400mL末梢血から採取分離した血清を用いて5-6週間の細胞培養の後、CPCにおいて生理食塩水に5×10^5個/kgに調整、懸濁する。プロトコル治療はまず冠動脈バイパス術を行い、その後、培養自家心臓幹細胞を障害心筋領域に均等に20箇所、筋肉注射する。その後、bFGF徐放シートを同部位に貼付する。自家心臓幹細胞概要書「3.2 調製方法」、臨床試験プロトコル「8 試験計画と移植スケジュール変更基準」を参照。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>安全性についての評価</p>	<p>細菌試験、真菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドキシン試験を、培養工程における無菌性の検証を細胞調整の各工程において、細胞製剤標準書SOPに従い行う。幹細胞としての安全に関しては長期継代株における核型異常発生の有無の確認、免疫不全マウス皮下へのヒト自家心臓幹細胞の移植実験における造腫瘍性の確認を全症例において行う。有害事象発現時・中間評価の際は、本臨床研究から独立した専門家で構成される効果安全性評価委員会が研究責任者の依頼を受けて情報を評価する。自家心臓幹細胞概要書「3.3品質管理」3.3.1細胞培養工程における無菌性の検証」、臨床試験プロトコル「13.4中間評価」15.モニタリング」、別添「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」を参照。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>ヒト細胞を用いた先行研究では、先天性心疾患患者における手術手術時の微小心筋組織材料を用いた自家心臓幹細胞の単離・増幅培養に100例以上成功し、また対象年齢の虚血性心疾患患者(5名)虚血心筋組織からの微小心筋組織患者全例において心筋分化能を有した細胞であることが確認されている。末梢からの自家血清単離及び冷凍保存、更に溶解した自己血清を用いての心臓幹細胞培養が可能であることも確認している。移植細胞の採取・培養過程において、長期継代株における核型異常発生の有無の確認、免疫不全マウス皮下へのヒト自家心臓幹細胞の移植実験(6ヶ月)における造腫瘍性の確認を行ったが染色体異常、奇形腫の発生は認めなかった。実験中止に至るような事象の発生はなく、安全に遂行できた。またブタを用いた移植実験においても最長4ヶ月間の観察期間中に細胞移植部局所の炎症、腫脹、その他特筆すべき全身症状の発生は認めらず、最終時点での剖検所見においても、移植部には異常所見は検出されなかった。併用するbFGF、人工心膜は既に医薬品として認可・使用されている。臨床試験プロトコル「2 背景と根拠」を参照。ゼラチンハイドロゲルシートの安全性、有効性についてはbFGFゼラチンハイドロゲルシート概要書「4.試験医療材料情報」を参照。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>患者自身の心筋組織から分離した心臓幹細胞を患者自身の心臓から採取した血清を用いて5-6週間培養する(予定細胞数5×10^6個/kg)。手術治療にて自家心臓幹細胞を障害心筋領域に筋肉注射し、同部位をbFGF含有ゼラチンハイドロゲルシートにて被覆する。 概略は臨床試験プロトコル「0.シェーマ」を参照。計画の詳細はプロトコル「8.試験計画」を参照。</p>
<p>被験者等に関するインフォームド・コンセント</p>	
<p>手続</p>	<p>担当医師は、被験者が試験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、試験への参加について自由意思による同意を本人から文書として得る。細胞の採取・移植、検査の実施については、試験参加の同意とは別にその都度、インフォームド・コンセントを行い、文書にて同意を取得する。プロトコル「15.3.説明と同意(インフォームド・コンセント)」を参照。</p>
<p>説明事項</p>	<p>「世界医師会ヘルシンキ宣言」「臨床研究に関する倫理指針」「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」で規定されている内容に準じて施行する。 臨床試験プロトコル「16.1.遵守すべき諸規則」「16.2.説明文書・同意書の作成と改訂」を「16.3.説明と同意(インフォームド・コンセント)」を参照。説明・同意文書を参照。</p>
<p>単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合</p>	
<p>研究が必要不可欠である理由</p>	<p>該当しない</p>
<p>代諾者の選定方針</p>	<p>該当しない</p>
<p>被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法</p>	<p>研究責任者は下に定義する重篤な有害事象又は新たな重大情報において重大な事態の発生が予測される場合、もしくは発生した場合は、重篤な有害事象の場合は付録2「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」の別添2「重篤な有害事象に関する報告書」を、新たな重大情報の場合は「新たな重大情報に関する報告書」を作成し、所属する研究機関の長へ提出しなければならない。所属する研究機関の長は、所属する研究機関の倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し試験の中止その他の必要な措置を講じるよう指示しなければならない。 なお、必要に応じ、所属する研究機関の倫理審査委員会等の意見を聴く前に、所属する研究機関の長は研究責任者に対し、試験の中止その他の暫定的な措置を講じるよう指示することができる。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>さらに所属する研究機関の長は、所属する研究機関の倫理審査委員会等若しくは厚生労働大臣の意見を受け、又は必要に応じ、研究責任者に対して改善、試験の中止、調査の実施その他の必要な措置を講じるよう指示するものとする。なお、所属する研究機関の倫理審査委員会等から本試験を中止するべきである旨の意見を述べられたときは、その中止を指示しなければならない。</p> <p>1) 重篤な有害事象のうち、効果安全性評価委員会にて本臨床試験の継続に大きな影響を与えると判断された重篤な有害事象 2) 類似治療、その他の研究報告等から得られた新たな重大情報のうち、効果安全性評価委員会にて本臨床試験の継続に大きな影響を与えると判断された重大情報</p> <p>臨床試験プロトコル「9-1-4 重大な事態」を参照。また、臨床情報・細胞は試験終了後、臨床試験の統括報告書を厚生労働大臣に提出してから10年間保存する。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>2年間の臨床研究終了後も通常の保険診療行為として被験者の追跡を、10年以上を目安として行う。被験者に病原体感染等の有害事象が生じた場合は、適切な医療措置を行うとともに、最終調製物に関する確認を行い、原因究明に努める。他の被験者の健康状態も確認し、被験者の安全性確保に努める。 プロトコル「9.5. 臨床研究終了後の追跡調査」を参照。</p>
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有 (無)
補償が有る場合、その内容	該当しない
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	<p>被験者の特定には被験者識別番号、登録番号を用いる。細胞の特定には照合認識システム(メルコードシステム®)と台帳を用いて行う。 プロトコル「16.4. 個人情報の保護」を参照。プロトコル「8.1.5. 移植細胞(CSC)の調製」を参照。</p>
その他	<p>「個人情報保護の方法」 試験に係わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力ををらう。主任研究者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分配慮する。「世界医師会ヘルシンキ宣言」「臨床研究に関する倫理指針「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」で規定されている内容に準じて施行する。 プロトコル「16.1. 遵守すべき諸規則」「16.4. 個人情報の保護」を参照。 「その他必要な事項」 ①当該研究に関わる研究資金の調達方法 本試験は京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学講座の厚生科学研究費及び奨学寄付金で実施される ②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項 詳細は「臨床試験計画書 2 背景と根拠」参照 申請者らは既に行った前臨床試験により、今まで臨床研究は全く行われていない新規のヒト心筋より採取した心臓幹細胞を含む細胞群が成人ヒト血清を用いて多分化能を有したまま培養することが可能であること、心臓幹細胞とbFGF徐放シート移植を併用することでホスト心筋への生着能、実質的心筋再生が著しく促進され、慢性虚血による機能不全心であっても実質的な心筋再生による心機能改善が生じることを確認した。これまで難治性重症不全心患者に対して、心臓幹細胞を用いた細胞治療を施行した報告は世界的に一例の報告もない。また急性虚血心に対する骨髄細胞移植(冠動脈注入及びカテーテルによる心筋移植)、米国で行われた小動物への心臓幹細胞単独移植と比較しても、多くの新規性が見いだせる。以下に本研究の新規性について列挙する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 新規の幹細胞群である(心臓幹細胞) 2) 体外細胞培養工程により移植細胞数を均一化することで、細胞移植効果を正確に判定できる 3) 直視下に細胞移植操作を行うことで、治療有効領域への確実な移植が可能にできる 4) bFGF徐放シート移植の併用により、心臓幹細胞の生着率を向上、心筋再生を飛躍的に改善(新規の幹細胞移植と組織再生工学のハイブリット治療) 5) 必要最小限の有効細胞数の移植により、移植後組織障害の軽減を図ることが可能であり、かつ体外細胞増幅にかかる期間の短縮は必要とされるヒト血清量の節減(患者侵襲の低減)および手術待機期間の短縮を図ることができる(有効細胞数の規定)したがって、本研究はヒト幹細胞を用いた臨床研究として、多くの新規性が認められるものと考えられる。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙〇参照」と記載すること。

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- その他(資料内容:自己心臓幹細胞に関する概要書、bFGF含有ゼラチンハイドロゲルシートに関する概要書)
- その他(資料内容:試験実施計画書(プロトコル))
- その他(資料内容:試験実施計画書(プロトコル) 臨床II相試験 試験計画)
- その他[資料内容:重篤な有害事象発生時の報告と対応マニュアル(プロトコルAPENDIX1)]

〈臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨〉

申請する研究は、現在提供可能な様々な先進的循環器治療によっても改善の期待しがたい、重症難治性心不全という病態に対して、自己心臓内に存在する心臓幹細胞という多種類の細胞に分化できる能力をもった細胞を使用して、心筋再生に基づいた新しい細胞移植による治療法を開発することを目的とします。

重症慢性虚血性心不全は、心筋梗塞などの虚血性疾患により心筋が十分な働き（収縮力）をすることができず、心不全を繰り返す難治性の病態と定義されています。原因となる虚血性心疾患とは冠動脈の閉塞により心筋の血流が途絶えること（心筋虚血）により心筋細胞が死滅（＝壊死）する疾患であり、この傷害された心筋は自己修復することができないため、心臓組織の20～30%の領域の心筋が収縮能力を失い、心臓がポンプとしての働きを果たせず心不全という状態に陥ります。現在、心臓病に対しては種々の治療が行われていますが、主には原因疾患に対する薬物、手術（冠動脈形成術等）などの治療がほとんどで、傷害を受け壊死した心筋そのものを治す治療方法はありません。そこで心筋細胞を作る能力をもつ細胞である心臓幹細胞を用いた治療法を計画しました。

心臓幹細胞は成人においても心臓の中に存在しており、普段は眠っていて自ら心筋細胞を再生することはありません。しかし、心臓より体外に取り出して、血清を用いた細胞培養という操作により、その数を増やすことが可能で、また薬剤を加える事で、心臓、血管、骨、軟骨、脂肪を形成する細胞に変化（＝分化）させることができます。さらに、体外で培養した心臓幹細胞を心臓に移植することで移植された心臓内で、新たな心筋細胞に分化させることができます。この心筋細胞に分化できる性質を用いて、心臓幹細胞を体外で大量に培養して、通常では治らない心臓の病気の治療に応用することが報告されています。これまで培養や移植により、治療を受けた人に大きな合併症が発生した報告はありません。

治療試験研究の具体的な手順は以下の如くです。まず治療の対象となる患者さんは今までに心筋梗塞などの虚血性心疾患に罹患した患者さんで、長年の冠動脈の閉塞や狭窄により心機能が低下し、様々な治療によっても心不全を繰り返し入院する20歳から80歳までの患者さんを対象とします。このような患者さんは通常の冠動脈バイパス術のみでは心機能の回復が思わしくなく、予後もきわめて不良です。これらの患者さんで冠動脈バイパス手術の適応がある患者さんに本治療は行われます。様々な検査から、本治療の対象となるか否かを検討し、複数の医師から対象であると判断された患者さんは、十分な説明と、自らの意志に基づいて本試験への参加を決めていただきます。本試験への参加が決まった患者さんは、試験登録患者さんとして登録されます。本試験はまず最初に、自分の心臓幹細胞を育てる（培養）するための約400ccの血液を採血します。得られた血液を遠心により血球と血清に分離し、血清を心臓幹細胞を培養する時の栄養物質として用います。次に患者さんの心臓から心筋組織を約15～20mg採取し、心臓幹細胞を取り出し、プラスチック培養皿の上で培養を行います。心臓幹細胞の培養はセルプロセッシングセンターという無菌性を保った特別の施設で行われ、移植に用いる予定の細胞数(5000万個)に達するまで培養します(5～8週間の予定です)。予定細胞数にまで増えた細胞は品質と安全性を確認した後に、心臓バイパス術を行う際に、患者さん用に調整した心臓幹細胞を心筋内に直接移植します。細胞

の移植は、心臓幹細胞を障害心筋のなかでより多く生存させるために、線維芽細胞増殖因子(bFGF)という細胞増殖を促す薬剤を含んだブタ皮膚から作ったゼラチンシートと一緒に手術にて移植します。すなわち心臓の 20%程を占める障害心筋組織に心臓幹細胞をくまなく注射によって直接移植し、その上に bFGF のシートを被せて移植する治療法です。

この心臓幹細胞の能力を最大限引き出すことのできる bFGF という薬剤と、心筋細胞を作る能力の高い心臓幹細胞の移植を組み合わせる事で、壊死した心筋の中に新しい心筋組織を再生させる治療法で、心臓移植しか残された治療法のない重症の心不全患者さんにとって大きな利益をもたらす治療法となることが期待されます。

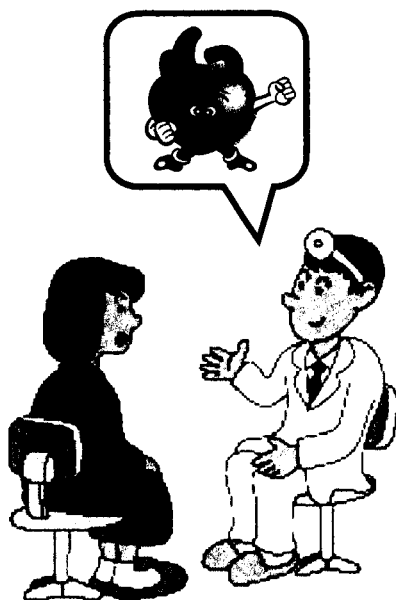
患者さんにご家族の方へ

「重症慢性虚血性心不全に対する ヒト心臓幹細胞と幹細胞増幅因子 bFGF の ハイブリッド自家移植療法の検討」 についてのご説明

京都府立医科大学医学部附属病院では、患者さん自身から得られた細胞を用いて重症慢性虚血性心不全の治療の研究をしています。

この臨床試験の説明を担当医師から聞いた上で、参加されるかどうかをあなたの自由な意思で決めてください。

たとえ参加されなくても、今後の治療に不利になることや妨げになることはありません。



京都府立医科大学医学部附属病院

1. 臨床試験とは

「新しい治療法」が一般的な治療法として認められるようになるまでには、「新しい治療法」に効き目があり安全であることを確かめる必要があります。そのために色々な試験をします。多くの場合は動物で試験を行った後に、人を対象とした試験が段階を踏んで進んでいきます。こういった試験を臨床試験といいます。



全ての京都府立医科大学医学部附属病院で行われる臨床試験は、試験に参加される方の人権や安全の保護及び科学性について問題がないかを「京都府立医科大学医学倫理審査委員会」（臨床試験の実施に関して医学的・倫理的な観点から問題がないかどうかを討議する京都府立医科大学の委員会）で検討された上で行われます。

2. ヒト幹細胞を用いる臨床試験とは

ヒトから採取された細胞で、体の外で増殖することができ、いろいろな細胞に変化することができる細胞をヒト幹細胞と呼びます。現在このヒト幹細胞を用いて様々な病気を治療する試みが進められており、今回の臨床試験で用いる細胞もヒト幹細胞の一つです。

ヒト幹細胞を用いる臨床試験は、平成 18 年 9 月 1 日に施行された「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に書かれてある規則に基づいて行われることになっており、試験の承認に関しても「京都府立医科大学医学倫理審査委員会」での審査の後、更に「中央審査」として厚生労働大臣が依頼した審査委員会において検討されることが義務づけられています。今回の臨床試験は、この二重の審査により十分に検討された上で承認され、実施される試験です。

3. あなたの病気と今行われている治療法について

あなたが現在治療を受けておられる「重症慢性虚血性心不全」は、心筋梗塞などの虚血性心疾患が原因で一部の心臓の組織の働きが悪くなり、心臓のポンプとしての働きを十分に果たせなくなった結果、肺に水がたまったりする「心不全」を繰り返し引き起こしてしまう病気です。病気の種類によっては運動療法、食餌療法、薬物療法をはじめとして、カテーテルによる治療や手術（ペースメーカーを含む）等、様々な治療が行われていますが、このような治療でも一旦働きの悪くなった心臓の組織自体を元に状態にもどす（再生させる）ことは非常に困難とされています。

これまでの「重症慢性虚血性心不全」に対する運動療法、食餌療法、薬物療法以外の治療法と、その利点および問題点は以下の通りです。

- 1) カテーテル手術（冠動脈形成術）：動脈硬化などで冠動脈が狭窄、閉塞して引き起こされる心臓の虚血による障害については、冠動脈の狭窄を広げたり、閉塞を開通させたりして血液が流れるようにするカテーテル手術が非常に有効です。しかし、これは心筋（心臓の筋肉）に血液を行き渡らせ、酸素や栄養が足りなくなって弱っている細胞を元に戻す治療としては有効ですが、壊れてしまった心筋組織を再生させることはできません。
- 2) 冠動脈バイパス術（冠動脈形成術）：これは治療を必要とする冠動脈が何本もある場合に、非常に有効性の高い治療法です。しかし、カテーテル治療と同様に心筋に血液を行き渡らせ弱っている細胞を元に戻す治療としては有効ですが、壊れてしまった心筋組織自体を再生させたりするわけではありません。
- 3) 心室再同期療法（両心室ペースメーカー療法）：心臓の機能が極端に低下すると、心筋の働きの良いところと悪いところでは収縮するタイミングがだんだんずれてきて、最後には心臓全体の動きがちぐはぐになってしまいます。そうになると、ポンプとしての働きがそれまで以上に低下してしまい心不全を繰り返すようになります。このちぐはぐな動きをペースメーカーで治療する（同期させる）のが心室再同期療法です。最新の治療法で、心臓の動きにずれのある患者さんには非常に有効ですが、ペースメーカーで

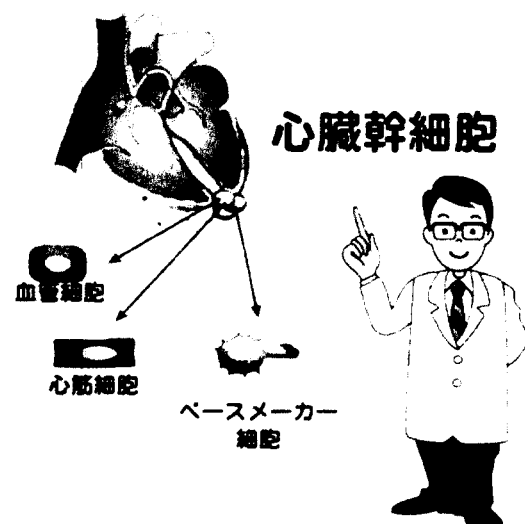
ずれているタイミングを戻しているだけなので、壊れてしまった心筋組織自体を再生させたりするわけではありません。

- 4) 心臓移植術: 心臓の働きが低下して、もう自分の力では体に送る血液を十分に送り出すことができなくなってしまった患者さんに行われる治療です。傷ついた心臓を傷のない心臓に置き換える、という意味では唯一といってよい完治療法ですが、拒絶反応が起こったり、免疫を抑える薬(免疫抑制剤: 感染に対する抵抗力も弱くなる)を飲み続けなければいけなくなったりなど、色々な問題も抱えています。また、日本では臓器移植法が制定されて10年以上経った現在でも一年で心臓移植を受けられる患者さんは7~8人に留まっており、非常に限られた人しかこの治療を受けることはできません。

このようにそれぞれ一長一短があり、また心不全の進行度(ステージとって、4段階に分類するものが用いられています)によって適切な治療法が変わります。あなたの心不全の進行度はステージDであり、上記の2)、4)の治療法が適応となる状態です。しかしながら2)の方法だけでは働きの弱ったあなたの心臓の機能を十分に回復させることは難しく、また4)の方法のような心臓移植が必要な場合であってもなかなかこの治療を受けられないのが現在の日本の医療の現状です。

4. 新しい治療法の内容とこの臨床試験の目的について

今回計画した治療法は、この問題を改善するために、心不全の進行度がステージDの「重症慢性虚血性心不全」に対して、心筋細胞を増やす能力のある細胞と細胞増殖因子bFGFを含んだ生体吸収性ゼラチンシート(移植した細胞が心臓に留まり、心筋細胞になることを助ける薬剤へ細胞増殖因子へを含んだ医療材料で、2002年より臨床研究が開始され、既に足の血管を新しく作る治療で多数の患者

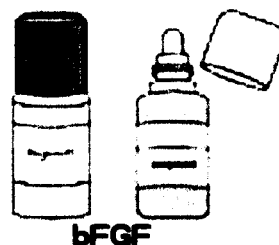


さんに使用されて良好な症状の改善と安全性が確認されている材料です)を移植する治療法です。移植する細胞は、心臓幹細胞と呼ばれる細胞です。

心臓は再生しない臓器と長い間信じられてきましたが、心臓の中にも再生能力のある「心臓幹細胞」が存在することが最近明らかになりました。心臓幹細胞とは、心臓内に存在し、心臓、血管、骨、軟骨、脂肪を形成する細胞に変化(=分化)する能力をもつ細胞で、普段は心臓の中で心筋に再生せずにじっと眠っており、虚血のように心臓が障害を受ける状態になった場合でも積極的に心筋に再生しようとしなことが分かっています。しかしながら、この細胞を心臓から取り出し、再生できる状態にしてから移植すると、移植された心臓の中で増殖し、心筋細胞に変化しはじめる可能性があることが分かってきました。

また、この心臓幹細胞はごくわずか(心筋の中でも 0.01%程度)しか存在していませんので、「重症慢性虚血性心不全」の治療に用いるためには量が足りません。したがって、あらかじめあなたの心臓から極少量の心臓組織を取り出して(心筋生検)、体外で細胞培養という方法で数を増やす事が必要になります。

しかし、体外で細胞培養という方法で心臓幹細胞の数を増やして移植した場合でも、本来分化するはずだけれど分化できない細胞も非常に多いということがわかっており、細胞だけの治療では不十分だと言われていました。今回、私たちは心臓幹細胞が移植した心臓組織の中で効率よく分化するためには、ある種の薬剤が有効



であることを発見しました。それが幹細胞の増殖因子である「塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)」と呼ばれる薬剤です。これは、難治性の皮膚潰瘍の患者さんに対する治療薬として広く使用されている薬剤で、既に多くの患者さんに対して有効性と安全性が確認されています。この薬剤を心臓幹細胞移植のあと、引き続いて長期間(2週間)投与することにより、心臓幹細胞は移植された心臓の中で、新たな心筋細胞へと変化しはじめることがわかってきました。

この薬剤を効率よくそして心臓に長期間(2週間)投与し続けるには、何らかの新しい方法が必要です。その為に使用されるのが、生体吸収性ゼラチンシートです。このシートはブタの皮膚から抽出したコラーゲンから作られており、完全に無菌的な状態にした後、非常に薄いシート状に加工し、さらにしみこませた薬物がゆっくりしみだす(徐放化)ような加工をしています。このシートに bFGF をあらかじめしみこませ、心臓幹細胞を移植した後にこのシートで心臓の表面を覆うことで、bFGF は 2 週間かけて徐々にあなたの体で溶けていき、最後には完全に吸収されてしまいます。このシートはゼラチンでできているため、アレルギーやアナフィラキシーが起こらない限りは体の中で溶けてアミノ酸という栄養素に分解されてしまうので全く健康には問題ありません(ブタの皮膚はウシの医療材料と異なり、狂牛病の心配もありません)。

生体吸収ゼラチン

ハイドロゲルシート

私たちは、この治療法に用いる細胞(心臓幹細胞)と薬剤(bFGF)含有生体吸収性ゼラチンシートの有効性と安全性を確認するために、十分な予備実験を行いました。まずヒト心臓幹細胞の培養実験を行い、細胞を増殖させ保存することができ、かつ保存した細胞が心筋細胞を造る能力を維持していることを確認しました。続いて人間に近い大きさの動物(ブタ)を用いてヒトの重症慢性虚血性心不全と似た状態を作成し、心臓幹細胞を用いて治療する実験(bFGF 含有生体吸収性ゼラチンシート+心臓幹細胞移植)を行い、良好に心筋組織が再生されることを確認しました。そして治療によって再生された心筋組織により動物の心臓の機能は大きく(心機能評価のための定められた基準(駆出率)で 10%近く)も改善しました。この時、移植された動物には治療に関連した好ましくない事象(副作用)は認められませんでした。今回の臨床試験は、このような予備実験の結果に基づいて計画しました。この工夫により心筋組織再生が促進され、短期間で難治性の心不全を治療するに必要な心筋組織の再生が得られる可能性があります

もちろん、この心筋組織の再生を促す新しい治療方法はまだ研究段階であり、科学的にも有効だと認められていません。したがって、この治療法により本当に人間の体の中で心筋組織が増え、心臓の力が強くなり、心不全が治療できるかどうかについて調べるのが、この臨床試験の目的となっています。

5. 臨床試験への参加・辞退について

公平な立場で試験の内容を説明させていただくために、CRC(臨床試験コーディネーター)の同席のもと、試験についてのお話を聞いていただきます。

この臨床試験に参加することに同意された後でも、臨床試験が開始されてからでも、あなたが辞退を申し出た時はいつでも自由に辞退することができます。

辞退されてもあなたに最も適した治療を行いますし、あなたが不利な扱いを受けたりすることはありません。また、臨床試験に参加された後に新たに副作用などの情報が得られた場合は、あなたやご家族の方にお知らせします。その場合、この臨床試験を続けるかどうか、あなたの自由な意思で決めていただきます。

あなた自身が体調を崩された場合など、担当医師からあなたに移植手術の延期をお願いする場合があります。その場合は、あなたが臨床試験を継続するかどうかを担当医師が再度確認しますので、あなたの自由な意思で決めて下さい。

6. この臨床試験の対象者と臨床試験の予定期間と参加人数

この臨床試験は、京都府立医科大学医学部附属病院のみで行われ、実施予定期間は、2009年10月から2012年8月31日です。期間中に6名の患者さんに参加していただく予定です。また、治療が行われた後、最低1年間はスケジュールにしたがって検査を受けてもらうことになっております。

この臨床試験の対象となる方は、

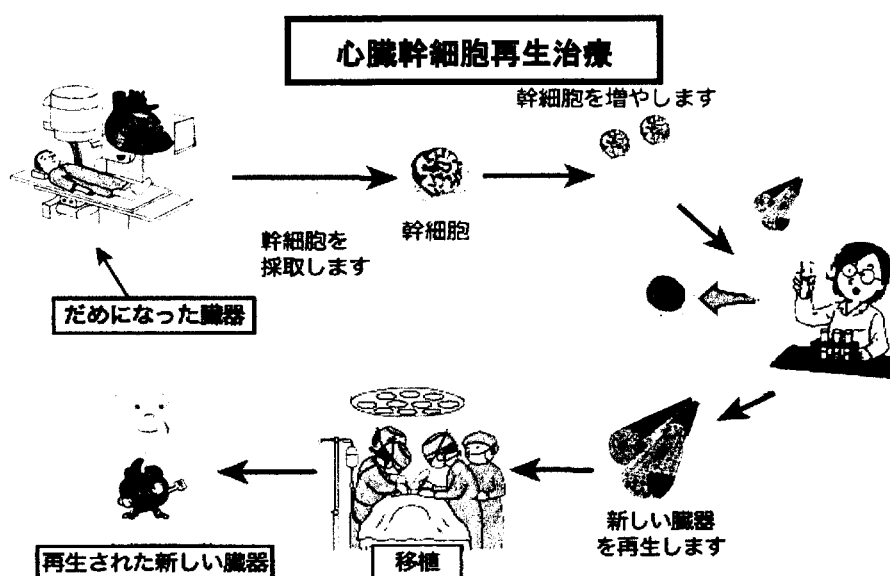
- ・20才以上 80才以下
- ・重症の虚血性心疾患をもち、冠動脈バイパス術の適応がある
- ・慢性心不全の病期進行度がステージ D(もっとも重症)
- ・心不全症状の分類でステージ 3 もしくは 4(4 がもっとも症状が重い)
- ・術前の検査で心機能が低く、定められた基準(駆出率 15%以上、35%以下)に当てはまる方

この基準にあてはまる方でも、下のいずれかにあてはまる方は対象となりません

- ・妊娠中、授乳中および妊娠の可能性のある方
- ・新たな心筋梗塞、不安定狭心症発症後 28 日以内の方
- ・障害を受けている心筋の部位が大きく、左心室を切除する手術や心臓の人工弁手術(弁形成術や弁置換術)が必要である
- ・心筋組織を取る検査(心筋生検)をすることができない
- ・現在治療中の悪性新生物がある、もしくは 3 年以内に悪性新生物が見つかった
- ・血液透析を行っている
- ・肝硬変がある
- ・コントロールの悪い糖尿病(HbA1c>8.0)がある
- ・5cm 以上の大動脈瘤(解離性大動脈瘤を含む)がある
- ・心原性ショック状態である
- ・活動性感染症(治療を必要とする感染)がある
- ・薬物依存症(アルコールを含む)である
- ・HIV 抗体陽性である
- ・活動性出血性疾患(消化管出血、外傷その他)がある
- ・ゼラチンやゼラチンを含む薬や食品でアレルギーが起きたことがある(事前に良くお話を聞いて、皮膚でゼラチンアレルギーを確かめる検査(パッチテスト)やゼラチン IgE の検査も行って確認します。)
- ・遺伝子に核型の異常がある

7. 臨床試験の方法について

この臨床研究は、重症慢性虚血性心不全の治療に関して豊富な経験を持つ循環器内科医と心臓外科医と、ヒト幹細胞の培養に関して十分な知識・技術をもつ研究者の共同で行われ、細胞培養は京都府立医科大学医学部附属病院における専門施設である再生医療・細胞治療研究センターにおいて厳密な管理のもとに以下の手順で行われます。臨床試験全体を添付した図に示し、以下その内容を説明します。



① 患者さんの同意書への署名

② 登録前検査: 患者さんの試験参加の決定

③ 自己血清作成のための末梢血採血: 心筋採取の1~2週間前

採血直前に貧血のチェックを行った後に、肘の静脈から血液を約400cc採血します。採血後、血清と呼ばれる成分を検査室で取り出します。血清は細胞を培養する際に、必ず必要な成分です。分離された血清は細胞培養時まで保存します。この間に感染の危険性がありますが、



検査を行い感染予防の対策を行います。

採取直前に貧血のチェックをして、基準値より低い場合は、採取を1週間延期します。

2度目の採取日にも基準値より低い場合は、試験中止となります。



④ 心筋組織の採取 (15~20mg) : 移植手術 6~8 週間前

心筋組織採取のため、あらかじめ循環器病棟に入院していただきます。検査棟にある血管造影検査室において、ふとももの付け根(鼠径部)の局所麻酔のもとで、静脈からカテーテルを挿入します。そのカテーテルから心臓の右心室と呼ばれる部屋から非常に少量の心筋組織を小さなはさみ(生検鉗子)でつまみとります。1ヶ所から2~3mg 採取して、合計 5~6ヶ所から合計 15~20mg 採取します。採取後はカテーテルを抜去し、穿刺部を手で圧迫止血して心筋組織採取は終了です。その後約 5~6 時間、固定帯で鼠径部を圧迫固定して問題がなければ固定を外します(詳しくは心臓カテーテル検査の説明書も御参照下さい)。術後、問題が無ければ3日後に退院可能です。つまみとった心筋組織は、再生医療・細胞治療研究センターに運ばれ、その中から心臓幹細胞が取り出されます。



⑤ 細胞培養 : 移植手術 6~8 週間前より

細胞培養とは、細胞をプラスチック容器の中で分裂させて増やす技術です。心筋組織から取り出された心臓幹細胞は再生医療・細胞治療研究センターで、あなたの血清を含む栄養液(培養液と呼びます)により、移植に必要な数になるまで培養します(約 3~6 週間)。必要な量の細胞を培養できたら、手術日の7日以上前に再入院していただき、対応表に基づいてあなたの細胞の状態を確認して移植できるかどうかを判断したのち、あなたの体調に合わせて手術を行います。万が一、あなたの体調が優れなかった場合は、細胞を凍結させ、専用容器に管理責任者の管理のもと再生医療・細胞治療研究センターで保存します。凍結した細胞は 30 日以内であれば、再度解凍して

移植が可能ですので、体調が整い次第、手術の7日以上前にあなたの細胞を解凍し、対応表に基づいてあなたの細胞の状態を確認して移植できるかどうかを判断したのち、あなたの体調に合わせて手術を行います。

※培養中に予期せぬ事が起こり、培養した細胞が移植に使えなくなった場合、試験を続けるためには再度心筋組織を採取することが必要となります。担当医師があなたの意思を確認しますので、その際に自由意思で同意するかどうかを決めて下さい。



⑥ 移植手術当日 (bFGF シート・心臓幹細胞移植)

手術予定日の7～10日前に心臓血管外科病棟に入院していただきます。手術は、全身麻酔のもとに、機能の低下した心筋組織に培養した心臓幹細胞を30回に分けて移植(筋肉注射)します。細胞移植が終了したら、bFGFを含んだ5×5cmの大きさのシートを細胞移植した心臓表面を覆うように3点で心臓に縫いつけます。シートは通常の心臓手術に用いる人工心膜と呼ばれる材料で覆われますので、約2週間かけてあなたの心臓表面でゆっくり溶けていきます。この人工心膜が原因であなたの心臓の動きが妨げられることはありません。シートを縫いつけた後、あなた自身の心膜を閉じて手術は終了です。術後は感染予防のための抗生物質の点滴を行います。



⑦ 移植手術後当日～3日後

手術後は集中治療室に入室し、経過を観察させていただきます。麻酔は通常、集中治療室に入ってから覚めますが、人工呼吸の管が外れるのはあなたの心臓と全身の状態が安定したと主治医が判断した後に行われます。これらの経過中、出血、血圧の低下などに充分留意し、必要であれば薬剤の投与や輸血などが行われる場合があります。予定される集中治療室での期間は手術後およそ3日間です。



⑧ 一般病棟から退院まで

集中治療室で状態が安定し、一般病棟への移動が可能と主治医が判断したら一般病棟に移ります。一般病棟では、術後の感染への経過観察や、心臓手術後のリハビリテーションを行います。体調が十分に回復して退院できるまでには術後約3週間が必要です。



移植手術後：経過観察及び検査

移植手術後は一ヶ月に一回、定期的に外来に通院していただき、経過観察と術前からの治療を継続いたします。また術後1ヶ月、6ヶ月及び1年後には手術後の経過観察と検査のために来院していただきます。術後6ヶ月目には治療効果の判定を行いますので、あらかじめ手順書に定められた検査を受けていただくことになります。

※移植に用いられなかった細胞の取り扱いについて

細胞を調べなおす必要がでてきた時のために、移植に用いられなかった細胞は、分子細胞医療センターで、10年間保管されます。保管期間が終わり細胞を廃棄する場合は、匿名のまま(誰の細胞か分からない状態で)密閉容器に入れて廃棄または焼却処分をします。このことは、ヒト幹細胞を用いた研究では義務とされていますので、細胞を保存することに同意いただけない場合は、研究への参加をお断りすることもあります

評価項目	登録時	血清採取日(採取前)	心筋組織採取日	心筋組織採取翌日	手術前(手術前～週間以内)	手術日(術前)	手術日(術後)	治療後一週目	治療後+週目	治療後のヶ月目	治療後一年目	試験中止時
患者背景情報	○											
身体所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床病期	●								●	●		●
臨床症状	●				○				●	●		●
冠動脈造影	○											
心エコー図	●			○	○			○	●	●	○	●
24時間ホルター心電図	○								○	○	○	○
心臓MRI	●									●		●
胸部X線検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
心電図	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	血液	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	生化学①	○		○		○	○	○	○	○	○	○
	生化学②	○							○	○	○	○
	凝固系	○			○	○	○	○				
感染症	○				○				○			
有害事象	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
併用療法	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

●検査のスケジュール

1)血液学的検査:白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

2)生化学検査:

- ① GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパクアルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質(Na、K、Cl)、CRP、CPK、BS
- ② ANP、BNP、CEA、CA19-9、HbA1c

3)凝固系:PT、APTT、D-dimer

4)感染症:HBs-Ag、HCV-Ab、TPHA、STS、HTLV-1、HIV

※ 感染症に関する検査について

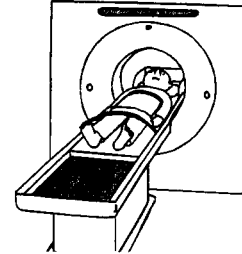
通常の血液検査の他に、免疫血清学検査(梅毒定性や HIV 抗原抗体など)を行います。この検査を行う理由は、あなたから採取した心筋組織に含まれる細胞を培養するにあたり、他の患者さんの細胞との相互感染を防ぐためです。もし、いずれかの検査で陽性になった患者さんは細胞培養を行うことはできません。この場合、本臨床試験に参加することはできませんが、その検査結果についてのプライバシーは守ら

れ、外部に伝わることはありません。

※ 放射線学的検査について

病気の状態を正確に理解するために下記の検査を行います。

- ・ 胸部レントゲン検査
- ・ 心臓 MRI 検査(ペースメーカーの方は行われません)



8. この治療法の予想される効果と副作用

〈予想される効果〉

この治療法により、細胞移植を行わない今までの最新の治療でも改善しなかった心不全症状の改善が期待されています。

〈予想される副作用〉

治療中に以下の副作用がおきる可能性があります。

1) 血清を得るための採血の際の副作用

a) めまい、吐き気など

安静にしていただきます。

めまい、吐き気が強いときには点滴をします。

2) 心筋組織採取の際の副作用

a) 局所麻酔に関連する副作用

- ・ 麻酔薬に対するアレルギー反応検査担当の医師が迅速に処置します。血圧調節、ステロイド投薬等のアレルギー反応に対する処置を行います。
- ・ 麻酔薬による術後の肝臓あるいは腎臓の機能障害通常は軽度で治療を必要としません。

b) 穿刺部位からの出血

安静にさせていただきます。

c) 穿刺部位の疼痛

消炎鎮痛薬を処方します。

d) 穿刺部位の感染

抗生物質の処方を行います。感染が治まらない場合には切開し洗浄することもあります。

e) 心嚢液貯留

心筋組織を採取する際に、心臓自体に小さな傷ができます。組織を採取するわけですから、必ず小さな傷ができますが、稀に傷が小さくない場合にそこから血液が心臓の外の心嚢というところに漏れ出ることがあります。通常は少量漏れ出ても問題はなく、小さな傷は自然に塞がりますが、なかなか自然に塞がらない場合は血液を体の外から針を心嚢にさして抜くことがあります(心嚢ドレナージ)。それでもなかなか血液の漏れが減らない場合は、穴をふさぐ手術をすることがあります。

3) 移植手術の際の副作用

a) 全身麻酔に関連する副作用

通常の心臓手術の際のものと同じです。

b) 手術手技に関連する副作用

これは細胞移植を行わない通常的心臓手術において考えられる副作用と同じです。それ以外に細胞移植に関して予想される特別な副作用には以下のものがあります。

- ・ 不整脈: 心臓に細胞を移植する際に一時的に不整脈が発生することがあります。予防のため、あらかじめアミオダロンという抗不整脈薬を注射してから手技を行います。必要な場合は電氣的除細動を行います。
- ・ 出血: 心臓に細胞を移植する際に、注射した筋肉もしくは血管から出血することがあります。ただし、注射針がとても細いため出血はすぐに止まります。

4) 移植手術後の副作用

a) 移植した細胞による拒絶反応

あなた自身の細胞を使用しますので、移植した後に免疫抑制剤などを使用する必要はありません。しかし細胞培養という体の外で行われた操作により、細胞が変化したため、移植した細胞が拒絶され、そのための反応(発熱、悪寒、吐き気、疲労感、急激な血圧の変動など)が出る可能性があります。

b) 移植細胞が原因と考えられる感染

細胞を増やす操作は、無菌条件下で細心の注意を払って行われ、細胞が感染していないかについては、定期的に所定の検査法により確認します。しかし、培養終了時点において検出できなかった感染が、移植後に明らかになってくる可能性があります(発熱、手術部位に膿が溜まるなど)。抗生物質投与等の保存的治療法により、感染が制御できない場合は、研究から離脱し、追加手術が必要となる可能性があります。

c) 移植細胞が原因と考えられる腫瘍の発生

現在、国内外のいろいろなところで、間葉系幹細胞というあなたの治療に用いる心臓幹細胞とほぼ同じ性質を持つ細胞を用いた治療が行われていますがこれまでのところ、間葉系幹細胞を移植してがんが発生したという報告はありません。しかし細胞を増やす間に、遺伝子に変化が起こってがんになりやすい細胞に変化してしまう可能性は考えられます。どのような変化が起きるとがんになるのかについては、よくわかっていませんが、今回の試験では移植細胞について染色体の検査をおこないます。また、マウスへ移植して造腫瘍性を調べる予定です。しかし、移植されるマウスは免疫能力が極端に低下したマウスですので、移植したあなたの細胞が原因で何らかの腫瘍ができたとしても、それが必ずあなたの体にも同じように腫瘍ができるとは限らず、現在までのところ、そのような報告は1例もありません。ですので、この試験では、検査の結果、異常な結果が得られた時の試験結果を教えてください。あらかじめ決めておきます。あなたが、試験結果を教えてくださいとの旨をあらかじめ示していただいた場合は、すぐに

あなたにその内容を説明し、経過を注意深く観察します(1年間)。また、仮に当初、試験結果を教えていただかなくてもよいとしていた場合でも、後日、いつでも結果を教えてほしい場合は、申し出ることができます。万が一腫瘍が発生した場合は切除が必要です。またがんの発生は長期間にわたり、経過をみる必要がありますので、この試験が終了した後でも、診療として、出来る限り長い間、外来診察を続けさせて頂きたいと思っておりますので、ご協力をお願いします。

d) 移植細胞が原因と考えられる不整脈の発生

現在までに様々な国で血液や骨髄、骨格筋などから分離した前駆細胞と呼ばれる血管のもととなる細胞や、筋芽細胞と呼ばれる筋肉のもととなる細胞を使った心筋の再生医療が行われています。これまでに、これらの細胞を心臓に移植してその細胞が原因で不整脈が起きるといった報告はみられませんでした。筋芽細胞という足の筋肉から取った細胞を心臓に移植したフランスのグループの研究において細胞の移植後に不整脈の出現がみられたという報告が1件だけありました。この筋芽細胞は心臓に移植しても心筋細胞にはならず、自分勝手に収縮するため不整脈の原因の一つと考えられていました。しかしその後の詳細な検討の報告では、心臓手術後にみられた不整脈は細胞移植をしたヒトもしなかったヒトも、ほぼ同じ頻度で不整脈が起きていたことが明らかになり、細胞が明らかな原因であるということにはなりません。本研究で使用するあなたの心臓幹細胞は、心臓に移植後に心筋細胞になりますので、周りの細胞と一緒に収縮することができます。ですから、不整脈の原因にはなりにくいと考えられますし、他の筋芽細胞以外の細胞の移植で不整脈の報告がないことから考えると、移植後の不整脈の危険性は大変に低いと考えられます。しかし、心臓の手術に加えて細胞を移植するわけですから、予測のできない不整脈の出現の可能性は0%ではありませんので、手術後1ヶ月間は毎日心電図による監視を行い、またその後も定期的な24時間ホルター心電図による検査を行い、万が一、治療の必要な不整脈が出現したときは、適切な治療を行います。この場合の、治療は保険診療で行うことになります。

以上の症状が起こる可能性は滅多にないと考えられております。しかしながら、万が一発生した場合には、いかなる場合においても専門の医師が最善の処置を実施いたします。もしも気になることや気になる症状がある場合には、どんなことでもすぐに担当の医師にご相談してください。

9. 臨床試験の中止について

以下のような場合、担当医師からあなたに中止をお願いする場合があります。

- ・ 副作用が現れ、臨床試験の継続が困難になったとき
- ・ 心臓組織採取が思うように出来なかったとき
- ・ 細胞培養時に細胞が思うように発育しなかった場合
- ・ 病気の状態が悪くなり治療方法を変える必要があるとき
- ・ この細胞治療についての新しい情報により、この臨床試験を続けることが難しくなったとき
- ・ 試験への参加を依頼する時点で、担当医師が把握できていなかった理由で、本試験の対象とならないと判断された場合
- ・ その他、担当医師が試験を中止すべきであると判断したとき

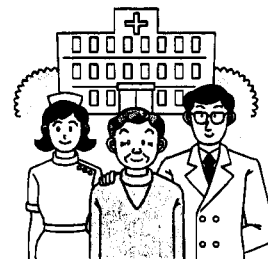
その場合は、2. で紹介しました1)から 4)までの治療法のなかで、あなたの症状に応じて可能な治療を、通常の保険診療として行うこととなります。

10. この試験に参加しない場合の他の治療方法は

従来の運動療法、食餌療法、薬物療法や、2. で紹介しました1)から 4)までの治療法のなかで、あなたの症状に応じて可能な治療を、通常の保険診療でうけることができます。

11. プライバシーの保護について

試験に使用するあなたの血清、心臓組織及び心臓幹細胞は、全て記号化したラベルを貼って管理されます(この処理を匿名化といいます)。記号とあなたを結びつける対応表は厳重に保管し、プライバシーの保護に努めます。またこの臨床試験の結果は新しい治療法の確立のために使用され、また医学雑誌などに発表されることがありますが、その際にあなたの名前や身元などが明らかになるようなことはありません。



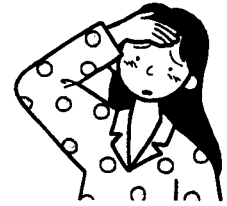
あなたが臨床試験に参加されることを承諾されますと、臨床試験の内容を確認するために、「京都府立医科大学医学倫理審査委員会」(臨床試験の実施に関して討議する京都府立医科大学の委員会)の人、この臨床試験の関係者(京都府立医科大学病院の職員や研究者など)や厚生労働省の担当者などがあなたのカルテや検査結果等を見ることがありますが、これらの人達は業務上知りえたことに関して守秘義務があり、あなたやあなたのご家族のプライバシーが外部に漏れる心配はありません。また、この同意文書に署名されますと、この試験の効果や副作用について調べるため、上記の者がカルテ等の内容を見ることがありますが、これについても御了承いただいたものとして取り扱いさせていただきます。

12. 臨床試験の費用について

この臨床試験に関連する費用は、原則として全て試験を行う側で負担し、試験中(登録してから手術後1年まで)にあなたの負担はありません。しかし試験中に、試験の内容と無関係な病気に対して治療を受ける必要がある場合は、通常の保険診療となりますので、あなたには自己負担分をお支払いいただくことになります。

13. 健康被害が発生した場合は

この臨床試験は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され慎重に行われますが、もしこの臨床試験への参加によって、あなたになんらかの健康被害が生じた場合には京都府立医科大学及び試験担当医師が適切な診療と治療を行います。(ただし補償金、医療手当てなどの補償はありません)。あなたが何か異常を感じた場合は、直ちに担当医師や看護師等にお知らせください。速やかに適切な治療を行います。



なお、この臨床試験で用いる心臓幹細胞に関しては未知の部分もあり、移植後長期間、調査し続けることが望まれますので、1年間の試験期間が終了後も、通常の保険診療として出来るだけ長期にわたり定期的な診察・検査を行わせて頂きたいと考えます。また場合によっては電話、はがき等で状態をお伺いすることもあると考えられますので、その際は、ご協力の程よろしくお願い致します。

14. 参加に伴い守っていただきたいこと

この臨床試験に参加することに同意された場合は、次の事項を守ってください。

- ・ 治療後は、担当医師の指示に従ってリハビリテーションを行って下さい。
- ・ 治療成績を正確に把握するために、担当医師の指示に従ってスケジュールで示しました定期診察を受けて下さい。
- ・ 心臓病治療のために、試験期間を通じて、喫煙は控えて下さい。

上記の事項が遵守されない場合は、担当医師から試験治療の中止をお願いする場合があります。

15. 試験実施計画書の開示について

あなたがこの臨床試験の内容をもっと詳しく知りたい場合には、試験実施計画書を閲覧することが出来ます。希望される場合には担当医師にその旨をお申し出下さい。

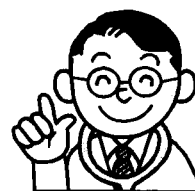
16. 試験終了後の結果の取り扱いは

あなたの臨床試験の結果については後日お知らせしますが、さらに詳しくお知りになりたい場合は、担当医師にご連絡下さい。

また、本臨床試験の結果により、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、提供された血清や細胞に対してではなく、研究者の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。この試験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、京都府立医科大学のものとなります。

17. お問い合わせ先

あなたがこの臨床試験に参加することを検討される時、もし不明な点や不安なことがありましたら、いつでもご遠慮なく担当医師にご相談ください。また、後日になってこの治療の内容についてもっと詳しく知りたいときや、何か心配なことがありましたら、遠慮なく以下の窓口までご相談下さい。



連絡先・相談窓口

医療機関名： 京都府立医科大学附属病院 循環器内科

所在地： 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上る梶井町 465

電話： 075-251-5752 Fax: 075-251-5754

夜間・休日緊急連絡先： 京都府立医科大学医学部附属病院 時間外受付(事務当直)

電話：075-251-5645 (平日夜間・休日対応)

18. この臨床試験に関する研究組織

本臨床試験は以下の研究責任者、分担研究者により、実施されます。

研究責任者(主任研究者)

松原 弘明(京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 教授)

副研究責任者

神田 圭一(京都府立医科大学 外科学教室 心臓血管外科部門 講師)

分担研究者

治療担当

高橋知三郎(京都府立医科大学医学部附属病院・循環器内科)

天野克也(京都府立医科大学医学部附属病院・循環器内科)

土井 潔(京都府立医科大学医学部附属病院・心臓血管外科)

細胞培養担当

木下 茂(京都府立医科大学再生医療・細胞治療研究センター・教授)

外園千恵(京都府立医科大学再生医療・細胞治療研究センター・講師)

天野克也(京都府立医科大学大学院医学研究科・循環器内科学・助教)

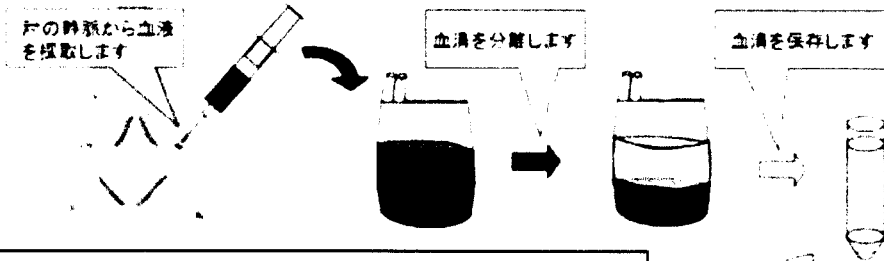
竹原有史(京都府立医科大学大学院医学研究科・循環器内科学・客員講師)

試験遂行補助担当

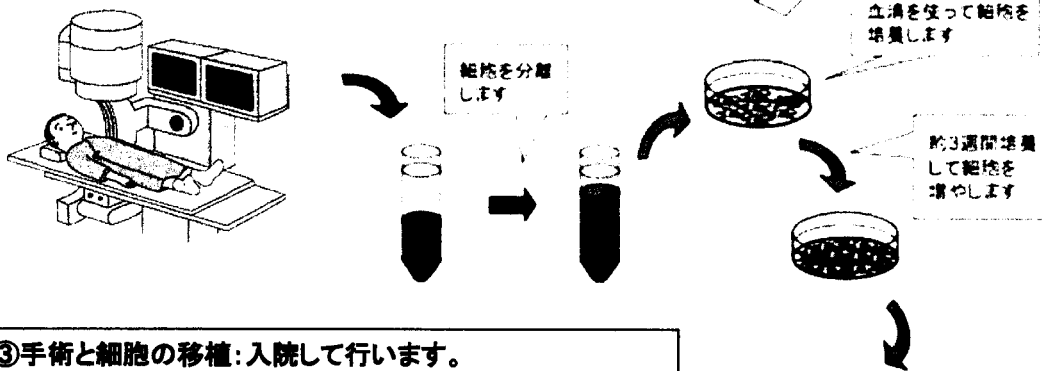
財団法人先端医療財団 臨床研究情報センター

以上のこの臨床試験に加わる研究者が、この臨床試験に関連して特定の利益を受けたり、不利益を受けたりすることはない、また臨床試験の内容に係わる企業などの組織に関与していることはありません。

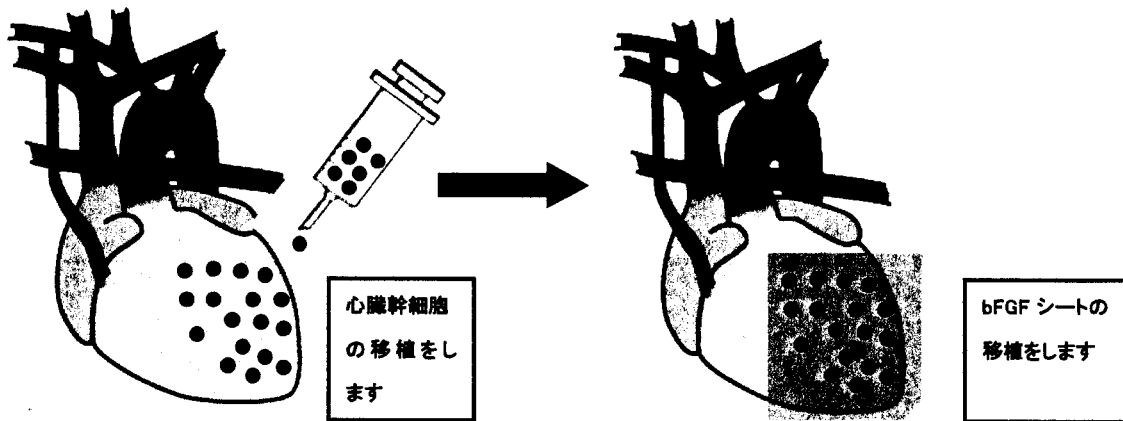
①血清の採取:手術の約5~8週前に行います。



②心筋組織の採取:手術の約5~8週前に行います。



③手術と細胞の移植:入院して行います。



研究者の教育研修歴

氏名	研究責務	所属・身分	教育研修歴
松原 弘明	主任研究者 研究責任者	京都府立医科大学大学院医学研究科教授	循環器内科医として約27年の経歴を有し、細胞培養研究に関しては、約20年の経歴を有する。
神田 圭一	副主任研究者 副研究責任者	京都府立医科大学医学部附属病院 心臓血管外科・講師	心臓外科専門医として約23年の経歴を有し、虚血性心疾患などの病態に対して豊富な手術経験を有する。
土井 潔	試験分担医師	京都府立医科大学医学部附属病院 心臓血管外科・講師	心臓外科専門医として約20年の経歴を有し、虚血性心疾患などの病態に対して豊富な手術経験を有する。
高橋知三郎	試験分担医師	京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科・講師	循環器内科医として約16年の経歴を有し、細胞培養研究に関しては、約13年の経歴を有する。分子細胞医療センターにおけるGMP規準培養技術の講習を受けている。
天野 克也	試験細胞作成者	京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科・研究員	細胞培養研究に関し、約6年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおけるGMP規準培養技術の講習を受けている。
竹原 有史	試験細胞作成者 試験分担医師	京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科・客員講師 旭川医科大学 心血管再生・先端医療開発講座・特任講師	循環器内科医として約15年の経歴を有し、細胞培養研究に関しては、約10年の経歴を有する。分子細胞医療センターにおけるGMP規準培養技術の講習を受けている。
王 英正	共同研究者	京都府立医科大学大学院医学研究科准教授	循環器内科医として約18年の経歴を有し、細胞培養研究に関しては、約15年の経歴を有する。
五條 理志	共同研究者	京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科・客員講師 東京大学医学部附属病院 重症心不全治療開発講座・特任准教授	循環器内科医として約18年の経歴を有し、細胞培養研究に関しては、約15年の経歴を有する。

平成 21 年 7 月 1 日

先端医療振興財団先端医療センター病院から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

慶應義塾大学医学部から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 難治性骨折（偽関節）患者を対象とした自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による骨・血管再生療法に関する第 I・II 相試験
申請者：先端医療振興財団先端医療センター病院 病院長 西尾 利一
申請日：平成 20 年 12 月 18 日

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	難治性骨折（偽関節）患者を対象とした自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による骨・血管再生療法に関する第 I・II 相試験
申請年月日	平成 20 年 12 月 18 日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：先端医療振興財団 先端医療センター病院 研究責任者：黒田 良祐
対象疾患	難治性骨折（偽関節）
ヒト幹細胞の種類	自家末梢血 CD34 陽性細胞
実施期間及び 対象症例数	3 年間 目標症例数 17 例
治療研究の概要	5 日間の G-CSF 投与により動員した、末梢血中の CD34 陽性細胞を採取分離し、偽関節となった下肢骨折部の手術の際に、アテロコラーゲンと共に患部に移植する。
その他（外国での状況 等）	骨再生については、これまで間葉系幹細胞を用いた臨床研究が主に行われ、報告されている。一方 CD34 陽性細胞については、国内外の複数のグループにより、G-CSF で動員された末梢血単核球から CD34 陽性細胞を単離・純化し、慢性重症下肢虚血患者に対して投与する臨床研究はすでに報告されている。
新規性について	本研究はこれまで血管再生等に用いられてきた CD34 陽性細胞を、骨折の治療へ応用する臨床研究であるという点で、新規性を有する。

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

1) 第1回審議

①開催日時： 平成21年2月20日(金) 10:00~12:00
(第7回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

平成20年12月18日付けで先端医療振興財団先端医療センター病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:難治性骨折)について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

- 対象症例は「初回治療後6ヶ月が経過しても骨癒合が得られず、その後3ヶ月間、骨癒合の進行が見られない偽関節患者」とあるが、この間の治療(例えば電気刺激、超音波刺激等の仮骨形成促進術あるいは骨移植術など)に関しては、一切問わないということか?術後、骨癒合傾向が認められない場合でも、上記仮骨形成促進術はプロトコル逸脱となるため、行われなかったための不利益を被験者に説明する必要がある。
- 非排膿型とはいえ、感染性偽関節を含めることは妥当か。
- ラット難治性骨折のモデルは萎縮型の骨偽関節のモデルということになると思われるが、本研究では被験者に肥厚型も含むことになる。この点について見解は如何?
- 個々の症例に対する移植細胞数の基準は何か?大きな骨欠損部を有する場合、骨移植が併用されると想定されるが、その場合の細胞数は?
- CD34陽性細胞と単核球細胞移植を比較して、CD34陽性細胞の移植が優れているとされているが、この両細胞の比較のみでよいか。例えば、幹細胞のマーカーはCD133があるが、それよりもCD34のほうが優れているのかという根拠はあるか?
- CD34陽性細胞が本当に骨芽細胞になるのか。また、血液になるCD34と血管内皮になるCD34と骨になるCD34が同じものか、その辺のディスカッションが全くない。
- CD34陽性細胞の保存に関して、効果の有無に関連して生物学的・免疫学的検討を行うのであれば、臨床研究の趣旨から積極的に協力を求めるべきと思いますし、その場合にどのような内容の検討を行うかについても明らかにしておくべきではないか?
- G-CSFに関しては、日本輸血学会と造血細胞移植学会共同のガイドラインが存在しており、本研究での使用基準と当該ガイドラインとの相違点とそのリスクへの配慮等に触れておく必要があるのではないか。
- アテロコラーゲン担体としてCD34陽性細胞を埋め込んだ時の細胞の長期の生存性や安定性について試験結果があれば示してください。

2) 第2回審議

①開催日時：平成21年6月3日(水) 17:30~19:30

(第8回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの確認に対し、先端医療センター病院から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、第2回目の議論を行い、引き続き実施計画の指針への適合性についての審議を行った。

その結果、再度出された疑義・確認事項について、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に持ち回りで審議することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

○ 対象症例は「初回治療後6ヶ月が経過しても骨癒合が得られず、その後3ヶ月間、骨癒合の進行が見られない偽関節患者」とある。難治性骨折には肥厚型と委縮型があり、本研究では肥厚型を含むことはやむをえない判断であると思われる。ただし骨癒合の評価にあたっては委縮型、肥厚型に分けた判断が必要である。評価項目として型別の項目も必要であろう。

○ 委縮型と肥厚型の2群にわけることによって症例数が不足することは生じえないか。プロトコル、インフォームドコンセントに反映されるようであれば対応が望まれる。

3) 第3回審議

①委員会の開催はなし

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの確認に対し、先端医療センター病院から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部に報告することとした。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

○ 細胞移植による臨床試験の参加により、二次的な外科治療の追加は受けることができないことを、同意文書に明記しインフォームドコンセントを追加することに変更した。

○ 対象疾患について、非感染性偽関節と感染性偽関節非排膿型静止感染型を対象として、類型別の治療効果についての評価を行うこととした。

○ CD34陽性細胞は同容量の単核球細胞移植より十分な血管再生、骨新生効果がヌードラット難治性骨折モデルで示されていること、動物実験ではCD133陽性細胞と93%はオーバーラップしているため、治療効果には優劣はないこと、CD34陽性細胞が骨の他血液系・血管系細胞に分化しうる細胞が含まれていることを明確に記載した。

○ G-CSF による末梢血幹細胞の動員やアテロコラーゲンの混和による安全性を明記した。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果


先端医療振興財団先端医療センター病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：難治性骨折）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、それらの結果を実施計画及び患者への同意説明文書に適切に反映させた。その上で、本審査委員会は本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 20 年 12 月 18 日

厚生労働大臣殿

所在地	神戸市中央区港島南町 2-2	(郵便番号 650-0047)
研究機関 名	財団法人先端医療振興財団 先端医療センター病院	078-306-1700 (電話番号) 078-306-1708 (FAX 番号)
研究機関の長 役職名・氏名	病院長 西尾 利	

下記の人幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
難治性骨折(偽関節)患者を対象とした自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による骨・血管再生療法に関する第 I・II 相試験	整形外科・非常勤嘱託医師(兼 神戸大学医学部附属病院整形外科 講師)・黒田 長祐

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	本臨床研究の目的は、既存治療に抵抗性を示す難治性骨折(偽関節)患者を対象に、自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法の安全性及び臨床効果を検討する点にある。 本臨床研究の意義は、治療に難渋し、かつQOLを著しく低下させる難治性骨折(偽関節)に対する治療法を確立する点にある。
臨床研究の対象疾患	
名称	難治性骨折(偽関節)
選定理由	これまでの研究から、治療に難渋しQOLを著しく低下させる難治性骨折(偽関節)に対する新たな治療法として、自家末梢血CD34陽性細胞移植の有用性が示唆されたため。
被験者等の選定基準	<p>以下に適格規準の抜粋を示す。詳細については、別紙7「試験実施計画書」を参照されたい。</p> <p>【選択規準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 大腿骨、または脛骨骨折患者 ・ 同意取得時の年齢が20歳以上70歳未満で、本人から文書による同意が得られている患者 <p>【除外規準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 先天性偽関節の患者 ・ 何らかの中樞神経障害による下肢運動麻痺(脳梗塞、脊髄損傷による下肢麻痺など)を合併する患者 ・ 悪性腫瘍を合併する、又は5年以内の既往を有する患者 ・ 末期腎不全のために維持透析中の患者 ・ 肝硬変の患者 ・ 白血球4,000/μL未満または10,000/μLを超える患者 ・ 血小板10万/μL未満の患者 ・ ヘモグロビン8g/dL未満の患者 ・ AST(GOT)が100 IU/L以上またはALT(GPT)100 IU/L以上の患者 ・ 38℃以上の発熱を伴う感染症を合併する患者 ・ コントロール困難な精神障害を合併する患者 ・ 他の臨床試験に参加中の患者 ・ 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある又は治療期終了時まで妊娠を計画している女性患者、あるいはパートナーの妊娠を希望する男性患者
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	自家末梢血CD34陽性細胞
由来	自己・非自己・株化細胞 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は	詳細については、別紙7「試験実施計画書」を参照されたい。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

調製(加工)行程	有
非自己由来材料使用	有 動物種(ウシ真皮)
複数機関での実施	無
他の医療機関への授与・販売	無
安全性についての評価	使用する医薬品は、薬事承認に基づく用法用量である。さらに、使用する医療用品は、異なる用途であるものの広く使用されている。また、使用するCD34陽性細胞分離機器は滅菌された閉鎖回路を用いた清潔操作であり、担体と分離細胞の混和作業をCPCにて行うため、コンタミネーションの可能性が極めて低い。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	下肢重症虚血患者に対する自家末梢血CD34陽性細胞移植血管再生治療の有用性が報告されており、さらに基礎研究において難治性骨折モデルラットに対するヒト末梢血CD34陽性細胞移植の有効性が確認できたため。
臨床研究の実施計画	従来の保存的治療に抵抗性を示す難治性骨折患者を対象に、自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法の安全性、有効性を検討する。目標症例数は主要評価項目解析対象症例として17例で、臨床試験参加期間は登録から細胞移植後1年間とする。試験予定期間は2009年3月～2012年3月(うち、登録期間は2009年3月～2011年2月)とする。
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	<p>研究責任医師及び分担医師は、被験者が本臨床試験に参加する前に、被験者に対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し、本臨床試験の参加について自由意思による同意を被験者から文書により得る。さらに、同意を得る前に被験者が質問をする機会と、本臨床試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。その際、研究責任医師及び分担医師、又は補足説明者としての研究協力者は、全ての質問に対して被験者が満足するように答える。</p> <p>同意文書には、説明を行った研究責任医師、分担医師及び被験者が各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。その同意文書は被験者へ交付し、実施医療機関ではその写し等をカルテに添付して保管する。なお、本臨床試験協力者が補足的に説明を行った場合には、協力者も記名捺印又は署名し、日付を記入する。</p> <p>被験者が本臨床試験に参加している間に、説明・同意文書が改訂された場合は、研究責任医師及び分担医師は、その都度当該情報を速やかに被験者に伝え、本臨床試験に参加するか否かについて被験者の意思を確認するとともに、改訂された説明・同意文書を用いて改めて説明し、本臨床試験の参加継続について被験者から自由意思による同意を文書により得る。</p> <p>本臨床試験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、研究責任医師及び分担医師、ならびに被験者はその旨を記載した文書(同意撤回文書)に各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。その同意撤回文書は被験者へ交付し、実施医療機関ではその写し等をカルテに添付して保管する。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

説明事項	<p>同意説明文書には以下項目に係る内容が含まれる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床試験について 2. 本臨床試験の必要性 3. 本臨床試験の目的 4. 本臨床試験の方法 5. 試験への予定参加人数 6. 予想される効果と副作用 7. 他の治療法 8. 個人情報の保護 9. 研究期間中及び終了後の試料及び資料等の取扱い方針について 10. 臨床試験の費用 11. 健康被害が発生した場合 12. 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 13. プロトコル治療の中止について 14. 自由意志による参加について 15. 同意の撤回について 16. 試験期間中の遵守事項 17. 試験結果の取り扱い 18. 研究成果の公表 19. 研究計画書等の開示について 20. 研究結果の開示について 21. 連絡先・相談窓口 				
<p>単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合</p>					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; padding: 5px;">研究が必要不可欠である理由</td> <td style="padding: 5px;">該当せず</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">代諾者の選定方針</td> <td style="padding: 5px;">該当せず</td> </tr> </table>	研究が必要不可欠である理由	該当せず	代諾者の選定方針	該当せず	
研究が必要不可欠である理由	該当せず				
代諾者の選定方針	該当せず				
<p>被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 研究責任者の責務 研究責任者は、発現した事象又は情報について重大な事態であるかどうかを判断する。研究責任者は重大な事態と判断した事象又は情報について、医療機関の長に対して速やかに報告する。また、医療機関の長の指示を受ける前に、必要に応じ、本臨床試験の中止その他の暫定的な措置を講じる。 2. 医療機関の長の責務 <ol style="list-style-type: none"> (1) 研究責任者から重大な事態が報告された場合には、原因の分析を含む対処方針につき、速やかに倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し、中止その他の必要な措置を講じるよう指示する。なお、必要に応じ、倫理審査委員会等の意見を聴く前に、医療機関の長は、研究責任者に対し、中止その他の暫定的な措置を講じるよう、指示する。 (2) 倫理審査委員会等の意見を受け、その原因を分析し、研究責任者に中止その他の必要な措置の指示を与えた上で、厚生労働大臣に速やかに報告する。 (3) 医療機関の長は、倫理審査委員会等若しくは厚生労働大臣の意見を受け、又は必要に応じ、研究責任者に対して改善、中止、調査の実施その他の必要な措置を講じるよう指示する。なお、倫理審査委員会等から当該臨床試験を中止するべきである旨の意見を述べられたときは、その中止を指示する。 				

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究終了後の追跡調査の方法	本臨床試験終了から1年間は定期的に診察を行い、プロトコル治療の安全性及び有効性に係る情報を収集する。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有
補償が有る場合、その内容	本臨床試験期間中に副作用が発現した場合、その治療費を負担する。 なお、金銭での補償は行わない。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	各被験者に被験者識別コードを付与し、カルテ番号等被験者を特定しうる番号・記号等は用いない。
その他	
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>本臨床試験は、文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」からの助成等を充てるものとする。</p> <p>②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項</p> <p>これまでに、骨再生を目的とした骨髄間葉系細胞移植の臨床応用が実現しているが、必ずしも十分な治療効果が得られている状況ではなく、さらに骨髄からの細胞採取の侵襲性や手間、手技に関する問題点も指摘されている。本臨床研究で検討する治療法は低侵襲であり、かつ、これまでの非臨床試験の結果から高い治療効果が期待されることから、新規性を具備する研究であると考えられる。</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙○参照」と記載すること。

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 別紙1 研究者の略歴および研究業績
- 別紙2 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 別紙3 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
- 別紙4 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 別紙5 インフォームド・コンセントにおける説明文章及び同意文章様式
- 別紙6 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- 別紙7 試験実施計画書
- 別紙8 自家末梢血CD34陽性細胞の採取と移植の標準作業手順書
- 別紙9 臨床研究「難治性骨折(偽関節)患者を対象とした自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法に関する第I・II相試験」実施における神戸大学医学部附属病院と財団法人先端医療振興財団先端医療センターとの診療連携に関する基本協定

臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨

1. この臨床試験の目的

この臨床試験では、試験参加基準を満たす患者さんに対して自身の血液から採りだした CD34 陽性細胞を偽関節となった下肢骨折部にコラーゲンとともに移植することにより、新しい血管・骨をつくりだす（血管・骨再生）ことができるかどうか及び新しくできた骨により骨折治癒が得られるかどうかに関して、有効性と安全性を調べます。

2. 偽関節について

偽関節は、長期間にわたり骨折の治癒が認められない状態をいい、特に、下肢偽関節は歩行が大きく制限されるため、日常生活に著しい支障をきたします。さらに、多くの場合で治癒までに手術を繰り返すため、患者さんは大きな負担を強いられます。

3. これまでの治療法

下表のとおり、通常、下肢偽関節に対しては、再治療として外科的な髄内釘などによる再内固定術に骨移植（血管柄付き骨移植も含む）や骨皮質剥離手術を組み合わせで行います。この外科的手術と平行して低出力超音波パルス治療を行うこともあります。これらの治療により、骨折治癒が得られる可能性もありますが、確実な方法とはいえません。さらに、骨折治癒が得られるまで何度も手術を繰り返すことになる可能性があります。

また、研究段階の治療法もいくつか報告されていますが、いずれも確立された治療法ではありません。

従来の治療法	
外科的な手術	再内固定術（髄内釘等） 骨移植（血管柄付き骨移植も含む） 骨皮質剥離手術
保存的治療	低出力超音波パルス治療
研究段階の治療法	
細胞移植による骨再生療法	骨髄細胞
成長因子による骨再生療法	BMP-2, FGF-2

4. 自家末梢血 CD34 陽性細胞（末梢血幹細胞）移植による骨・血管再生治療法

CD34 陽性細胞という細胞は、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注入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。これまでに、ヒトの CD34 陽性細胞を血管の閉塞したマウスの下肢に筋肉注射（細胞移植）することによって、新しい血管がつくりだされ（これを血管再生と呼んでいます）、血流が改善することが示されています。また、下肢以外の臓器（心臓）について、ブタにおける実験では血流が改善し臓器機能の改善が示されています。

さらに、これまでの動物実験で、ヒトの CD34 陽性細胞を骨折したラットに局所投与（細胞移植）することで新しい血管だけでなく骨もつくりだされ（これを骨・血管再生とよんでいます）、骨折の治癒が示されています。

よって、ヒト CD34 陽性細胞を用いた骨・血管再生治療法は、下肢偽関節に対する新しい治療法になる可能性があります。

5. 治療方法

この臨床試験で計画された治療の実施方法は、1)血液から CD34 陽性細胞（血管の幹細胞）を採り出す処置、と 2)手術時に下肢骨折部に細胞を注入する処置、の大きく 2 つに分けることができます。この臨床試験では、これら 1) 及び 2) の行為を先端医療センターで実施し、それ以外の検査・診察等については神戸大学医学部附属病院で実施いたします。

(1) 血液から血管の幹細胞を採り出す処置

血管の幹細胞は、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、治療に必要な数の細胞を自己の血液中から得るために、骨髄にある細胞を血液中に送り出す効果のある顆粒球コロニー刺激因子製剤(G-CSF)を1日に体重1kg当たり5μg（末期腎不全を合併する患者では半量の1日体重1kgあたり2.5μg）の用量で、5日間皮下注射いたします。

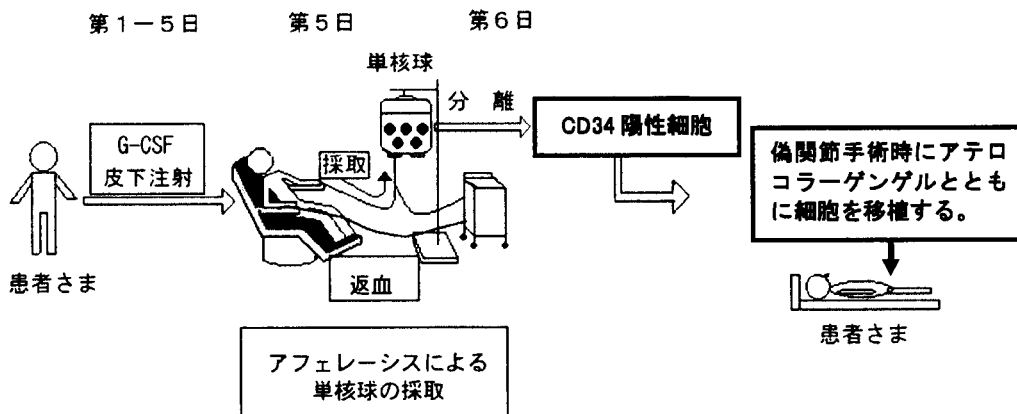
さらに、効率よく細胞を採り出すため、注射開始5日後に静脈から必要な成分を血液成分分離装置の使用により採り出します（この作業をアフェレシスといいます）。

以上の細胞のとり出し方は、既に一般的な治療法として確立されています。

また、アフェレシスで採り出した血液細胞には移植に用いる CD34 陽性細胞だけではなく、他の種類の細胞も含まれるため、磁気細胞分離装置の使用により、CD34 陽性細胞を分離します。使用する磁気細胞分離装置について、本邦では医療機器として未承認ですが、海外では多くの国（アメリカ合衆国、ヨーロッパ諸国など）で承認され実際に使用されています。

(2) 手術時に下肢骨折部に細胞を注入する処置

以上のような方法で分離された CD34 陽性細胞を従来の偽関節手術（髄内釘入れ替え、骨移植、骨皮質剥離手術）時に下肢の骨折部にコラーゲンとともに体重1kg当たり 5×10^5 個を移植します。なお、使用するコラーゲンはいわゆる狂牛病の感染リスクなしに分類される「皮」を使用して製造されています。



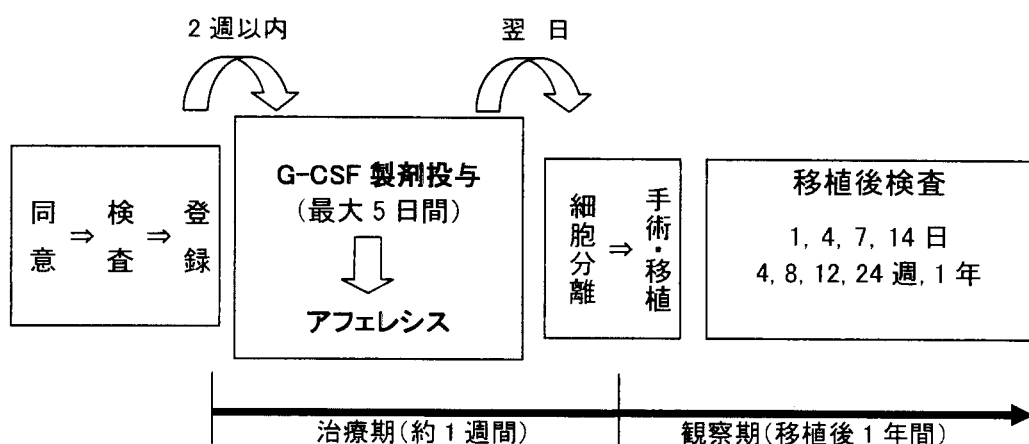
6. 臨床試験のスケジュール

はじめに、本臨床試験に参加する前に、医師により患者さんに対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し、本臨床試験の参加について自由意思による同意を文書により取得します。

そして、本臨床試験の対象者としての適格性を判断する検査を行い、適格と判断された場合には登録を行い、プロトコル治療を開始します。

登録から2週間以内に血液から血管の幹細胞を採り出す処置を開始し、続いて手術時に下肢骨折部に細胞を注入する処置を行います。

さらに、移植後1, 4, 7, 14日, 4, 8, 12, 24週及び1年時に規定の検査を実施します。



7. 併用禁止薬・併用禁止療法

以下の薬剤や治療は本臨床試験の評価に影響を及ぼすため、**※細胞移植した日を0日と見做す**試験期間中は使用や実施を禁止します。

- (1) この臨床試験で規定しない G-CSF の使用
- (2) 他の臨床試験薬／治験薬の使用
- (3) この臨床試験で規定しない骨再生療法の実施

8. 併用制限薬

抗血小板薬及び抗凝固薬について、医師の指導により手術前後の期間における使用を制限します。

9. 有効性，機器性能及び安全性評価

(1) 有効性評価

1) 主要評価項目

治療後 12 週におけるレントゲンの骨折治癒の有無を評価します。

2) 副次評価項目

① 臨床症状

- ・ 治療後 12 週，24 週，1 年における臨床的骨折治癒の有無を評価します。
- ・ 臨床的骨折治癒期間：細胞移植時から臨床的骨折治癒に至るまでの期間を評価します。

② 下肢レントゲン所見

- ・ 治療後 24 週，1 年におけるレントゲンの骨折治癒の有無を評価します。
- ・ 治療後 12 週，24 週，1 年における骨癒合スコアを出して評価します。
- ・ レントゲンの骨折治癒に至った期間を評価します。

(2) 機器性能評価項目

磁気細胞分離機器の性能を総合的に評価します。

(3) 安全性評価項目

本臨床試験期間内に発現した全ての有害事象を評価します。

患者さまへ

難治性骨折（偽関節）患者を対象とした 自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法 に関する第Ⅰ・Ⅱ相試験

についてのご説明

- はじめに、担当医師が説明しますので、その後この説明文書をよくお読みください。

この文書は、当院で実施している「難治性骨折（偽関節）患者を対象とした自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による骨・血管再生療法に関する第Ⅰ・Ⅱ相試験」という臨床試験について説明したものです。担当医師からこの臨床試験の説明をお聞きになり、試験の内容を十分理解して頂いた上で、この臨床試験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。この臨床試験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。

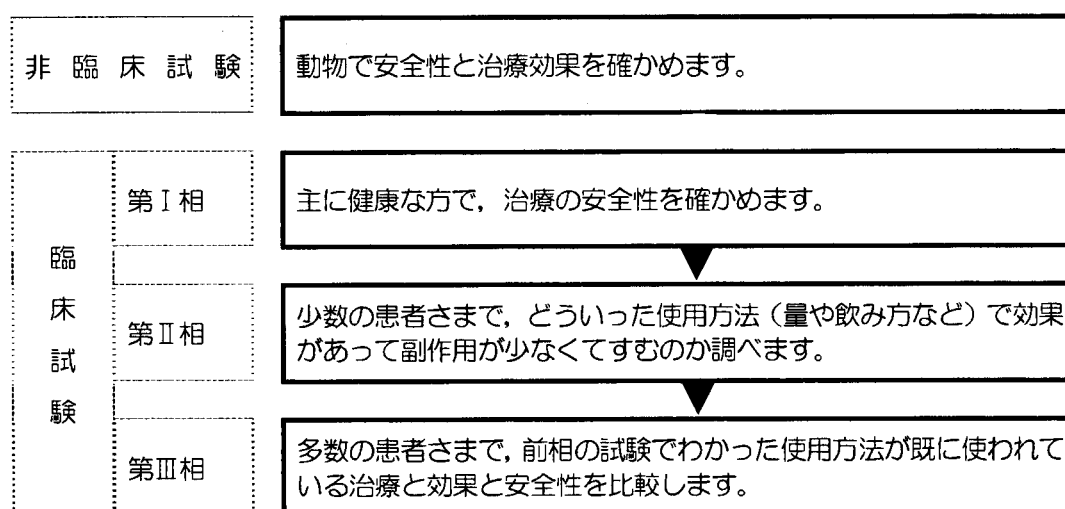
たとえ参加されなくても今後の治療において、不利益になることはありません。

さらに、この臨床試験への参加に同意した後でも、臨床試験が開始されてからでも、あなたが参加の辞退を希望されれば、いつでも自由に辞退することができます。辞退した場合でも、あなたにはこの臨床試験治療以外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. 臨床試験について

医学における治療の技術は、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。治療技術には治療効果に優れ、副作用の少ないことが望まれます。

新しい技術が患者さまの治療に使われるようになるまでに、次のようなステップを経ています。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が行われます。これを非臨床試験（または前臨床試験）といいます。その後、病気や症状に対して“どれだけ効くか”という「有効性」と、有害事象・副作用がどれくらい現れるか”という「安全性」について患者さまの協力により試験を行います。これを臨床試験といいます。



一般に臨床試験は、第Ⅰ相から第Ⅲ相試験までの過程を経て進められていきますが、この臨床試験では細胞治療の「安全性」だけでなく「有効性（効力）」についても検討しますので、第Ⅰ・Ⅱ相試験になります。

（この臨床試験において予想される効果と危険性については「6 予想される効果と副作用」を参照してください。）

さらに、この臨床試験の計画の内容は、国の定める指針（ヒト幹細胞を用いる臨床試験に関する指針）等に基づいて、研究に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どうか、研究を実施する医療機関の倫理委員会及び厚生労働省で十分に検討された上で承認を受け、さらに実施医療機関の長からの許可を得た後に行われます。

2. この臨床試験の必要性

2.1 難治性骨折（偽関節）について

あなたの病気は難治性骨折（偽関節）と診断されており、一般的に以下の「Mullerによる感染の有無による偽関節の分類」で5つの型に分類されます。

下肢偽関節は、長期間にわたり骨折の治癒が認められない状態をいい、歩行が大きく制限されるため、日常生活に著しい支障をきたします。さらに、多くの場合で治癒までに手術を繰り返すため、患者さまは大きな負担を強いられます。

分類		代表的な所見
非感染性偽関節	肥厚性偽関節	骨折端の血行が豊富で仮骨（修復された新しい骨）は形成されているが骨癒合が得られていない
	骨萎縮型偽関節	骨折端の血行に乏しく線維組織があり仮骨はほとんど認められない
	骨欠損型	一部の骨片が摘出され、骨折部に隙が存在する
感染性偽関節	非排膿型偽関節	3ヶ月以上膿（うみ）の排出がなく鎮静した状態にある「静止感染型」と、3ヶ月以上膿（うみ）の排出はないが症状が認められる「活動型」がある
	排膿型偽関節	膿（うみ）の排出がある

2.2 これまでの治療法

下記のとおり、通常、下肢偽関節の患者さまには、再治療として外科的な髄内釘などによる再内固定術に骨移植（血管柄付き骨移植も含む）や骨皮質剥離手術を組み合わせで行います。この外科的手術を平行して低出力超音波パルス治療を行うこともあります。これらの治療により、骨折治癒が得られる可能性もありますが、確実な方法とはいえません。さらに、骨折治癒が得られるまで何度も手術を繰り返すことになる可能性があります。

また、研究段階の治療法もいくつか報告されていますが、いずれも確立された治療法ではありません。

従来の治療法	
外科的な手術	再内固定術（髄内釘等） 骨移植（血管柄付き骨移植も含む） 骨皮質剥離手術
保存的治療	低出力超音波パルス治療
研究段階の治療法	
細胞移植による骨再生療法	骨髄細胞
成長因子による骨再生療法	BMP-2, FGF-2

2.3 新しい治療法

下肢偽関節に対する新しい治療法として、「自家末梢血 CD34 陽性細胞（末梢血幹細胞）移植による骨・血管再生治療」があります。

CD34 陽性細胞という細胞は、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注入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。これまでに、ヒトの CD34 陽性細胞を血管の閉塞したマウスの下肢に筋肉注射（細胞移植）することによって、新しい血管が作りだされ（これを血管再生と呼んでいます）、血流が改善することが示されています。また、下肢以外の臓器（心臓）について、ブタにおける実験では血流が改善し臓器機能の改善が示されています。

さらに、これまでの動物実験で、ヒトの CD34 陽性細胞を骨折したラットに局所投与（細胞移植）することで新しい血管だけでなく骨も作りだされ（これを骨・血管再生とよんでいます）、骨折の治癒が示されています。

よって、ヒト CD34 陽性細胞を用いた骨・血管再生治療法は、下肢偽関節に対する新しい治療法になる可能性があります。

3. この臨床試験の目的

この臨床試験では「Muller による感染の有無による偽関節の分類」のうち非感染性偽関節又は感染性偽関節非排膿型偽関節静止感染型の患者さんを対象として、血液から採りだした CD34 陽性細胞を偽関節となった下肢骨折部にコラーゲンとともに移植することにより、新しい血管・骨を作りだす（血管・骨再生）ことができるかどうか及び新しくできた骨により骨折治癒が得られるかどうかに関する有効性と安全性を調べます。

4. この臨床試験の方法

4.1 対象となる患者さま

以下(1)から(4)の全てにあてはまる方が対象となります。

- (1) 大腿骨、または脛骨骨折患者さま
- (2) 最初の治療から6ヶ月以上経過しても骨癒合が得られず、さらに3ヶ月以上骨癒合の進行が認められない偽関節患者さま
- (3) Muller分類において非感染性偽関節あるいは感染性非排膿型偽関節静止感染型に属すると診断された患者さま
- (4) 同意取得時の年齢が20歳以上70歳未満で、本人から文書による同意が得られ

た患者さま

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。

- (1) 先天的な偽関節が認められた患者さま
- (2) 多箇所にて偽関節が認められた患者さま
- (3) 放射線治療、化学療法を受けている患者さま、あるいはステロイド、免疫抑制剤を服用中の患者さま
- (4) 脳・脊髄神経障害による下肢運動麻痺が認められた患者さま
- (5) この臨床試験で使用するお薬や処置に対するアレルギー歴等が確認された患者さま
- (6) がん（血液がん・固形がん）と診断された、または過去にがん完治と診断されてから無再発期間が5年以上経過していない患者さま
- (7) 糖尿病増殖性網膜症と診断された患者さま
- (8) 不安定狭心症と診断された患者さま
- (9) 心筋梗塞、脳梗塞、脳出血又は一過性脳虚血発作を発症して6ヶ月以上経過していない患者さま
- (10) 本人又は家族にリウマチ性関節炎、乾癬関節炎、全身性または盤状紅班性狼瘡、皮膚筋炎、多発性筋炎、橋本甲状腺炎、グレーヴィス病、多発性動脈炎、鞏皮症、潰瘍性結腸炎、クローン病、シェーグレン症候群、ライター症候群、混合結合組織病等の自己免疫疾患と診断された、又は過去に診断された患者さま
- (11) 末期腎不全のために維持透析中の患者さま
- (12) 肝硬変の患者さま
- (13) 間質性肺炎と診断された、あるいは過去に診断された患者さま
- (14) 脳外科専門医が治療を要すると判断した脳動脈瘤が認められた患者さま
- (15) 血液検査の結果、白血球数、血小板数、ヘモグロビン及び造血機能を示す検査値が規準を満たさない患者さま
- (16) 検査により脾臓の腫れが認められた患者さま
- (17) 偽関節のある下肢に難治性の壊疽又は潰瘍病変が認められた患者さま
- (18) 9ヶ月以内に細胞移植対象となる偽関節部位に外科的治療が実施された患者さま
- (19) プロトコル治療期間中に本臨床試験による偽関節手術以外の外科的治療の実施が予定されている患者さま
- (20) 38℃以上の発熱を伴う感染症が認められた患者さま
- (21) 重い精神障害を有する患者さま

- (22) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある、又は治療期終了時までには妊娠を計画している女性患者さま、あるいはパートナーの妊娠を希望する男性患者さま
- (23) 他の臨床試験に参加中の患者さま
- (24) その他、臨床研究責任医師または分担医師が本研究の対象として医学的根拠に基づき不適当と判断した患者さま

4.2 治療方法

この臨床試験で計画された治療（以下「プロトコル治療」とします）の実施方法は、1) 血液から CD34 陽性細胞を採り出す処置と、2) 手術時に下肢骨折部に細胞を注入する処置の 2 つに大きく分けることができます。

この臨床試験では、これら 1) 及び 2) の行為を先端医療センターで実施し、それ以外のこの臨床試験の対象となる患者さまかどうかを調べる検査や手術・移植後の検査等については神戸大学医学部附属病院で実施いたします。

4.2.1 あなたの血液から血管の幹細胞を採り出す処置

血管の幹細胞は、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、図 1 に示しますように、治療に必要な数の細胞をあなたの血液から得るために、骨髄にある細胞を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（G-CSF 製剤：商品名=グラン® キリンファーマ株式会社）を 1 日に体重 1kg 当たり 5 μ g（末期腎不全を合併する患者さまでは半量の 1 日体重 1kg あたり 2.5 μ g）の用量で、5 日間皮下注射いたします。次に効率よく細胞を採り出すため、注射開始 5 日後にあなたの静脈から必要な成分を血液成分分離装置（図 2 参照）を使ってとります（この処置は、アフェレシスと呼ばれており、単核球という成分をとりだし、それ以外の大部分の血液成分をあなたのからだの中に戻します）。以上の細胞のとり出し方（皮下注射とアフェレシス）は、すでに一般的な治療法として確立されています。アフェレシスで採り出した単核球には CD34 陽性細胞だけではなく、他の種類の細胞も含まれています。そこで採り出した単核球細胞を磁気細胞分離装置（図 2 参照）という機械により、CD34 陽性細胞のみを分離します。この磁気細胞分離装置（CliniMACS）は本邦では医療機器として未承認ですが、海外では多くの国（アメリカ合衆国、ヨーロッパ諸国など）で承認され、実際に使用されているものです。

4.2.2 偽関節手術と手術時に下肢骨折部に細胞を注入する処置

偽関節手術は、通常行われるものと同様の方法で行います。まず、現在大腿骨また

は脛骨内に入っている髄内釘を抜去し、新しい髄内釘に入れ替える手術を行います。次に、腸骨より自家骨を採取し骨折部を切開して、そこに採取した自家骨を移植する自家骨移植術を行います。最後に血行ならびに骨癒合を促進させる目的で、骨折部周囲の骨にノミなどを用いてキズを入れます。これに加えて、上記のような方法で分離されたCD34陽性細胞を、下肢の骨折部にコラーゲンとともに体重1kg当たり 5×10^5 個を移植します。なお、使用するコラーゲンはいわゆる狂牛病の感染リスクなしに分類される「皮」を使用して製造されています。

目標とする細胞数よりも多くの細胞が採取され、患者さまから同意をいただいた場合には、後日に細胞の機能と治療効果との関連をFACS解析・PCRなどといった細胞の性質を調査する手法を用いて生物学的・免疫学的に調べるため、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、これらの調査によって得られた結果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。ただし、患者さまの遺伝子解析は行いません。また、上記の生物学的・免疫学的検討が終了すれば、保存された細胞を破棄致します。細胞の保存に同意す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し、その場合は保存された細胞を破棄致します。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、同じように治療を受けることができます。

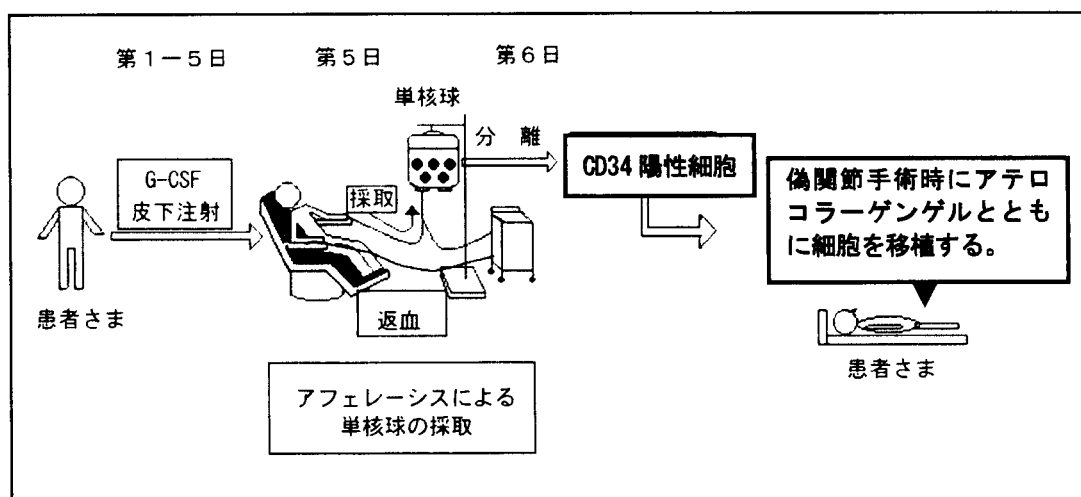


図 1 この臨床試験における細胞の採取方法と移植方法

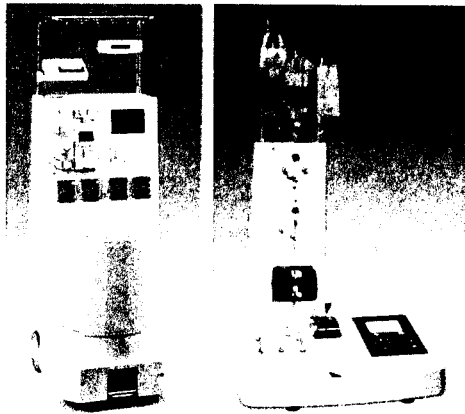


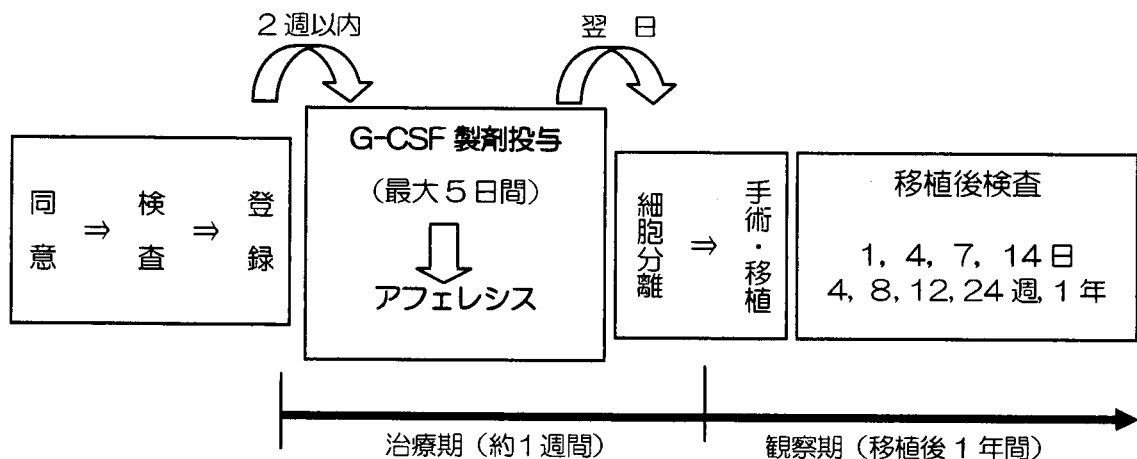
図 2 血液成分分離装置（左）と磁気細胞分離装置（右）

4.3 臨床試験のスケジュール

はじめに、この臨床試験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。あてはまると判断された場合には、プロトコル治療の開始が可能となります。

予定参加期間は、同意をいただいた日から細胞移植後 1 年間となります。

そのうち、入院して検査・治療を受けていただく期間は、G-CSF 製剤投与前日から細胞投与後 1～3 ヶ月間程度を予定しています。なお、この入院期間は患者さまの状態に合わせて担当医師が判断しますので、長くなる場合、短くなる場合があります。



※細胞移植した日を0日とします。

各時点の診察・検査項目およびスケジュールは、以下のとおりです。なお、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、検査内容について不明な点がありましたら、担当医師までお問合せください。

4.3.1 各時点の診察・検査項目

(1) 登録時

- ・ 診察, 問診
- ・ レントゲン検査 (医師の判断により CT 検査を実施する場合があります。)
- ・ アレルギーテスト (アテロコラーゲンに対するアレルギー検査を行います。)
- ・ がん検査: 頭部 MRI・MRA, 胸部・腹部 CT 検査, 便潜血検査, 上部消化管内視鏡検査 (便潜血陽性時に施行), 便中ヒトヘモグロビン検査, 大腸内視鏡検査 (便中ヒトヘモグロビン陽性時に施行), 尿潜血検査, 尿細胞診, 血清 PSA (男性のみ), パパニコロー検査 (女性のみ), 乳房診察・マンモグラフィー (女性のみ)
- ・ 眼底検査 (眼内血管を検査して網膜症の有無・程度を評価します。)
- ・ 免疫内科医による診察 (自己免疫性疾患の有無を検査・診察します。)
- ・ 感染症検査・調査
- ・ 頭部検査 (頭部 MRA により検査します。)
- ・ 脾臓検査 (腹部 CT により検査します。)
- ・ 妊娠検査 (閉経前の女性患者さまを対象とします。)
- ・ 血液検査: 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球分画, 血小板数, 総タンパク, アルブミン, AST, ALT, LDH, CPK, 総ビリルビン, ALP, γ -GTP, BUN, 尿酸, クレアチニン, Na, K, Ca, 中性脂肪, 総コレステロール, CRP, 空腹時血糖, HbA1c (糖尿病患者でのみ実施), プロトロンビン時間, 活性化部分トロンボプラスチン時間, フィブリノーゲン, HBs 抗原, HBc 抗体, HCV 抗体, HIV 抗体, HTLV-1 抗体, サイトメガロウイルス IgM 抗体, パルボウイルス B19 IgM 抗体

(2) G-CSF 投与・アフエレシス時

- ・ 診察・問診
- ・ 血液検査: 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 白血球数, 血小板数, 総タンパク, AST, ALT, LDH, CPK, 総ビリルビン, ALP, γ -GTP, BUN, クレアチニン, Na, K, Ca, CRP*
* : 下線部の項目は G-CSF 投与 2, 4 日時には行いません。
さらに, 下線部以外の項目をアフエレシス前後で検査します。
- ・ 脾臓検査 (G-CSF 投与 1, 4 日目に腹部エコー検査を実施します。)

(3) 移植時

- ・ 診察・問診
 - ・ 血液検査：赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット値，白血球数，血小板数
総タンパク，AST，ALT，LDH，CPK，総ビリルビン，ALP， γ -GTP，BUN，クレアチニン，Na，K，Ca，CRP
 - ・ レントゲン検査
- (4) 移植後 2 週間
- 移植後 1，4，7，14 日時に以下の検査を実施する。
- ・ 診察・問診
 - ・ 血液検査：赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット値，白血球数，血小板数
総タンパク，AST，ALT，LDH，CPK，総ビリルビン，ALP， γ -GTP，BUN，クレアチニン，Na，K，Ca，CRP
 - ・ レントゲン検査（移植後 7 及び 14 日時に実施する。）
- (5) 移植後 4，8，12，24 週時
- ・ 診察・問診
 - ・ 血液検査：赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット値，白血球数，血小板数
総タンパク，AST，ALT，LDH，CPK，総ビリルビン，ALP， γ -GTP，BUN，クレアチニン，Na，K，Ca，CRP
 - ・ レントゲン検査（医師の判断により CT 検査を実施する場合があります。）
- (6) 移植後 1 年又は中止時
- ・ 診察，問診
 - ・ 血液検査：赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット値，白血球数，白血球分
画，血小板数，総タンパク，アルブミン，AST，ALT，LDH，CPK，
総ビリルビン，ALP， γ -GTP，BUN，尿酸，クレアチニン，Na，
K，Ca，中性脂肪，総コレステロール，CRP，空腹時血糖，HbA1c
（糖尿病患者でのみ実施），プロトロンビン時間，活性化部分トロン
ボプラスチン時間，フィブリノーゲン
 - ・ がん検査：登録時と同様の検査を実施します。
 - ・ レントゲン検査（医師の判断により CT 検査を実施する場合があります。）

4.3.2 スケジュール表

各時点で実施される観察・検査項目について、以下表の「○」で示しました。

項目の詳細については前項を確認してください。

観察・検査項目	登録時	G-CSF/ アフェレ シス時	移植時	移植後 2週間	移植後 4,8,12, 24週時	移植後 1年	中止時
診察・問診	○	○	○	○	○	○	○
アレルギーテスト	○						
がん検査	○					○	○
眼底検査	○						
自己免疫疾患検査	○						
感染症検査・調査	○						
頭部検査	○						
脾臓検査	○	○					
妊娠検査	○						
血液検査	○	○	○	○	○	○	○
レントゲン検査	○		○	○	○	○	○

4.4 併用禁止薬・実施禁止療法

以下のお薬および治療は、この臨床試験の評価に影響しますので、この臨床試験に参加されている間は使用や実施はしません。

- (1) この臨床試験で規定しない G-CSF 製剤の使用
- (2) 他の臨床試験薬／治験薬の使用
- (3) この臨床試験で規定しない骨再生療法の実施
- (4) 骨移植等の外科的治療及び超音波療法等の仮骨形成促進術の実施

現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、使用しているお薬をお知らせください。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせ下さい。これらは試験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、この臨床試験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。

4.5 併用制限薬

抗血小板薬及び抗凝固薬について、医師の指導により手術前後の期間における使用が制限されます。

5. 試験への参加予定人数

この臨床試験は、2009年3月から2011年2月を登録期間とする予定です。

上記期間中に、先端医療センターと神戸大学付属病院であわせて約20名の患者さまに参加していただく予定です。

6. 予想される効果と副作用

6.1 予想される効果

CD34陽性細胞を下肢の骨折部に移植することにより、新しい血管・骨を作り出し、難治性骨折（偽関節）を治すことが期待されます。

6.2 予想される副作用

いかなる症状や徴候（有害事象や副作用と呼びます）に関しても、担当医師は注意深く観察いたします。さらに、あなたの担当医師は、有害事象に対する一般的な治療

法を行い、必要があれば臨床試験を中止することもあります。

この臨床試験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、これらの副作用は一部であり、異なる副作用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。

6.2.1 G-CSF製剤による重大な副作用

このお薬は骨髄移植の健常人ドナー（提供者）にも投与されていますが、現在のところ長期的な安全性については確立できておらず、科学的なデータを収集中です。これまで報告されている副作用は以下のとおりです。

なお、難治性骨折（偽関節）に対する顆粒球コロニー刺激因子製剤の使用は保険の適応外となっていますが、国内におけるこれまでの顆粒球コロニー刺激因子製剤の使用の臨床試験成績では、重篤な副作用は報告されていません。

●G-CSF（販売名：グラン®）による重大な副作用（全体）

副作用	頻度
アレルギー ショック	頻度不明
肺 間質性肺炎（肺胞外壁の炎症により線維化をおこした肺炎） 急性呼吸窮迫症候群（肺が損傷され呼吸困難などの症状を示す状態）	頻度不明
脾臓 脾破裂	頻度不明
血液検査 芽球の増加（未熟な白血球細胞が増加した状態）	0.1%未満

●G-CSFによる末梢血幹細胞の動員による副作用

：ある時点の調査で、51人の患者さま全員に何らかの副作用が発現しています。

副作用	頻度
疼痛	
腰痛	24件 (47.1%)
頭痛	10件 (19.6%)
関節痛	8件 (15.7%)
全身症状	
発熱	6件 (11.8%)
血液検査	
LDH上昇（肝機能を示す検査値の異常）	44件 (86.3%)
ALP上昇（肝機能を示す検査値の異常）	35件 (68.6%)
白血球減少・好中球（白血球成分のひとつ）減少	15件 (29.4%)
血小板減少	7件 (13.7%)
CRP上昇（炎症状態を示す検査値の上昇）	6件 (11.8%)

6.2.2 アフェレシスに伴う有害事象

全身倦怠感（30%前後）のほか、四肢のしびれ、めまい、吐き気、嘔吐などの血管迷走神経反射と考えられる症状や、脱水による症状、血小板減少が現れる可能性があります。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、患者さまの安全のために、アフェレシス時には心電図を測定し、さらに緊急時に対応できるよう準備いたします。

6.2.3 全身麻酔に伴う有害事象

挿管などの手技による歯・口腔内に関するトラブルや喉(のど)の痛み、声のかすれ(反回神経麻痺)、肺炎、気管支痙攣(喘息発作)などが起こることがあります。また、麻酔薬に対するアレルギー(ぜんそく、じんま疹、ショックなど)、麻酔薬中毒(けいれん、血圧低下など)、悪性高熱症(高熱、筋硬直など)などの重篤な有害事象も極めてまれに生じることがあります。これらの有害事象に対しては、麻酔科医が迅速に処置をします。

6.2.4 アテロコラーゲンによる有害事象

総症例 1192 例中、24 例に有害事象が認められています。主な副作用は腫脹(腫れ)、発赤(皮膚の一部が赤くなること)、掻痒感(皮膚のかゆみ)、硬結(皮下にできるしこり)(各5%未満)、発熱(0.1%未満)でした。

6.2.5 偽関節手術に伴う有害事象

一般的な偽関節手術に伴う有害事象として、出血(多量の場合は輸血が必要となる事があります)、神経血管損傷(再手術や、下肢機能の障害が起こる事があります)、感染症(抗生剤治療や洗浄、手術が必要になることがあります)、術中に使用する薬剤、器材などに対するアレルギーなどが挙げられます。術中、術後に予期せぬ合併症が起こり、生命にかかわる場合があります。例えば下肢の静脈に血栓が生じ、足が腫れたりする事があります(深部静脈血栓症)。また、まれに血栓が肺の血管に詰まり肺塞栓を起こし、生命に係わる場合があります。その他心筋梗塞、脳梗塞などの可能性も稀ながらあります(病態が判明すれば、それに応じた処置を行います)。この様な重篤な合併症が発生した際には、生命に関わる危険性も否定できません。また、今回の手術でも骨癒合しない(骨が引っ付かない)可能性もあります。その場合には更に繰り返し手術を行っていかねばならないということも考えられます。右下肢の各関節の可動域障害や筋力低下などが長期に渡り残存することがあります。

6.2.6 その他の副作用情報

血液疾患の患者さまへの幹細胞提供者（ドナー）の方に顆粒球刺激因子の注射とアフレスिसをおこなった後に、ドナーの方が海外で8名、国内で1名、死亡されています。いずれのドナーの方の場合でも、死亡と処置の関連は明らかでないと言われています（今回の臨床試験では、患者さまが上記のドナーの方と同様の処置を受けることとなります）。

また、患者さま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、特に有害な副作用は報告されていません。

しかし、同じ細胞を骨折部へ移植する治療に関しては、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、ヒトの安全性は確立されていません。さらに、CD34 陽性細胞の一部が注入部位で血球の細胞（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、ヒトの骨折部へ移植した細胞が元々あった癌を発育させる可能性についても完全に否定はできません。

以上のような副作用を防ぐために、担当医師が十分な観察をします。

万一そのような症状が起きた場合には、適切な処置を行いますので、この臨床試験の途中で、あなたの体に異常が認められた場合には、いつでもどんなことでも遠慮なく担当医師に申し出て下さい。

7. 他の治療法

下肢難治性骨折（偽関節）に対する一般的な治療法としては、二次的外科治療として、再内固定術に骨移植術や骨皮質剥離手術を組み合わせた方法がよく行われます。また、骨折治癒を促進するために骨折超音波治療器を使うこともあります。それでも治癒しない場合は、同様の手術を繰り返す必要があります。ただし、この臨床試験に参加されている間は、これら他の治療法を受けることはできません。

この他に骨再生治療としては、骨髄細胞、成長因子をもちいた治療の有効性について報告されていますが、これらはまだ研究段階のもので（「2.2これまでの治療法」を参照してください）。

8. 個人情報の保護

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ます。病院スタッフには、この臨床試験において知った情報についても同様の守秘義務が課せられます。

しかし、この臨床試験が正しく行われているかどうかを確認するために、倫理審査委員会（臨床試験の実施を決定する委員会）の人、厚生労働省の人などがあなたのカルテを見ることがあります。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。

また、この臨床試験で得られた情報（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。取りまとめられた情報を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。

症例報告書などのデータは、この臨床試験の最終試験報告書の作成後、10年間保存し、その後、期間経過以降に廃棄します。データを破棄する場合は、匿名のまま廃棄します。

このように個人情報厳重に管理されていますので、この臨床試験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。

この同意書に署名されますと、倫理審査委員等によるカルテの閲覧、当院以外の機関への情報提供および結果の公表について同意して頂いたこととなります。

9. 研究期間中及び終了後の試料及び資料等の取扱いの方針について

目標の細胞数より多くの細胞が採取できた場合、効果の有無に関連して細胞の生物学的および免疫学的検討を行うために、移植後に余った細胞を凍結保存します。ただし、遺伝子解析は行いません。凍結保存は通常の造血幹細胞の凍結保存法に従って行います。試験のあと、生物学的・免疫学的検討が終了すれば、保存細胞を破棄します。また、患者様からの同意取得後に保存細胞の破棄を求められた場合にも細胞を破棄します。

本臨床研究に参加して下さった皆様の同意に関する記録等は、本臨床試験の最終成績報告書の提出から10年間は神戸大学整形外科学教室および先端医療センター内にて保管され、その後機密文書として廃棄されます。

10. 臨床試験の費用

細胞移植治療に関連する費用（神戸先端医療センターでの入院費、血液検査、画像検査、投薬、細胞採取、細胞移植、手術費用など）は研究費より負担いたします。ただし、神戸大学医学部附属病院での検査・治療（術前検査費、術後入院費、検査、リハビリ、薬剤等にかかる費用）、すなわち細胞移植治療に関連しない費用に関しては自

己負担（健康保険診療）となります。臨床試験参加にあたって必要になった交通費や食費などの費用に対する支払いは行われません。

また、臨床試験への参加が中止となった場合（「13プロトコル治療の中止について」を参照してください）、以降の費用については通常の保険診療となります。

11. 健康被害が発生した場合

この臨床試験に関連して、臨床試験期間中にあなたに何らかの健康被害が起きた際には、先端医療センターあるいは神戸大学付属病院で、医療費の負担なしに適切な治療が受けられます。但し、健康被害に対する補償は致しません。

また、健康被害と臨床試験との因果関係が明らかに否定できる場合、臨床試験中であっても発生したと考えられる事故による場合、細胞移植の効果が不十分であることによって症状が悪化し治療方法を変える必要がある場合、あなたの故意または重大な過失によって生じた場合などは、臨床試験の中止を決定した時点から通常の保険診療となります（プロトコル治療の中止については「13プロトコル治療の中止について」を参照してください。）。

12. この臨床試験への参加意思に影響を与える情報の伝達

臨床試験の参加期間中に、プロトコル治療に関して、あなた（またはその代諾者）の試験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、試験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。

13. プロトコル治療の中止について

あなたがこの臨床試験の参加に同意し、治療が開始された後で担当医師からあなたにプロトコル治療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、患者さま個人の状態に関するものとこの臨床試験全体に関するものがあります。

【患者さま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プロトコル治療の継続が困難な場合
- (3) お亡くなりになった場合
- (4) 磁気細胞分離装置に不具合が生じプロトコル治療の継続が困難な場合
- (5) 移植細胞が規準を満たさない場合
- (6) プロトコル治療開始後、対象となる患者さまの規準を満たしていないことが判明

した場合

- (7) 検査により骨折治療術後経過の不良が認められた場合
- (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) 併用禁止薬・禁止療法が実施された場合
- (10) その他、試験担当医師が治療継続不能と判断した場合

【試験全体に関する中止理由】

- (1) 試験治療の安全性に問題があると判断した場合

また、あなたが途中で試験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継続して行います。

14. 自由意思による参加について

この研究に参加するかしないかは、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し、よくお考えの上、ご自分の意思で決めてください。たとえ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。

15. 同意の撤回について

いったんこの臨床試験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。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。

16. 試験期間中あなたに守っていただきたい事項

この臨床試験に参加することに同意された場合は、試験期間中、次の事項を守って下さい。

- (1) 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。
- (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、他の医師に処方された薬や、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。
- (3) 試験期間中、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。
- (4) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある方は、この臨床試験に参加できません。

ん。また、この臨床試験に参加している間は、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指示を守ってください。

なお、上記の内容を守って頂けない場合は、担当医師から試験治療の中止をお願いする場合があります。

17. 試験結果の取り扱い

この臨床試験結果を個々の患者さま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。

この臨床試験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。この臨床試験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、この臨床試験に参加した医療機関または試験担当医師に帰属します。

18. 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・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、この同意書によって、あなたの同意が得られたこととなります。

19. 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方は遠慮なくお申し出ください。

20. 研究結果の開示について

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。

21. 連絡先・相談窓口

この臨床試験について、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

神戸大学医学部附属病院

所在地：神戸市中央区楠町7-5-2

電話：078-382-5111

先端医療センター

所在地：神戸市中央区港島南町2-2

電話：078-306-5200

研究責任者

氏名：黒田 良祐（神戸大医学部附属病院整形外科 講師）

電話番号：078-382-5985

担当医師

氏名：川本 篤彦（先端医療センター病院診療開発部再生治療分野血管再生科 医長）

電話番号：078-304-5772

氏名：三輪 雅彦（神戸大学医学部附属病院リハビリテーション部 助教）

電話番号：078-382-5985

氏名：美船 泰（神戸大学医学部附属病院整形外科 医師）

電話番号：078-304-5772

相談窓口

神戸大学医学部 整形外科医局

電話番号：078-382-5985

夜間休日緊急連絡先

神戸大学医学部附属病院

電話番号：078-382-5111

先端医療センター病院

電話番号：078-306-5200

以上、この臨床試験の内容と細胞治療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、この臨床試験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。

神戸大学医学部附属病院長 殿
先端医療センター長 殿

臨床試験参加の同意書①

臨床試験課題名：

難治性骨折（偽関節）患者を対象とした自家末梢血CD34 陽性細胞移植による骨・血管再生療法に関する第Ⅰ・Ⅱ相試験

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。この臨床試験の内容を理解しましたので、臨床試験に参加し、血液中の単核球細胞を採取することに同意します。

ただし、試験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。

<input type="checkbox"/> 臨床試験について	<input type="checkbox"/> 健康被害が発生した場合
<input type="checkbox"/> この臨床試験の必要性	<input type="checkbox"/> 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達
<input type="checkbox"/> この臨床試験の目的	<input type="checkbox"/> プロトコル治療の中止について
<input type="checkbox"/> この臨床試験の方法	<input type="checkbox"/> 自由意思による参加について
<input type="checkbox"/> 試験への予定参加人数	<input type="checkbox"/> 同意の撤回について
<input type="checkbox"/> 予想される効果と副作用	<input type="checkbox"/> 試験期間中あなたに守っていただきたい事項
<input type="checkbox"/> 他の治療法	<input type="checkbox"/> 試験結果の取り扱い
<input type="checkbox"/> 個人情報の保護	<input type="checkbox"/> 研究成果の公表
<input type="checkbox"/> 研究期間中及び終了後の試料及び資料等の取扱いの方針について	<input type="checkbox"/> 研究計画書等の開示について
<input type="checkbox"/> 臨床試験の費用	<input type="checkbox"/> 研究結果の開示について
	<input type="checkbox"/> 連絡先・相談窓口

また、採取された細胞が余った場合、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。

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、患者さまに説明文書と共に同意書（正）をお渡しし、同意書（写）を各医療機関保管用、各医療機関診療録貼付用とする。

同意書

神戸大学医学部附属病院長 殿
先端医療センター長 殿

臨床試験参加の同意書②

臨床試験課題名：

難治性骨折（偽関節）患者を対象とした自家末梢血CD34 陽性細胞移植による骨・血管再生療法に関する第Ⅰ・Ⅱ相試験

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。この臨床試験の内容を理解しましたので、臨床試験に参加し、偽関節手術ならびに CD34 陽性細胞の移植を受けることに同意します。

ただし、試験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。

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> 臨床試験について | <input type="checkbox"/> 健康被害が発生した場合 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の必要性 | <input type="checkbox"/> 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の目的 | <input type="checkbox"/> プロトコル治療の中止について |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の方法 | <input type="checkbox"/> 自由意思による参加について |
| <input type="checkbox"/> 試験への予定参加人数 | <input type="checkbox"/> 同意の撤回について |
| <input type="checkbox"/> 予想される効果と副作用 | <input type="checkbox"/> 試験期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| <input type="checkbox"/> 他の治療法 | <input type="checkbox"/> 試験結果の取り扱い |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護 | <input type="checkbox"/> 研究成果の公表 |
| <input type="checkbox"/> 研究期間中及び終了後の試料及び資料等の取扱いの方針について | <input type="checkbox"/> 研究計画書等の開示について |
| <input type="checkbox"/> 臨床試験の費用 | <input type="checkbox"/> 研究結果の開示について |
| | <input type="checkbox"/> 連絡先・相談窓口 |

同意日： _____年____月____日 本人署名： _____

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、患者さまに説明文書と共に同意書（正）をお渡しし、同意書（写）を各医療機関保管用、各医療機関診療録貼付用とする。

神戸大学医学部附属病院長 殿
先端医療センター長 殿

同意撤回書

臨床試験課題名：

難治性骨折（偽関節）患者を対象とした自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法に関する第Ⅰ・Ⅱ相試験

私は上記試験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： _____年____月____日

本人署名： _____

試験責任医師または分担医師確認日：

_____年____月____日

確認者署名： _____

平成 21 年 7 月 2 日

東邦大学医療センター大森病院から申請のあったヒト幹細胞
臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

東邦大学医療センター大森病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究
実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとり
まとめたので報告いたします。

記

1. 末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のラ
ンダム化比較試験
申請者：東邦大学医療センター大森病院 病院長 山崎 純一
申請日：平成 21 年 3 月 11 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験
申請年月日	平成 21 年 3 月 11 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：東邦大学医療センター大森病院 研究責任者：水入苑生
対象疾患	既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）
ヒト幹細胞の種類	自家末梢血単核球細胞
実施期間及び対象症例数	厚生労働大臣の意見発出から 3 年間、144 例（推奨療法群 72 例，推奨療法＋細胞移植治療群 72 例）
治療研究の概要	G-CSF 皮下注射から 4 日目に自己末梢血を採取、アフレスニスにより単核球を採取、末梢動脈疾患患肢に筋肉内注射し、末梢血管再生効果を見る。札幌北楡病院等を含む計 19 施設による多施設共同研究を予定。
その他（外国での状況等）	Inaba ら、Asahara らは、G-CSF で動員された末梢血単核球から CD34 陽性細胞を単離・純化し、慢性重症下肢虚血患者に対して臨床研究を実施。一方、Kawamura ら（2005）は CD34 陽性細胞を単離・純化することなく、G-CSF 動員による末梢血由来の単核球細胞を重症下肢虚血患者への移植を報告している。その他、Huang, Ishida(2005)、Hoshino（2007）による同様の臨床研究の報告がある。
新規性について	本研究は用いる幹細胞、対象疾患としての新規性はないが、計19施設が参加予定の多施設臨床研究として実施され、推奨療法群あるいは推奨療法及びG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかを無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を推奨療法との比較によって評価するものであり、プロトコールとしての新規性を認める。

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

1) 第1回審議

- ①開催日時： 平成21年6月3日(水) 17:30~19:30
(第8回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

平成21年3月11日付けで東邦大学医療センター大森病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患(慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病))について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

- プロトコール、倫理審査委員会提出書類について、ヘルシンキ宣言および臨床研究指針を最新版に修正すべき。
- 説明同意文書について「説明事項」で「被験者として選ばれた理由」を説明すべき。
- 「3.3 新しい医療」の説明文がわかりにくい。この治療法が臨床研究の対象であるので、患者さんに容易に解るようにするべき。(方法の全体像、G-CSFとは?筋肉注射による痛みについて)
- 「7.2.2 自己血中細胞移植治療」 この部分の文章がわかりにくい。
- G-CSFによる末梢血幹細胞の動員による副作用について、「ある時点で」「その他の副作用」の表現を詳しく説明するように、研究責任者、研究者に周知徹底を依頼した。

2) 第2回審議

- ①委員会の開催はなし

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの確認に対し、東邦大学医療センター大森病院から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

- ヘルシンキ宣言(2008年10月改訂)、臨床研究指針(平成21年厚生労働省告示第415号)に修正した。
- 被験者への説明時には十分な時間をとった上で、説明同意文書をもとに、

被験者として選ばれた理由や治療方法などの説明を行うように、共同研究施設を含む全ての研究責任者及び研究者に文書にて周知徹底している。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

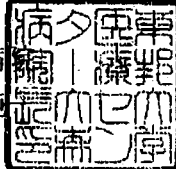
東邦大学医療センター大森病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：対象疾患：既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病））に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、それらの結果を実施計画及び患者への同意説明文書に適切に反映させた。その上で、本審査委員会は本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成21年3月 11 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	東京都大田区大森西 6-11-1 (〒143-8541)
	名称	東邦大学医療センター大森病院 03-3762-4151 (電話番号) 03-5471-3056 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	東邦大学医療センター大森病 病院長 山崎 純 

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動 員自家末梢血単核球細胞移植治療の ランダム化比較試験	東邦大学医療センター大森病院 腎センター 教授 水入 苑生

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験				
研究機関					
名称	東邦大学医療センター大森病院				
所在地	〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1				
電話番号	03-3762-4151				
FAX 番号	03-5471-3056				
研究機関の長					
氏名	山崎 純一				
役職	病院長				
研究責任者					
所属	腎センター				
役職	教授				
氏名	水入 苑生				
連絡先	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 15%; border: none;">Tel/Fax</td> <td style="border: none;">Tel:03-3762-4151 / Fax:03-5471-3056</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">E-mail</td> <td style="border: none;">sm210@med.toho-u.ac.jp</td> </tr> </table>	Tel/Fax	Tel:03-3762-4151 / Fax:03-5471-3056	E-mail	sm210@med.toho-u.ac.jp
Tel/Fax	Tel:03-3762-4151 / Fax:03-5471-3056				
E-mail	sm210@med.toho-u.ac.jp				
最終学歴	昭和45年3月 東邦大学卒				
専攻科目	腎臓学				
専門医・指導医資格	日本内科学会認定内科医・指導医、日本腎臓学会専門医・指導医、日本透析医学会専門医・指導医				
臨床経験歴	36年				
細胞治療研究歴	6ヶ月				
その他の研究者	別紙1参照				
共同研究機関（該当する場合のみ記載してください）					
名称					
所在地					
電話番号/FAX 番号					
共同研究機関の長（該当する場合のみ記載してください）					
役職					
氏名					
臨床研究の目的・意義	<p>【目的】既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）患者を対象として、TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」に準じて治療を行う推奨療法群あるいは推奨療法及び G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかへ無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を、推奨療法との比較によって評価する。</p> <p>主要評価項目は、無増悪生存期間とする。また、副次評価項目は、Fontaine 分類及び Rutherford 分類の推移、生存期間、下肢温存期間、下肢温生存期間、有害事象の発生頻度及びその内容と、プロトコル治療開始後 1, 6ヶ月後及び 1年後の潰瘍・壊疽のサイズ、下肢の虚血性疼痛の重症度、足関節上腕血圧比、足肢上腕血圧比、跛行出現距離及び最大歩行距離とする。尚、本臨床試験は 19 施設の参加が予定されている多施設臨床試験である。</p> <p>【意義】下肢末梢血管障害に対しては一定の効果が期待される治療法が存在はするものの、日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」によると間歇性跛行の場合、患者の約 25%は臨床症状が悪化し、5～10%は慢性重症下肢虚血へ移行する。また、慢性重症下肢虚血の場合は 1年後の転帰として、30%が下肢切断に、25%が死亡に至る。本邦においても、年間約 1 万人以上に下肢切断が行なわれているとも言われ、下肢切断は日常的 QOL を著しく低下させ、生への意欲も喪失させるため、救肢は社会的及び医学的に急務である。</p>				
臨床研究の対象疾患					
名称	末梢動脈疾患				

<p>選定理由</p>	<p>近年、わが国においては一般人口における高齢化社会が急速に進行し、また生活習慣が欧米化した結果、下肢末梢血管障害、特に閉塞性動脈硬化症患者が増加していると言われている。下肢末梢血管障害は、間歇性跛行と慢性重症下肢虚血に大別される。前者は運動により必ず生じる筋肉のだるさや痛み、あるいはこむら返りといった下肢筋の不快感を訴え、これらは休憩により軽減する。一方、後者は典型的な慢性虚血性安静時疼痛や、潰瘍や壊疽などの虚血性皮膚病変を伴う。重症度分類である Fontaine 分類では間歇性跛行が Fontaine II、慢性重症下肢虚血が Fontaine III 及び IV となる。</p> <p>日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II」によると間歇性跛行に対しては運動療法が一定の効果が認められている。3ヶ月以上の間、監視下運動を実施した前向き試験では、トレッドミルにおける運動パフォーマンスの明らかな向上、及び運動時の痛みの軽減が見られている。しかしながら、多くの患者には例えば重症冠動脈疾患、筋骨格系の制限、神経学的障害等により運動の禁忌がある。さらに、運動施設まで遠い、居住区域では適切な運動プログラムが利用できない、あるいはかかる費用が高いという理由で、監視下運動療法に参加しづらい患者もいる。また、間歇性跛行に対する薬物療法に関しては、血管拡張、代謝及び抗血小板作用を持つホスホジエステラーゼ III 阻害剤であるシロスタゾールならびにセロトニンのタイプ 2 拮抗薬で、筋代謝を改善し、赤血球及び血小板の凝集を抑制するとされるナフチドロフリルが臨床的有用性についてエビデンスを有する医薬品とされている。シロスタゾールはランダム化プラセボ比較試験において QOL の向上を伴う無痛歩行距離ならびに最大歩行距離の延長を示した。ナフチドロフリルはプラセボと比較し、無痛歩行距離を 26% 延長した。また、最近の 3 つの試験において、ナフチドロフリルによるトレッドミルパフォーマンス及び QOL に対する効果が確認された。(ナフチドロフリルは本邦では未承認薬)</p> <p>同様に慢性重症下肢虚血に対する治療としては日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II」によると、血行再建術が最適な治療とされている。しかしながら、重度の併存症を有する、あるいは閉塞性動脈硬化の部位や範囲によって血行再建術の対象とならない場合がある。腸骨動脈及び膝窩動脈の閉塞に対して血行再建術は有効であるが、膝窩動脈以下の動脈閉塞に対してのエビデンスは不十分である。また薬物療法に関しては、現在推奨される医薬品は存在しない。</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；3. 根拠と背景（4 頁 14 行～5 頁 2 行）参照</p>
<p>被験者等の選定基準</p>	<p>登録時において、以下の選択規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない症例を適格症例とする。</p> <p>選択規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された、慢性閉塞性動脈硬化症又はパージャー病患者 2) Fontaine 重症度分類の II から IV かつ、より重症な一方の下肢が Rutherford 重症度分類の 3 から 5 群に分類される患者 3) 血管形成術や膝窩動脈までのバイパス手術の適応がない患者(狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在しバイパス術や形成術の適用が不可能な重症患者)、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらずコントロール不良な患者 4) 非喫煙患者又は 1 ヶ月以上禁煙している患者 5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下で、本人から文書による同意が得られている患者 <p>除外規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1 ヶ月以内に Fontaine 分類あるいは Rutherford 分類で重症度が増悪している病態進行性の患者 2) 大切断が予定されている患者 3) 血管形成術又はバイパス手術、他の外科的治療、もしくは LDL アフェレシスから 1 ヶ月以上経過していない患者 4) G-CSF 製剤及びアフェレシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者 5) コントロール不良な虚血性心疾患、心不全、不整脈を合併する患者 6) 頭蓋内外の主幹動脈に重度の狭窄性病変を有する患者 7) 心筋梗塞、脳梗塞、脳出血又は一過性脳虚血発作発症後 6 ヶ月未満の患者

	<p>8) 虚血性心疾患, 脳梗塞又は脳出血の既往があり Fontaine IV度に分類される透析施行中の患者</p> <p>9) 糖尿病増殖性網膜症 (新福田分類 BI から BV) を合併する患者</p> <p>10) 悪性腫瘍を合併する, 又は 3 年以内の既往である患者</p> <p>11) 血液検査の結果, 白血球 4,000/μL 未満又は 10,000/μL 以上, 血小板数が 50,000/μL 未満, AST(GOT)100 IU/L 以上, ALT(GPT)100 IU/L 以上のうち, いずれかに該当する患者</p> <p>12) 間質性肺炎の合併あるいは既往のある, 又は間質性肺炎を起こす可能性のある薬剤を服薬中の患者</p> <p>13) 38°C以上の発熱を伴う感染症を合併する患者</p> <p>14) 脾腫が認められる患者</p> <p>15) 原疾患に起因しない他の要因による跛行症状, 安静時疼痛, 皮膚潰瘍及び壊疽を有する患者</p> <p>16) 下肢に重症の神経障害を有しており本臨床試験における評価が困難である患者</p> <p>17) コントロール困難な精神障害を合併する患者</p> <p>18) 甲状腺機能亢進症を合併あるいは既往のある患者</p> <p>19) 他の臨床試験に参加中の, 又は以前に参加した臨床試験の終了から 6 ヶ月以上経過していない患者</p> <p>20) 妊婦, 授乳婦, 妊娠している可能性のある又は治療期終了時まで妊娠を計画している女性患者, あるいはパートナーの妊娠を希望する男性患者</p> <p>別紙 6: 臨床試験実施計画書; 9.適格基準 (16 頁) 参照</p>
--	---

臨床研究に用いるヒト幹細胞

種類	G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞
由来	○自己 ・ ×非自己 ・ ×株化細胞 ○生体由来 ・ ×死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>1. G-CSF 投与の手順</p> <p>1) フィルグラスチムを 1 回 200μg/m^2 (5μg/kg 相当)の用量で, 1 日 1 回 4 日間皮下注射する。</p> <p>2) フィルグラスチム投与中は連日血液学的検査を施行する。白血球数が 50,000/μl を超えた場合はフィルグラスチムを 1 日 1 回 100μg/m^2 (2.5μg/kg 相当)に減量し, 75,000/μl を超えた場合はフィルグラスチム投与を中止する。</p> <p>3) 4 あるいは 5 日目に血液成分分離装置を用いてアフレスシスを行う。</p> <p>2. 血液処理量</p> <p>血液成分分離装置: 米国 GAMBRO BCT 社製 COBE Spectra を用いて, 血液処理量は患者体重当たり 100~200ml (体重 50kg の場合 5L~10L) とし, 総血液処理量は 10L を上限とする。</p> <p>3. 採取の手順</p> <p>1) 採取に先立ち, 十分な血流が維持できる静脈または血液透析用シャントから採血ラインと返血ラインを確保する。</p> <p>2) 採取中は医師と看護師が立ち会い, 定期的に血圧と心電図をモニターしながら実施する。血管迷走神経反射, クエン酸中毒, 不整脈, 心虚血症状, 穿刺部位の出血や血腫などの合併症に細心の注意を払う。</p> <p>3) 採取に伴って血小板数が減少するため, 採取終了直後に血小板数を測定する。</p> <p>4) 採取終了後少なくとも 30 分間は採取施設内で安静を保ち, 体調に問題がないことを確認する。</p> <p>4. 採取細胞の評価</p> <p>成分採血装置の回路より単核球液の入った採血バックを無菌的に取り出し, 操作アダプターを採血バックに取り付け検体の一部を, シリンジで無菌的に採取し, 血液検査と CD34 陽性細胞の定量用に提出する。</p> <p>有核細胞数を目算又は自動血球測定器で, CD34 陽性細胞陽性率をフローサイトメトリーで ISCT(International Society for Cellular Therapy) 法に準じた方法で測定し, 産物量をもとに総有核細胞数と細胞分画, 総 CD34 陽性細胞数を算出する。</p> <p>5. 移植方法</p> <p>細胞移植は手術室で麻酔の下で実施し, 両下肢に病変がある場合は両下肢に, 採取細胞全量を使用し細胞移植を実施する。</p> <p>移植予定部位</p>

		<p>血管造影で血流の途絶がある範囲を中心とした筋肉内（腓腹筋・前脛骨筋・足底部・足趾等）と、壊疽、潰瘍がある場合には、その周囲を移植予定部位とする。</p> <p>6. 消毒方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 移植予定部位をポビドンヨードで消毒する。 ・ 消毒は移植予定部位よりも十分に広く行う。 ・ 全周性に行い、指間は無消毒野が残らないよう十分に注意して行う。 ・ 壊死部がある場合には綿球を変え十分に消毒を行う。 ・ ポビドンヨードがアレルギー等で使用できない場合は塩化ベンザルコニウムなどを使用する。 <p>7. 細胞溶液の注入方法</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1カ所の注入量は0.5mLを目安とし、採取された細胞溶液量より概算で何カ所注射できるかを検討し注入カ所数（目安として70～150カ所）を決定し、注入部位をマーキングする。 2) 採取液は均一に攪拌した上で、採取バックの操作アダプターからシリンジで無菌的に採取し、移植予定部位に、23G針を用いて筋注する。 3) 指腹、足底部の皮膚が厚い部位への注入は1回の注入溶液量を少なめに調節する。 <p>8. 細胞移植後の局所処置法</p> <p>移植部位をポビドンヨードで消毒する。注射部位から軽度出血があれば圧迫止血を行う。</p>
調製（加工）行程	×存 ・ ○無	
非自己由来材料使用	×存 ・ ○無	—動物種（——）—
複数機関での実施	×存 ・ ○無	
他の医療機関への授受・販売	×存 ・ ○無	
安全性についての評価		<p>末梢血管再生治療研究会への参加6施設を対象に、2001年12月1日から2006年12月31日までの間に、重症下肢末梢血管障害の患者へG-CSF動員自家末梢血単核球細胞を移植した162症例のレトロスペクティブ調査（PAD-CT Retro）を行い、移植の治療成績及び有害事象の発現の種類/頻度を解析した。全症例から極めて予後不良のRutherford分類6群21例、Fontaine分類不能7例、糖尿病性壊疽4例及びSLE7例の計39例を除外した123例の解析結果から、予後因子はFontaine分類と壊疽有無と透析歴が有意に独立した因子として選択された。また、移植後1ヶ月以内の治療関連死亡は見られなかった。1年以内の死亡は15症例（12.2%）で、虚血性心疾患の既往がある透析患者が9例（60%）、脳血管障害の既往がある透析患者が2例（13%）含まれおり、死因は心不全4例、心筋梗塞3例、脳梗塞2例、肺炎2例、不整脈1例、胆嚢炎1例、呼吸不全1例、自殺1例であった（自家末梢血単核球細胞移植 概要書参照）。日本透析学会の統計データでは、2005年末には全透析患者は257,765症例、2006年の死亡患者数は24,034症例（9.3%）で、死亡原因は心不全24.9%、脳血管障害9.4%、感染症19.9%、悪性腫瘍9.2%、カリウム中毒/頓死5.1%、心筋梗塞4.4%、悪液質/尿毒症3.1%、慢性肝炎/肝硬変1.3%、腸閉塞1.1%、自殺/拒否0.9%、災害死0.7%、肺血栓/肺梗塞0.3%、脳症0.1%、その他9.5%、不明8.3%と報告されている。なお、本臨床試験の適格規準では、PAD-CT Retroの1年以内死亡例15例は全て不適格であった。また、全症例中、ASOで糖尿病を合併している93例の患者（既往歴平均20.8年）で、G-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療に起因した重篤な有害事象は発生していない。</p> <p>その他、Huangら、Ishidaら、Hoshinoら、もほぼ同様にG-CSF動員による末梢血由来の単核球細胞を重症下肢虚血患者に移植し有用な結果を得たことを報告している。</p> <p>別紙4：自家末梢血単核球細胞移植概要書：2.4患者情報、移植前検査所見、移植情報の要約（7～10頁）、2.5エンドポイントの解析（11～17頁）、2.6追加解析結果（18～24頁）参照 別紙6：臨床試験実施計画書；3.根拠と背景（6頁3～20行）参照</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由		<p>最近再生医療の研究が盛んとなり、特に血管の再生研究が数多くなされ、既にいくつも臨床研究が実施され、その有効性が示唆されるものも出てきた。当初は血管内皮増殖因子（VEGF）や、線維芽細胞増殖因子（FGF）などの血管新生因子の利用が検討されたが、それらの因子そのものでは主に半減期が短いことから、それらを分泌させる遺伝子治療が考えられ、実際に臨床研究もなされている。</p>

Isner らは VEGF の遺伝子治療を、Morishita らは HGF の遺伝子治療を実施し、一定の治療効果が認められたことを報告している。しかしながら現段階では、これらは対照群のない小規模な試験にとどまっており、また遺伝子治療という特殊性から試料調製の煩雑さと安全性への懸念が残る。

白血病を中心とした血液悪性腫瘍においては薬剤による化学療法あるいは全身放射線照射後に自家及び同種の造血幹細胞移植が普及しており現在では年間 17,000 件以上が実施されている。当初、移植のための造血幹細胞を含む単核球細胞は全身麻酔及び自己血輸血が必要な骨髄からの採取であったが、造血幹細胞を骨髄から末梢血に動員させることの出来る G-CSF が利用可能となると末梢血からの造血幹細胞を含む単核球細胞の採取が普及してきた。

このような背景の元、別の面からのアプローチとして、Asahara らがヒトの CD34 陽性造血幹細胞中に血管内皮前駆細胞が存在し、これらを下肢虚血モデル動物に移植することにより、血管が再生されることを明らかにしたことに端を発し、造血幹細胞の傷害部位への移植に注目が集まってきた。そのような中で 2002 年、Matsubara らは重症下肢虚血患者へ骨髄由来の単核球移植を試みて、臨床上有用性があることを報告している。骨髄由来単核球細胞には、血管内皮前駆細胞 (CD34 陽性細胞) は数%しか含まれておらず、その他の細胞も同時に移植することの危険性も指摘されている。Matsubara らの報告以降、国内外の数多くの施設で、同様の手技による治療が試みられ、本邦でもすでに 10 施設以上が先進医療の認定を受けている。現在まで懸念されているような骨髄由来単核球細胞移植に伴う副作用は報告されていない。

骨髄由来単核球細胞の危険性回避、並びに効率的な血管再生を目指し、Inaba らや Asahara ら (データ未発表) は、G-CSF で動員された末梢血単核球から CD34 陽性細胞を単離・純化し、慢性重症下肢虚血患者に移植し臨床効果が確認されている。末梢血単核球からの CD34 陽性細胞単離・純化には、煩雑な操作及び費用がかかるためか、その後同様の治療研究を試みる施設は少ない。

一方、Kawamura らは CD34 陽性細胞を単離・純化することなく、G-CSF 動員による末梢血由来の単核球細胞を重症下肢虚血患者に移植することを試みた。その結果、臨床効果を認め、同時に G-CSF、アフェレンシス、あるいは移植した細胞に由来すると考えられるような重篤な副作用は報告されていない。

次いで本臨床試験において造血幹細胞動員のための G-CSF の投与量及び投与期間の設定に至った背景について記す。

G-CSF (フィルグラスチム) は 1991 年の発売以降、主に「がん化学療法による好中球減少症」を対象に世界中で用いられてきたが、2000 年本邦において「造血幹細胞の末梢血中への動員」の効能・効果が追加され、がん患者あるいは健康人ドナーに $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ ($10\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当) を 1 日 1 回又は 2 回に分割し、5 日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与するという用量・用法で用いられてきた。また、Asahara らの報告以降、造血幹細胞あるいはそれを含む単核球を用いて血管を再生させるという研究が盛んに行なわれ、中には Minatoguchi らの様に単核球細胞を採取することなしに G-CSF による動員のみで心筋梗塞モデル動物の心血管再生を試み、一定の効果を確めたという報告もなされた。その後、これらの成果を臨床に結び付けるべく心筋梗塞後の患者を初めとした心血管障害患者に、G-CSF を投与する臨床研究が幾つかなされた。

Hill らは彼らの臨床研究から G-CSF の $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を 5 日間投与することにより、重症心血管障害患者に心筋梗塞が引き起こされる可能性を指摘したが、対照群の設定が無く患者群もリスクが高かったため、G-CSF と心筋梗塞発症の間に明確な因果関係は判らなかつた。また、Kang らは、心筋梗塞発症後の患者に G-CSF の $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を 4 日間投与し、狭窄血管部にステントを挿置したところ、その後の観察でステント挿置部位に再狭窄が観察されたと報告している。ただし、その後 Kang らは G-CSF の投与量を $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与日数を 3 日間とし、さらに挿置するステントを通常の bare metal から、薬剤が塗布された DES (Drug Eluting Stent) とすることで再狭窄は見られなくなると報告した。

さらに、Kuethé ら、Ince ら、Zohlhofer ら、Ripa ら、Jorgensen ら、Susuki らにより心筋梗塞を中心とした心疾患患者に、G-CSF を投与するという臨床研究が行なわれた。効果は各々の研究でまちまちの結果であったが、安全性に関してはすべての臨床研究で G-CSF に起因するものと考えられる副作用は観察されず、これらすべての報告においては対象とした心疾患患者に対する G-CSF 投与は安全で認容性ありとしている。なお、これらの臨床研究の殆どで対照群が設定されており、また G-CSF の投与量は $10\mu\text{g}/\text{kg}$ がほとんどで、投与期間は 4 から 7 日であった。また、

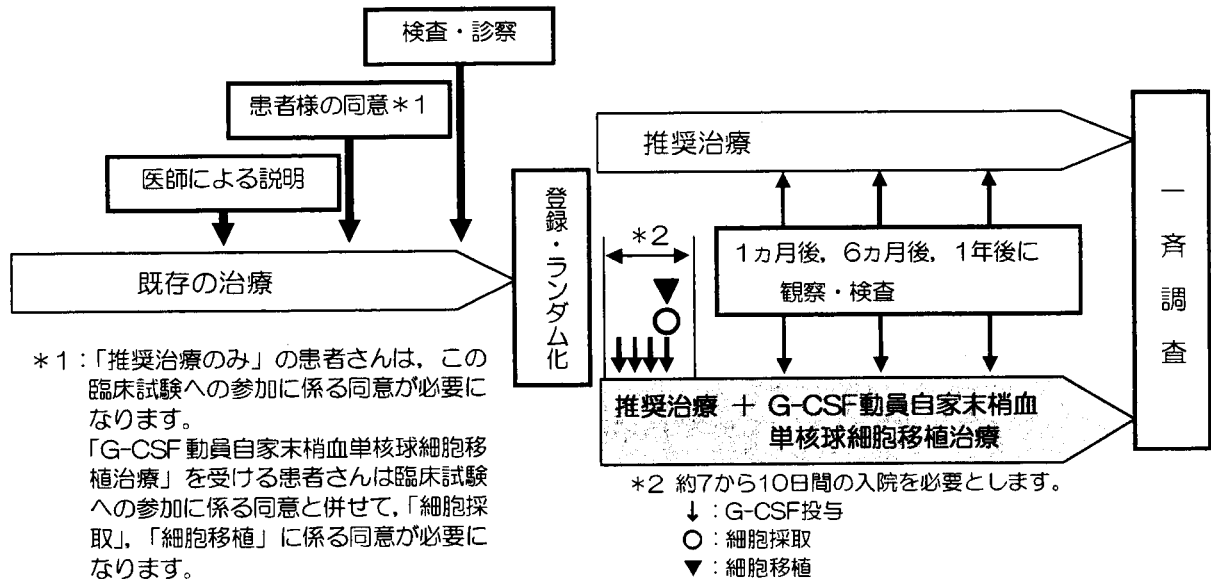
	<p>前出の重症下肢虚血患者に対する臨床研究では、Inabaら、Kawamuraら、Hoshinoら、はG-CSFを5μg/kgで4日間投与することで、またAsaharaら(データ未発表)、Huangら、Ishidaらは10μg/kgで5日間投与することで、造血幹細胞の末梢血への動員を行っていた。</p> <p>一方、幹細胞動員に用いられるG-CSF(フィルグラスチム)の投与量・投与期間は通常400μg/m²(10μg/kg相当)を5日間(4~6日間)であるが、Tanakaらが実施した10名の健康人ドナーにおける、フィルグラスチムの投与量と造血幹細胞動員効果及び認容性を検討した臨床研究においては、動員効果と認容性の面から200μg/m²(5μg/kg相当)を5日間皮下投与することが至適であると結論している。</p> <p>本臨床試験におけるG-CSF(フィルグラスチム)の投与量・投与期間を決定するにあたり、上記Inabaら、Kawamuraら、Hoshinoらの臨床研究において200μg/m²(5μg/kg相当)の用量で有効性並びに安全性が確認されたことと併せて末梢血管再生治療研究会のPAD-Retro調査及び全般的な安全性を考慮した結果、本臨床試験において造血幹細胞を動員するためのG-CSF(フィルグラスチム)投与量・投与期間を、200μg/m²(5μg/kg相当)4日間とした。</p> <p>以上の状況から、下肢末梢血管障害に対する単核球細胞移植はその細胞の由来に依らず臨床効果が期待されるが、明確に計画されランダム化された大規模な試験が存在しないため、効果と安全性を明確に示唆するまでには至っておらず、移植細胞由来毎に治療法を比較した試験が存在しないため、臨床効果及び安全性の比較をすることはできない。また、病態から考えると、病態が進行してこれらの治療法を持ってしても、治療効果が期待できなくなる前に、これらの治療が実施されることが望まれるが、病態が軽症~中等症の患者に対してリスクとベネフィットは未だ明らかにされていない。</p> <p>これらを鑑み、軽症~中等症を含み、かつ単核球細胞移植の効果が得られにくいと考える病態進行性の症例を除いた患者(具体的には、下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された、慢性閉塞性動脈硬化症・パーヴァー病患者で、Fontaine重症度分類のII・III・IV、かつ、より重症な一方の下肢がRutherford重症度分類の分類の3・4群又は5群に属する患者)を対象に、TASCII及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針II」に準じて行われる「推奨療法」あるいは、「推奨療法及びG-CSF動員による末梢血から採取した自家末梢血単核球細胞移植治療」のいずれかをランダムに割り付け、この併用治療が推奨療法に比べて優越した有効性を示し、かつ同等の安全性を有することを検証することとした。</p> <p>別紙6：臨床試験実施計画書；3.根拠と背景(5頁9行~6頁1行、6頁20行~7頁)参照</p>
臨床研究の実施計画	<p>本臨床試験は、末梢血管再生治療研究会主導による、「末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験」に参加することにより北野病院で実施されるものである。内容は、既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患(慢性閉塞性動脈硬化症・パーヴァー病)患者で、上記選択基準・除外基準に合致する患者を対象として、TASCII及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針II」に準じて治療を行う推奨療法群あるいは推奨療法及びG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかへランダムに割り付け、この併用治療の有効性と安全性を、推奨療法との比較によって評価する。全体のプロトコルで144例(推奨療法群72例、推奨療法+細胞移植治療群72例)が目標症例数であり、このうちの一部(約10例)を担当する。試験期間は2009年1月~2012年1月で、プロトコル治療は登録から1年間、最終症例登録後1年後には一斉調査を行なう。</p> <p>別紙6：試験実施計画書参照</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	<p>試験責任医師又は試験分担医師は、被験者が本臨床試験に参加する前に、被験者に対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し、本臨床試験の参加について自由意思による同意を被験者から文書により得るものとする。</p> <p>試験責任医師又は試験分担医師は、同意を得る前に被験者が質問をする機会と、本臨床試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えるものとする。その際、試験責任医師又は試験分担医師、又は補足説明者としての本臨床試験協力者は、全ての質問に対して被験者が満足するように答えるものとする。</p> <p>同意文書には、説明を行った試験責任医師又は試験分担医師及び被験者が各自日</p>

	<p>付を記入し、記名捺印又は署名する。その同意文書は被験者へ交付し、実施医療機関ではその写し等をカルテに添付して保管する。なお、本臨床試験協力者が補足的に説明を行った場合には、協力者も記名捺印又は署名し、日付を記入するものとする。</p> <p>被験者が本臨床試験に参加している間に、説明・同意説明文書が改訂された場合は、試験責任医師又は試験分担医師は、その都度当該情報を速やかに被験者に伝え本臨床試験に参加するか否かについて、被験者の意思を確認するとともに、改訂された説明・同意文書を用いて改めて説明し、本臨床試験の参加継続について被験者から自由意思による同意を文書により得るものとする。</p> <p>本臨床試験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、試験責任医師又は試験分担医師、ならびに被験者はその旨を記載した文書（同意撤回文書）に各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。その同意撤回文書は被験者へ交付し、実施医療機関ではその写し等をカルテに添付して保管する。</p> <p>別紙6：臨床試験実施計画書；8 説明と同意（15頁）参照</p>
説明事項	<p>説明文書・同意書（様式）及び同意撤回書は試験責任医師が作成する。説明文書には、少なくとも以下の事項が含まれていなければならない。ただし、被験者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 試験が研究を伴うこと 2) 試験の目的 3) 試験の方法 4) 被験者の試験への参加予定期間 5) 試験に参加する予定の被験者数 6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便 7) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予想される重要な利益及び危険性 8) 試験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療 9) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者（又はその代諾者）は、被験者の試験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失ったりすることはないこと。 10) 試験への参加の継続について被験者（又はその代諾者）の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者（又はその代諾者）に伝えられること。 11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由 12) モニタリング又は監査担当者、倫理審査委員会及び規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意書（様式）に被験者（又はその代諾者）が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。 13) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。 14) 被験者が費用負担する場合にはその内容 15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容 16) 試験責任医師又は試験分担医師の氏名、職名、連絡先 17) 被験者が試験及び被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は試験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口 18) 被験者が守るべき事項 19) 当該臨床試験の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先 20) 当該臨床試験に係る資金源、起りうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり 21) 説明文書作成日、版 <p>同意書（様式）には、以下の事項を含まなければならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 臨床試験名 2) 説明文書作成日、版 3) 説明日、試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄

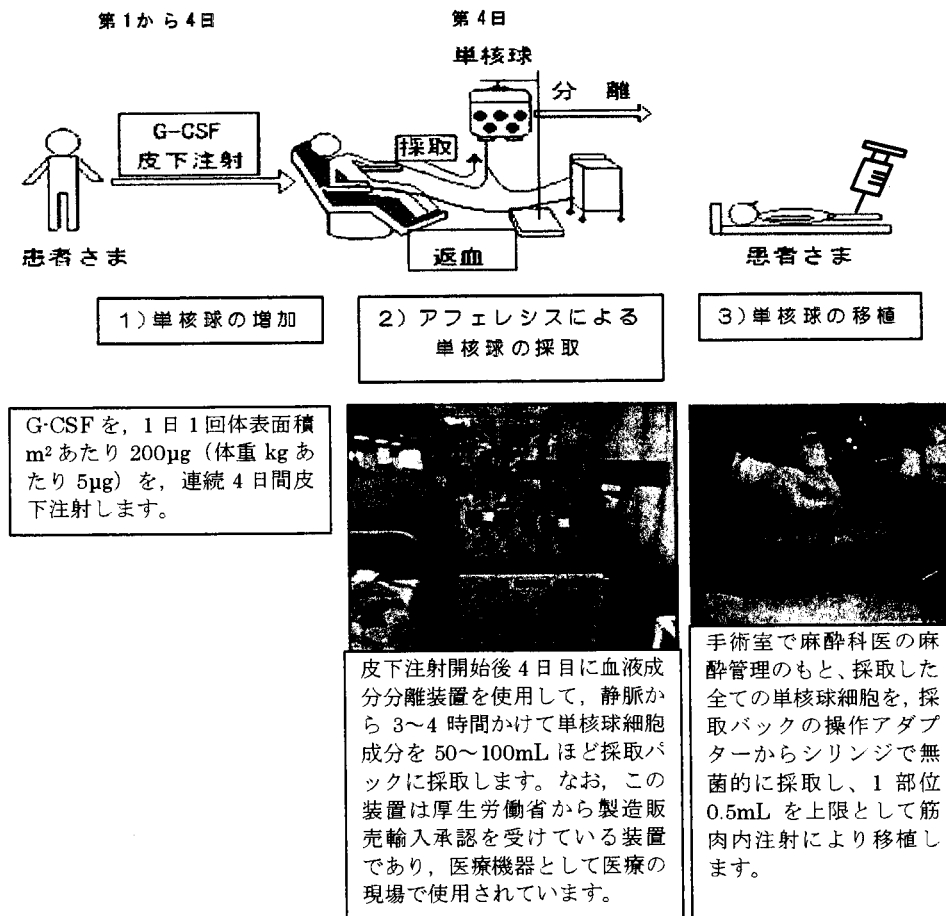
	<p>4) 同意日、被験者の記名捺印もしくは署名欄 5) 説明の内容を理解し、試験に参加することに同意する旨の記述 6) 実施医療機関名 同意撤回書には、以下の事項を含まなければならない。</p> <p>1) 臨床試験名 2) 試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄 3) 同意撤回日、被験者の記名捺印もしくは署名欄 4) 試験参加への同意を撤回する旨の記述 5) 実施医療機関名</p> <p>試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・同意書（様式）の改訂が必要と判断した場合には、それを改訂する。被験者の同意に関連する新たな知見とは、例えば当該治療法等に関連する新たな有害事象の情報、あるいは当該疾患に係る新治療法等の開発に関する情報などを指す。なお、改訂の内容を重大と判断する場合は所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。</p> <p>別紙 5：説明同意文書；参照 別紙 6：臨床試験実施計画書；19.倫理的事項（41～42 頁）参照</p>
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難なものを被験者等とする臨床研究の場合	
研究が必要不可欠である理由	
代諾者の選定方針	
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<p>主任研究者、研究事務局及び独立データモニタリング委員は、一次報告後の対応、二次報告後の対応、独立データモニタリング委員会による評価・勧告、対策の決定、最終報告後の対応を行う。手順の詳細については、臨床試験実施計画書等を参照のこと</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；12.有害事象・重大な事態の評価・報告（23～25 頁）、18.独立データモニタリング委員会（41 頁）、22.試験の終了と早期中止（45 頁）、27.9 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル（82～85 頁）参照</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	最終症例登録から 1 年後に、一斉調査（転帰と細胞移植治療実施の有無）を行う。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	<p>×有 ・ ○無</p> <p>本臨床試験の G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療実施に起因して有害事象が発生し被験者に健康被害が生じた時は、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように実施医療機関、試験責任医師、主任研究者が対応し、提供される治療等には財団法人地域医学研究基金から助成された施設研究費で支払う。ただし、被験者への金銭での補償は行わない。</p>
補償がある場合、その内容	
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	<p>試験責任医師及び試験分担医師は、症例登録票及び症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それを用いる。医療機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない。</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；27.7.匿名化番号対照表（78 頁）参照</p>
その他	<p>試験に携わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力をばらう。データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は、試験責任医師及び試験分担医師が管理する被験者識別コード又はデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。原資料の直接閲覧を行ったモニタリング担当者、監査担当者、規制当局の担当者などは、そこで得られた情報を外部へ漏洩しない。主任研究者等が試験で得られ</p>

		た情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮する。
その他必要な事項 (細部を確認してください)	① 当該研究に係わる研究資金の調達方法 本臨床試験は、財団法人地域医学研究基金の助成により実施される。 別紙 6：臨床試験実施計画書；20.試験の費用負担（44頁）参照	
	② 既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項 本臨床試験と同等の治療を、既に下記の 6 施設が実施しており臨床効果が期待されるが、末梢動脈疾患の推奨治療（TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」）と明確に計画され無作為に割り付けられた大規模な試験を行っていないため、有効性を明確に示唆するまでには至っていない。 ①当該治療を 2005 年 6 月に高度先進医療の認定を受け、健康保険法が改正した 2006 年 10 月からは先進医療として当該治療を実施。 北楡会 札幌北楡病院 ②当該治療を 2006 年 10 月以降、先進医療の認定を受け当該治療を実施。 独立行政法人国立病院機構 千葉東病院 東京医科歯科大学医学部附属病院 ③ヒト幹細胞を用いる臨床研究の倫理指針の施行前(平成 18 年 9 月 1 日以前)に施設の倫理委員会から当該治療の実施の承認を得て単施設の臨床研究として実施。 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 板橋中央総合病院 神奈川県循環器呼吸器病センター 本臨床試験は下記の 19 施設の参加が予定されている多施設臨床試験として実施され、既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・パージャー病）患者を対象として、TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」に準じた治療が行われる推奨療法群あるいは推奨療法及び G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかを無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を推奨療法との比較によって評価する。 主任研究者 北楡会 札幌北楡病院 外科 研究参加予定施設及び試験責任医師 北楡会 札幌北楡病院 外科 市立函館病院 心臓血管外科 青森県立中央病院 血液内科 国立病院機構千葉東病院 外科 明生会 東葉クリニック 外科 板橋中央総合病院 血液浄化療法部 東邦大学医療センター大森病院 腎センター 東京医科歯科大学医学部附属病院 老年病内科 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 腎センター 慶應義塾大学病院 一般・消化器外科 神奈川県立循環器呼吸器病センター 心臓血管外科 東海大学医学部 外科学系 形成外科学 湘南鎌倉総合病院 腎臓内科 田附興風会 医学研究所 北野病院 血液浄化センター 国家公務員共済組合連合会 呉共済病院 内科 島根大学医学部附属病院 心臓血管外科 徳島赤十字病院 外科 天神会 新古賀病院 長崎大学医学部・歯学部附属病院 血液浄化療法部	堀江 卓 堀江 卓 森下 清文 久保 恒明 岩下 力 林 良輔 赤松 眞 水入 苑生 金子 英司 星野 純一 尾原 秀明 市川 由紀夫 田中 理佳 小林 修三 塚本 達雄 久傳 康史 織田 禎二 阪田 章聖 古賀 伸彦 錦戸 雅春

本臨床試験の手順



G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療の説明図



添付資料

- ㊦ 研究者の略歴および研究業績・・・・・・・・・・・・・・・・別紙 1
- ㊦ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況・・・・・・・・別紙 2
- ㊦ 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨・・・・別紙 3
- ㊦ 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果・・・・・・・・別紙 4
- ㊦ インフォームド・コンセントにおける説明文章及び同意文章様式・・・・別紙 5
- ㊦ 試験実施計画書・・・・・・・・・・・・・・・・別紙 6
- ㊦ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況・・・・・・・・別紙 7

臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨

1. この臨床試験の必要性

1). 慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病について

慢性閉塞性動脈硬化症は、動脈硬化その他の原因のために血液の流れが悪くなり慢性の血流障害を起こすことで、足先の冷たい感じやしびれ、歩行時の痛み、安静時でも感じる痛み、さらには足先の潰瘍（皮膚の一部がただれてくずれた状態）、壊死（組織の一部が死んだ状態）を起こし、下肢切断に至ることもあります。

バージャー病は閉塞性血栓性血管炎と呼ばれることもあり、血栓による動脈閉塞のために血流障害を起こすことが原因で、慢性閉塞性動脈硬化症と似た症状を示します。

日本では、慢性閉塞性動脈硬化症患者は約 500 万人、バージャー病患者は約 1 万人いるといわれています。現在、生活環境の欧米化・高齢化に伴い、慢性閉塞性動脈硬化症患者が急速に増加しています。

2). 従来の治療

慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病に対して、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従い、危険因子として考えられている高血圧症、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症を合併する場合にはこれらに対する治療を行われ、合わせて血流改善を目的として抗血小板薬が使用されます。

さらに、症状に応じて歩行等の運動療法や局所保温・炭酸泉療法、血管拡張薬などの薬物療法も実施され、喫煙者には禁煙の指導が行われます。

また、膝から上の比較的太い動脈に狭窄部位がある重症患者に対しては、カテーテルによる血管拡張術や血管バイパス術などの手術が実施されます。薬物治療で十分な効果が得られず外科的治療が困難な場合には、動脈硬化の原因の一つとされる血漿中の LDL コレステロールなどを除去する目的で血漿交換療法が用いられます。

しかし、これらの薬を服用しても足先の冷たい感じやしびれ、歩行時の痛み、安静時でも感じる痛みおよび足先の潰瘍の改善効果が得られない場合や、病変部位や範囲によって手術の対象とならない、または手術をしても症状が再発する場合があります、下肢の切断を余儀なくされる患者が年間 1 万人以上いるのが現状です。

よって、これら難治性状態を克服するような新たな治療が望まれています。

2. 新しい治療

慢性閉塞性動脈硬化症およびバージャー病に対する新しい治療として、「顆粒球増殖因子（G-CSF）動員自家末梢血単核球細胞移植」（以下、『自己血中細胞移植治療』と呼びます）があります。

これは、G-CSF を使って、自己血中の血管発生を促す可能性がある細胞を集め、集めた細胞を下肢の病変部位の筋肉内に一定の間隔で注射することで、血流を改善させ、患者の症状を軽減させることを目標とした治療が提案されています。この治療は、これまでのいくつかの臨床研究結果から有用性が示唆されており、従来の治療で効果が得られない、または手術の適応が困難な部位に病変がある患者に対する治療になる可能性があります。

その他の血管再生療法として、肝細胞増殖因子や血管内皮細胞増殖因子などの人工的遺伝子を注入する方法や、自分の骨髄細胞を用いた細胞移植法が報告されています。しかし遺伝子物質による治療法は倫理面、骨髄細胞移植法は長時間全身麻酔による体力面の問題があり、我々は自己血中細胞移植治療が低侵襲で優れた治療法であると考えています。

3. この臨床試験の目的

この臨床試験では、慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病の患者に、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従った「推奨治療のみ」、あるいは「推奨治療+自己血中細胞移植治療」のいずれかを受けていただき、「推奨治療+自己血中細胞移植治療」の有効性と安全性を調べます。

4. この臨床試験の方法

対象となる患者

- 1) 下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された慢性閉塞性動脈硬化症又はバージャー病患者であること。
- 2) 非喫煙患者又は1ヶ月以上禁煙している患者
- 3) 同意取得時の年齢が20歳以上75歳以下で、患者本人から文書同意が得られていること。
- 4) 病態進行性の患者ではないこと。
- 5) 大切断が予定されている患者ではないこと。
- 6) G-CSF製剤及びアフェレシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者ではないこと。

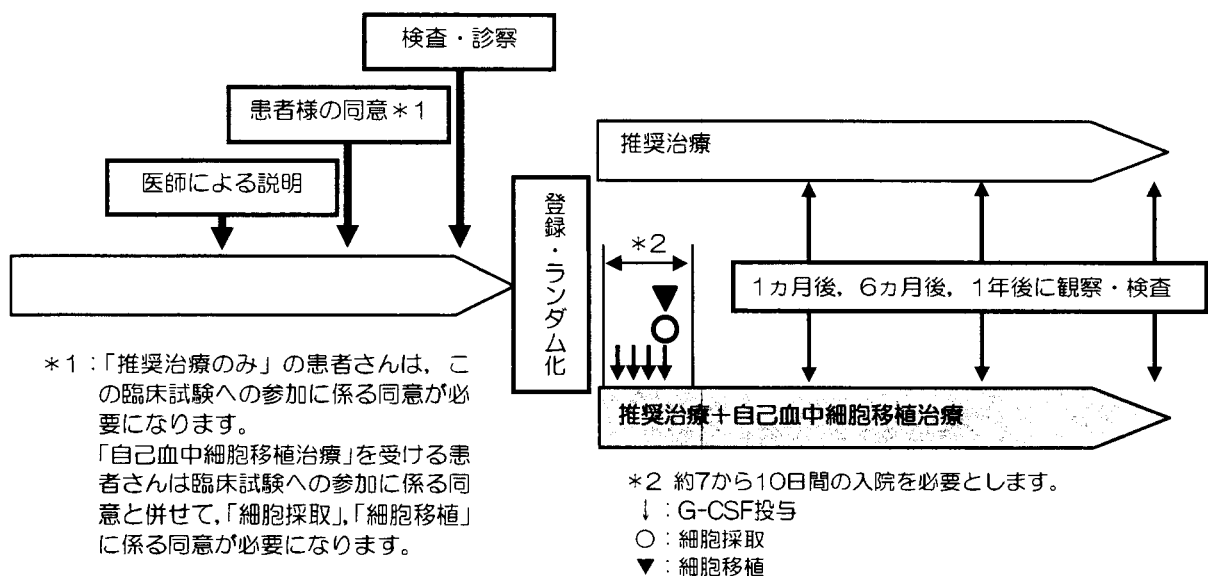
5. 治療の方法

この臨床試験で計画された治療（以下『プロトコール治療』と呼びます）のうち、被験者が「推奨治療のみ」あるいは「推奨治療+自己血中細胞移植治療」のいずれの治療を受けるかは、あらかじめ定められたルールに従って、第三者が決定します。このような方法をランダム化と言います。ランダム化によりそれぞれの治療を受ける患者のグループの特徴が似たようになり、治療の違いによる効果や安全性を正確に評価できます。この臨床試験ではそれぞれの治療をうける確率は2分の1です。

一般的に、ある治療の有効性と安全性を調べるには、別の治療と比較する必要があります。調べたい治療（以下、『試験治療』と呼びます）のみの臨床試験を行った場合、効果が認められたとしても、その効果が治療によるものなのかどうかを判別することができません。

そこでこの臨床試験では、「推奨治療+自己血中細胞移植治療」の効果や副作用を確認するために、「推奨治療のみ」と比較します。

通常、比較対照の治療として、その時点で最も優れていると考えられている薬や治療が採用されます。この臨床試験では、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従い、抗血小板薬やその他の危険因子に対する薬などを使用します。



6. 推奨治療

血流改善を目的として、抗血小板薬が頻繁に使用されます。また、危険因子として考えられている高血圧症、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症を合併する場合には、これらに対する治療が行われます。なお、これらの薬の使用方法および使用量は、被験者の状態に合わせて、医師により判断されます。

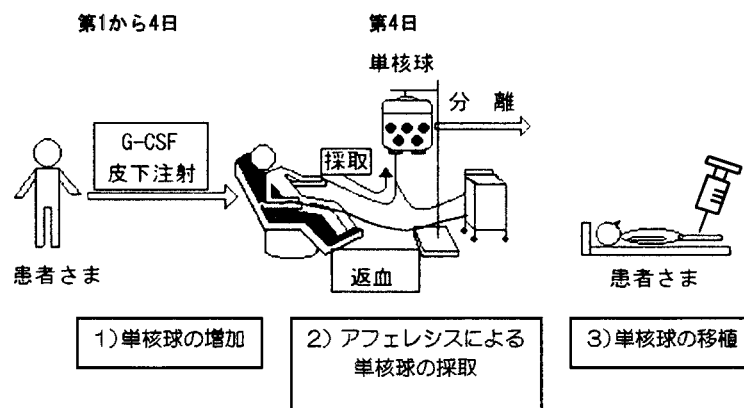
7. 推奨治療＋自己血中細胞移植治療

上記の薬物治療に加え、被験者の血液中の単核球細胞という成分を病変部位に移植する治療を行います。両方の下肢に病変部位がある場合は両方の下肢に移植します。

移植のステップとして、

- 1) 自己血液中の単核球細胞を増加させるステップ
- 2) 増加させた単核球細胞を採り出すステップ
- 3) 採り出した単核球細胞を病変部位へ移植するステップ

の、大きく3つのステップからなります。同意に関して、「細胞採取」、「細胞移植」に係る同意が必要になります。なお、この治療では、厚生労働省より承認を受けている薬剤および医療機器を使用します。



1) 自己血液中の単核球細胞を増加させるステップ

G-CSF を、1 日 1 回体表面積 m^2 あたり $200\mu g$ (体重 kg あたり $5\mu g$) を、連続 4 日間皮下注射します。

2) 増加させた単核球細胞を採取するステップ

皮下注射開始後 4 日目に血液成分分離装置を使用して、静脈から 3~4 時間かけて単核球細胞成分を 50~100mL ほど採取します。なお、この装置は厚生労働省から製造販売輸入承認を受けている装置であり、医療機器として医療の現場で使用されています。

3) 採取した単核球細胞を病変部位へ移植するステップ

手術室で麻酔科医の麻酔管理のもと、採取した全ての単核球細胞を、1 部位 0.5mL を上限として筋肉内注射により移植します。

インフォームド・コンセントにおける説明文章及び同意文章様式

患者さんへ

“末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験” についてのご説明

1. はじめに

この文書は、当院で実施している「末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験」という臨床試験について説明したものです。担当医師からこの臨床試験の説明をお聞きになり、試験の内容を十分理解して頂いた上で、この臨床試験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。この臨床試験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なく、この臨床試験以外の最善の治療を受けることができます。

さらに、この臨床試験への参加に同意した後でも、臨床試験が開始されてからでも、あなたが参加の辞退を希望されれば、いつでも自由に辞退することができます。辞退した場合でも、あなたにはこの臨床試験治療以外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。

2. 臨床試験について

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。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試験といい、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。

臨床試験には以下のような3つの段階（相）があります。

相	参加される方	何を調べるか
第Ⅰ相試験	健康な方	治療の安全性を確かめます。
第Ⅱ相試験	患者さん（少人数）	どういった使用方法（量や飲み方など）が、効果があって、副作用が少なくすむのか調べます。
第Ⅲ相試験	患者さん（大人数）	前相の試験でわかった使用方法で、既に使われている治療と、効果と安全性を比較します。

これらの試験を行うことにより、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。

今回ご説明する試験は、「推奨治療」と、「推奨治療＋自己血中細胞移植治療」とを比較する第Ⅲ相試験です。

3. この臨床試験の必要性

3.1 慢性閉塞性動脈硬化症またはバーシャー病について

あなたの病気は、末梢動脈疾患の慢性閉塞性動脈硬化症またはバーシャー病と診断されています。

慢性閉塞性動脈硬化症は、動脈硬化その他の原因のために血液の流れが悪くなり慢性の血流障害を起こすことで、足先の冷たい感じやしびれ、歩行時の痛み、安静時でも感じる痛み、さらには足先の潰瘍（皮膚の一部がただれてくずれた状態）、壊死（組織の一部が死んだ状態）を起こし、下肢切断に至ることもあります。

バーシャー病は閉塞性血栓血管炎と呼ばれることもあり、血栓による動脈閉塞のために血流障害を起こすことが原因で、慢性閉塞性動脈硬化症と似た症状を示します。

日本では、慢性閉塞性動脈硬化症患者さんは約 500 万人、バーシャー病患者さんは約 1 万人いるといわれています。現在、生活環境の欧米化・高齢化に伴い、慢性閉塞性動脈硬化症患者さんが急速に増加しています。

3.2 従来の治療

慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病に対して、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従い、危険因子として考えられている高血圧症、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症を合併する場合にはこれらに対する治療を行われ、合わせて血流改善を目的として抗血小板薬が使用されます。

さらに、症状に応じて歩行等の運動療法や局所保温・炭酸泉療法、血管拡張薬などの薬物療法も実施され、喫煙者には禁煙の指導が行われます。

また、膝から上の比較的太い動脈に狭窄部位がある重症患者さんに対しては、カテーテルによる血管拡張術や血管バイパス術などの手術が実施されます。薬物治療で十分な効果が得られず外科的治療が困難な場合には、動脈硬化の原因の一つとされる血漿中のLDL コレステロールなどを除去する目的で血漿交換療法が用いられます。

しかし、これらお薬を服用しても足先の冷たい感じやしびれ、歩行時の痛み、安静時でも感じる痛みおよび足先の潰瘍の改善効果が得られない場合や、病変部位や範囲によって手術の対象とならない、または手術をしても症状が再発する場合があります、下肢の切断を余儀なくされる患者さんが年間 1 万人以上いらっしゃるのが現状です。

よって、これら難治性状態を克服するような新たな治療が望まれています。

3.3 新しい治療

慢性閉塞性動脈硬化症およびバージャー病に対する新しい治療として、「顆粒球増殖因子（G-CSF）動員自家末梢血単核球細胞移植」（以下、『自己血中細胞移植治療』と呼びます）があります。

これは、G-CSF という薬を使って、自己血中の血管発生を促す可能性がある細胞を集め、集めた細胞を下肢の病変部位の筋肉内に一定の間隔で注射することで、血流を改善させ、患者さんの症状を軽減させることを目標とした治療が提案されています。

この治療は、これまでのいくつかの臨床研究結果から有用性が示唆されており、従来の治療で効果が得られない、または手術の適応が困難な部位に病変がある患者さんに対する治療になる可能性があります。

その他の血管再生療法として、肝細胞増殖因子や血管内皮細胞増殖因子などの人工的遺伝子を注入する方法や、自分の骨髄細胞を用いた細胞移植法が報告されています。

しかし遺伝子物質による治療法は倫理面、骨髄細胞移植法は長時間全身麻酔による体力面の問題があり、我々は自己血中細胞移植治療が低侵襲で優れた治療法であると考えています。

4. この臨床試験の目的

この臨床試験では、慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病の患者さんに、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従った「推奨治療のみ」、あるいは「推奨治療＋自己血中細胞移植治療」のいずれかを受けていただき、「推奨治療＋自己血中細胞移植治療」の有効性と安全性を調べます。

5. この臨床試験の方法

5.1 対象となる患者さん

以下 1)-5)の全てにあてはまる方が対象となります。

- 1) 検査で詰まった/狭くなった血管が見つかった、慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病患者さん
- 2) 医師により、この臨床試験で規定する病気の分類規準にあてはまる診断がなされた患者さん
- 3) 医師により、詰まった/狭くなった血管を手術できない、または手術しても回復が難しいと診断された患者さん
- 4) タバコを吸わない、または1ヶ月以上禁煙している患者さん
- 5) 同意取得時の年齢が20歳以上75歳以下で、ご本人から文書同意が得られた患者さん

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。

- 1) 1ヶ月以内にあなたの病気が悪化している患者さん
- 2) 大切断が予定されている患者さん
- 3) 手術やこれに準じる治療から1ヶ月以上経過していない患者さん
- 4) 過去にこの臨床試験で使用するお薬や機器を用いた療法に対して重い過敏症、副作用があった患者さん
- 5) 重い心臓病、不整脈を有する患者さん
- 6) 頭や首の動脈血管が重度に狭くなっている患者さん
- 7) 心筋梗塞、脳梗塞、脳出血または一過性脳虚血発作を発症して6ヶ月経過していない患者さん
- 8) 過去に心臓病、脳梗塞または脳出血中を発症したことがあり、あなたの病気が非常に重症と判断される、透析患者さん
- 9) 重い糖尿病網膜症を有する患者さん
- 10) がんと診断されている、または過去にがん完治と診断されてから無再発期間が3年以上経過していない患者さん
- 11) 血液検査の結果、白血球数、血小板数及び肝臓機能を示す検査値が規準を満たさない患者さん
- 12) 過去に間質性肺炎を発症したことがある、または現在発症している、もしくは間質性肺炎を起こす可能性のあるお薬を服用中の患者さん
- 13) 38℃以上の発熱を伴う感染症に罹っている患者さん
- 14) 検査により脾臓の腫れが確認された患者さん
- 15) 慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病が原因ではない、歩行時のふらつき、足の痛み、皮膚潰瘍および壊疽を有する患者さん
- 16) 足に重い神経障害を有する患者さん
- 17) 重い精神障害を有する患者さん
- 18) 過去に甲状腺機能亢進症を発症したことがある、または現在発症している患者さん
- 19) 他の臨床試験に参加中の、または以前に参加した臨床試験の終了から6ヶ月以上経過していない患者さん
- 20) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある、または治療期終了時までには妊娠を計画している女性患者さん、あるいはパートナーの妊娠を希望する男性患者さん

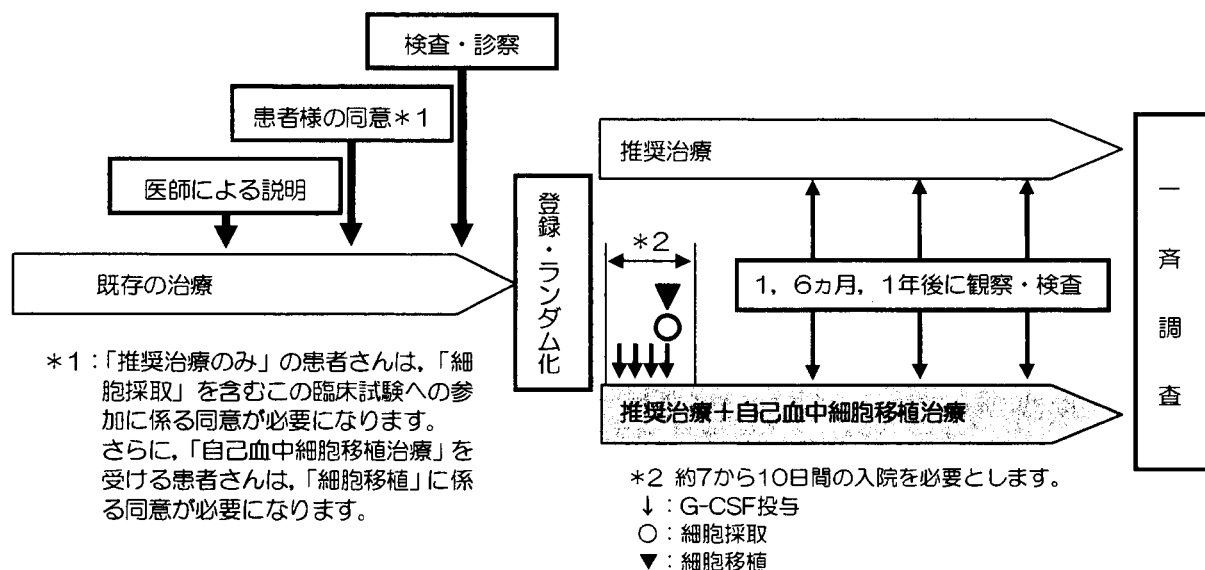
5.1.1 治療の方法

この臨床試験で計画された治療（以下『プロトコル治療』と呼びます）のうち、あなたが「推奨治療のみ」あるいは「推奨治療+自己血中細胞移植治療」のいずれの治療を受けるかは、あらかじめ定められたルールに従って、第三者が決定します。このような方法をランダム化と言います。ランダム化によりそれぞれの治療を受ける患者さんのグループの特徴が似たようになり、治療の違いによる効果や安全性を正確に評価できます。なお、ランダム化ではどちらのグループに入るかについては、患者さん希望には添えません。この臨床試験ではそれぞれの治療を受ける確率は2分の1です。

一般的に、ある治療の有効性と安全性を調べるには、別の治療と比較する必要があります。調べたい治療（以下、『試験治療』と呼びます）のみの臨床試験を行った場合、効果が認められたとしても、その効果が治療によるものなのかどうかを判別することができません。

そこでこの臨床試験では、「推奨治療+自己血中細胞移植治療」の効果や副作用を確認するために、「推奨治療のみ」と比較します。

通常、比較対照の治療として、その時点で最も優れていると考えられているお薬や治療が採用されます。この臨床試験では、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従い、抗血小板薬やその他の危険因子に対するお薬などを使用します。



5.2 臨床試験のスケジュール

はじめに、この臨床試験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。あてはまると判断された場合には、(治療開始時期；例；次回の来院日)より治療を開始します。

予定参加期間は、移植後 1 年間となり、さらに、本臨床試験全体のうち最後の被験者さんが登録されてから 1 年後に、一斉調査としてそれまでの経過について調査を行います。各時点の診察・検査項目およびスケジュールは、以下のとおりです。

5.2.1 各時点の診察・検査項目

1) 登録時

- ・診察・問診、アンケート、身長・体重・手足の血圧測定
- ・潰瘍・壊疽のサイズ測定
- ・医療用ウォーキング機器を用いた歩行距離測定
- ・血液検査：白血球数（分画：好中球，リンパ球），血小板数，ヘモグロビン A1C
AST, ALT, LDL コレステロール
- ・脾臓検査（*腹部エコーにより検査します。）
- ・心臓検査（*心電図，心エコー，心筋シンチなどにより検査します。）
- ・頭・首の血管検査（*頭部 MRA などにより，動脈血管内の状態を検査します。）
- ・足の血管検査（*血管造影により，足の血管内の状態を検査します。）
- ・眼底検査（*眼内部の血管を検査して網膜症の有無・程度を評価します。）
- ・感染症の有無の検査・調査
- ・悪性腫瘍の検査
- ・妊娠検査

2) 移植時（該当する患者さんのみ）

- ・診察・問診
- ・血液検査（登録時と同じ項目，さらに移植細胞数を検査します。）
- ・腹部エコー

3) 1 カ月後，6 カ月後，1 年後および中止時

- ・診察・問診，アンケート，身長・体重・手足の血圧測定
- ・潰瘍・壊疽のサイズ測定
- ・医療用ウォーキング機器測定
- ・心電図
- ・血液検査（登録時と同じ項目を検査します。）

4) 一斉調査（最後の被験者さんが登録されてから 1 年後）

- ・診察，問診，アンケート等の調査を実施します。

5.2.2 スケジュール表

各時点で実施される観察・検査項目について、以下表の「○」で示しました。

観察・検査項目	登録時	移植時	1,6ヶ月, 1年後	中止時	一斉調査
診察・問診・アンケート	○		○	○	
足の潰瘍・壊疽サイズ測定	○		○	○	
医療用ウォーキング機器測定	○		○	○	
手足の血圧測定	○		○	○	
心電図	○		○	○	
血液検査	○	○	○	○	
脾臓検査	○	○			
心臓検査, 頭・首・足の血管検査	○				
眼底検査	○				
感染症の有無の検査・調査	○				
悪性腫瘍の検査	○				
妊娠検査	○				
一斉調査時に必要と判断された事項					○

以上は臨床試験に参加する場合、必ず実施する診察・検査のスケジュールです。

なお、医師の判断により、患者さんの状態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。

5.3 併用禁止薬・併用禁止療法

以下のお薬および治療は、この臨床試験の評価に影響しますので、試験治療期間中は使用や実施はしません。

-
- ◆交感神経ブロック：局所麻酔により痛みを緩和する方法

 - ◆フィブラスプレー：皮膚潰瘍を治療するお薬

 - ◆他の治験薬の使用／開発中の治療（遺伝子治療等）の実施

 - ◆外科的血管再建術
 - ・バイパス手術：人工血管や自分の静脈を用いて病変部位を迂回する別の流れを造る手術
 - ・血栓内膜除去術：閉塞部が太い血管で短い範囲の時は血管を切開して閉塞部の動脈硬化病変（血栓）を取り除き、切開部は狭くならないよう人工血管や自分の静脈を使用して血管を広くする手術

 - ◆血管内治療
 - ・カテーテル血管拡張術：カテーテル（管）を血管内に挿入し、病変部位を風船や円筒形の金属製ステントにより血管内部を広くする手術

 - ◆交感神経切除術
 - ：末梢血管拡張による血流回復を目的として実施される手術

 - ◆LDL アフェレシス
 - ：動脈硬化の原因の一つとされる血液中のLDL コレステロールなどを除去する方法
-

現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、使用しているお薬をお知らせください。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせ下さい。これらは試験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、この臨床試験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、使用のお薬や治療は制限されません。

6. 試験の予定参加人数

この臨床試験は当院のみならず、全国の約 20 の施設が参加します。

試験全体では、「推奨治療＋自己血中細胞移植治療」に 72 人、「推奨治療のみ」に 72 人、合計 144 人の患者さんに参加して頂く予定です。

当院では、約 20 人の患者さんに参加して頂く予定です。

7. 予想される効果と副作用

7.1 予想される効果

「推奨治療」の代表治療として、抗血小板薬が使用されます。このお薬には、足先の冷たい感じやしびれ、歩行時の痛み、安静時でも感じる痛みに対する改善効果があることが知られています。しかし、このお薬による病気の根本治療は難しく、特に早期の病態改善が求められる重症の患者さんに対する効果は不十分な場合があります。

一方、「自己血中細胞移植治療」は、これまでのいくつかの臨床研究結果から、足先の冷たい感じやしびれ、歩行時の痛み、安静時でも感じる痛み、足先の潰瘍に対して有用性が報告されており、推奨治療で効果が得られない患者さんに対する治療になることが期待されています。

7.2 予想される副作用

7.2.1 推奨治療

抗血小板薬の副作用として、頻回に報告される事象を以下に示します。これらの副作用は一部であり、またお薬の種類によって異なる副作用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。

副作用	
心臓	うっ血性心不全，心筋梗塞，狭心症，心室頻拍
肺	間質性肺炎（肺胞外壁の炎症により線維化をおこした肺炎）
肝臓	肝機能障害 黄疸
出血	脳出血，肺出血 消化管出血，鼻出血，眼底出血
血液検査	汎血球減少（赤血球，白血球，血小板のいずれもが減少した状態） 無顆粒球症（白血球成分の好中球数が著しく減少した状態） 血小板減少症

7.2.2 自己血中細胞移植治療

自己血中細胞移植治療は、これまでの臨床研究で約 160 名の患者さんに実施され、予期しない重大な副作用は報告されていません。

なお、造血幹細胞移植学会の、健康人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取のガイドラインでは、血栓症の既往あるいはリスクを避けるため、基礎疾患として高血圧、冠動脈疾患、脳血管障害、糖尿病、高脂血症がある人は、顆粒球増殖因子（G-CSF）投与は避けるようになっております。これは健康成人のドナーに G-CSF を投与することは治療を目的とはしていないため、極力安全に配慮するためです。

一方、この臨床試験の対象の患者さんは、効果を期待して行われる治療の一環として G-CSF が投与されます。また、これまでの約 160 名の患者さん（高血圧、冠動脈疾患、脳血管障害、糖尿病、高脂血症を基礎疾患として持つ患者さんが含まれています）で行われた臨床研究において G-CSF によるものと考えられる予期しない重大な副作用は報告されていません。

ただし、対象の患者さんには基礎疾患として高血圧、冠動脈疾患、脳血管障害、糖尿病、高脂血症等を持っている方が多く含まれておりますので、注意深く患者さんの症状を把握させていただき、G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療を実施いたします。

可能性のある副作用としては、以下の事柄が考えられます。

●G-CSF（販売名：グラン®）による重大な副作用（全体）

副作用	頻度
アレルギー	
ショック	頻度不明
肺	
間質性肺炎（肺胞外壁の炎症により線維化をおこした肺炎） 急性呼吸窮迫症候群（肺が損傷され呼吸困難などの症状を示す状態）	頻度不明
脾臓	
脾破裂	頻度不明
血液検査	
芽球の増加（未熟な白血球細胞が増加した状態）	0.1%未満

●G-CSF による末梢血幹細胞の動員による副作用

：ある時点の調査で、51 人の患者さん全員に何らかの副作用が発現しています。

副作用	頻度
疼痛	
腰痛	24 件 (47.1%)
頭痛	10 件 (19.6%)
関節痛	8 件 (15.7%)
全身症状	
発熱	6 件 (11.8%)
血液検査	
LDH 上昇 (肝機能を示す検査値の異常)	44 件 (86.3%)
ALP 上昇 (肝機能を示す検査値の異常)	35 件 (68.6%)
白血球減少・好中球 (白血球成分のひとつ) 減少	15 件 (29.4%)
血小板減少	7 件 (13.7%)
CRP 上昇 (炎症状態を示す検査値の上昇)	6 件 (11.8%)

●細胞採取に伴う重大な副作用

血中のカルシウム濃度が一過性に低下することで、手・口唇のしびれなどの症状が生じる場合があります。この症状が見られた場合には、カルシウム製剤を適宜注射します。

また脱水や、めまい・吐き気・嘔吐・徐脈などの症状が生じる場合があります。この場合、補液や薬物にて適宜治療いたします。

●細胞移植による重大な副作用

細胞移植に伴い、発熱・筋肉内および皮下出血・移植部の腫脹疼痛を生じますが、ほとんどは一過性です。抗生剤・鎮痛剤・解熱剤など、必要時適宜使用いたします。また移植時に末梢神経を損傷し、足先のしびれが生じる場合もあります。稀ですが、潰瘍の状態によっては、移植後に潰瘍の悪化や、局所の感染の可能性もあります。

なお、これらの副作用以外にも他の副作用が発現する場合があります。また、副作用の発現は患者さんの状態によって異なりますので、詳細については担当医師にお尋ねください。

8. 慢性閉塞性動脈硬化症，バージャー病に対する他の治療

プロトコル治療以外の慢性閉塞性動脈硬化症およびバージャー病に対する治療としては、以下の治療があります。これらの治療を希望する場合は、担当医師にお伝え下さい。なお、これら治療の詳細は本説明文書 P9「5.4 併用禁止薬・併用禁止療法」を参照してください。

治療	予想される効果	予想される副作用	治療にかかる期間
LDL アフェシス	血流改善による臨床症状の改善	・まれに、手・口唇のしびれ	外来
交感神経切除術	・間欠性跛行の改善	・代償性発汗（多汗） ・手術時に他の神経を損傷したことによる下肢麻痺障害	数日の入院

9. 個人情報の保護

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ます。病院スタッフには、この臨床試験において知った情報についても同様の守秘義務が課せられます。

しかし、この臨床試験が正しく行われているかどうかを確認するために、倫理審査委員会（臨床試験の実施を決定する委員会）の人、厚生労働省の人などがあなたのカルテを見ることがあります。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。

また、この臨床試験で得られた情報（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。取りまとめられた情報を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。

症例報告書などのデータは、この臨床試験の最終試験報告書の作成後、10年間保存します。最初の3年間は、データセンターに保管します。その後、主任研究者がデータを保存し、期間経過以降に廃棄します。データを破棄する場合は、匿名のまま廃棄します。

このように個人情報は厳重に管理されていますので、この臨床試験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。この同意書に署名されますと、倫理審査委員等によるカルテの閲覧、当院以外の機関への情報提供および結果の公表について同意して頂いたこととなります。

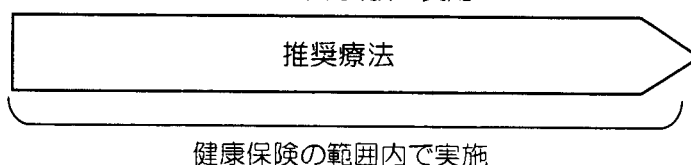
10. 臨床試験の費用

この臨床試験は、通常の治療と同じように健康保険の範囲内で行いますので、あなたには自己負担分をお支払い頂くことになります。

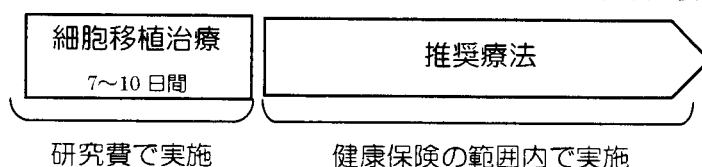
しかし、「推奨治療+自己血中細胞移植治療」を受ける患者さんの「自己血中細胞移植治療」にかかる費用（G-CSF 等薬剤費用、細胞採取関連費用、手術費用全般、細胞移植治療中の検査費用と入院費 等）は、本臨床試験の研究費より支払われます。

さらに、推奨療法のみを受ける患者さんが本臨床試験で前もって決められている中止規準のうち、医師により、患者さんの重症度が変化する、病変部位の潰瘍や壊疽が基準以上に大きくなる、新規の潰瘍・壊疽が出現するなど、原病の悪化と判断されたことで中止となり、医師が実施可能と判断しさらに患者さんが希望した場合のみ細胞移植治療の実施が可能であり、この際の細胞移植治療に係る上記費用については、本臨床試験の研究費より支払われます。

「推奨療法」を受ける患者さんの臨床試験の費用



「推奨療法+自己血中細胞移植治療」を受ける患者さんの臨床試験の費用



11. 健康被害が発生した場合

この臨床試験は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され慎重に行われますが、もし、臨床試験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。

さらに、「自己血中細胞移植治療」が原因と考えられる副作用により健康被害が生じた場合には、その治療費は本臨床試験の研究費より支払われ、その他金銭での補償は行われません。

12. 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達

臨床試験の参加期間中に、プロトコル治療に関して、あなた（またはその代諾者）の試験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、試験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。

13. 試験治療の中止について

あなたがこの臨床試験の参加に同意し、治療が開始された後で担当医師からあなたに試験治療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の臨床試験全体に関するものがあります。

【患者さん個人の状態に関する中止理由】

- ◆ 本臨床試験の規準に基づき、医師によりあなたの原病の悪化が認められた場合
- ◆ あなたの病気の悪化によってプロトコル治療の継続が困難な場合
- ◆ あなたが同意を撤回した場合
- ◆ お亡くなりになった場合
- ◆ プロトコル治療開始後、対象となる患者さんの規準を満たしていないことが判明した場合
- ◆ 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
- ◆ 併用禁止薬・禁止療法が実施された場合
- ◆ その他、試験担当医師が治療継続不能と判断した場合

【試験全体に関する中止理由】

- ◆ 途中評価により試験の完遂が困難と判断された場合
- ◆ 試験治療の安全性に問題があると判定された場合
- ◆ 試験の途中で継続の意義がなくなると判断された場合

また、あなたが途中で試験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継続して行います。

14. 同意の撤回について

いったんこの臨床試験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。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。

15. 試験期間中あなたに守っていただきたい事項

この臨床試験に参加することに同意された場合は、試験期間中、次の事項を守って下さい。

- 1) 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。
- 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、他の医師に処方された薬や、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。
- 3) 試験期間中、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。
- 4) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある方は、この臨床試験に参加できません。また、この臨床試験に参加している間は、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指示を守ってください。

なお、上記の内容を守って頂けない場合は、担当医師から試験治療の中止をお願いする場合があります。

16. 試験結果の取り扱い

この臨床試験の結果は、2012年頃に公表される予定です。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。

この臨床試験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。この臨床試験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、この臨床試験に参加した医療機関または試験担当医師に帰属します。

17. 問い合わせ先

この臨床試験について、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。

担当診療科（部）腎センター

担当医師 氏名 水入 苑生 /電話番号03-3762-4151
(内戦6757)

相談窓口 担当者 氏名 斉藤 彰信 /電話番号03-3762-4151
(内戦6757)

夜間休日緊急連絡先 腎センター 当直医 /電話番号03-3762-4151
(内戦6757)

18. 研究組織

この臨床試験は末梢血管再生治療研究会が主体となり、財団法人地域医学研究基金の支援・助成金をうけて行います。独立データモニタリング委員会という組織は、臨床試験における効果および安全性の評価等を行います。財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センターは、データの管理を行います。

・主任研究者： 所属：北榆会 札幌北榆病院 外科
氏名：堀江 卓

同意書

病院長 殿

臨床試験参加の同意書

—対象となる全ての患者さん—

臨床試験課題名：

末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> はじめに | <input type="checkbox"/> 臨床試験の費用 |
| <input type="checkbox"/> 臨床試験について | <input type="checkbox"/> 健康被害が発生した場合 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の必要性 | <input type="checkbox"/> 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の目的 | <input type="checkbox"/> 試験治療の中止について |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の方法 | <input type="checkbox"/> 同意の撤回について |
| <input type="checkbox"/> 試験への予定参加人数 | <input type="checkbox"/> 試験期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| <input type="checkbox"/> 予想される効果と副作用 | <input type="checkbox"/> 試験結果の取り扱い |
| <input type="checkbox"/> 【対象疾患】に対する他の治療 | <input type="checkbox"/> 問い合わせ先 |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護 | <input type="checkbox"/> 研究組織 |

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。この臨床試験の内容を理解し、参加に同意します。さらに、「推奨治療＋自己血中細胞移植治療」に割付けられた場合、血液中の単核球細胞を採取することに同意します。

但し、試験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： _____

同意書

病院長 殿

臨床試験参加の同意書 ②（細胞移植）

—「推奨治療＋自己血中細胞移植治療」の患者さん—

臨床試験課題名：

末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> はじめに | <input type="checkbox"/> 臨床試験の費用 |
| <input type="checkbox"/> 臨床試験について | <input type="checkbox"/> 健康被害が発生した場合 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の必要性 | <input type="checkbox"/> 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の目的 | <input type="checkbox"/> 試験治療の中止について |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の方法 | <input type="checkbox"/> 同意の撤回について |
| <input type="checkbox"/> 試験への予定参加人数 | <input type="checkbox"/> 試験期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| <input type="checkbox"/> 予想される効果と副作用 | <input type="checkbox"/> 試験結果の取り扱い |
| <input type="checkbox"/> 【対象疾患】に対する他の治療 | <input type="checkbox"/> 問い合わせ先 |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護 | <input type="checkbox"/> 研究組織 |

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。この臨床試験の内容を理解し、参加すること及び採取した単核球細胞を移植することに同意します。

但し、試験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

病院長 殿

同意撤回書

臨床試験課題名：

末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験

私は上記試験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： _____年____月____日

本人署名： _____

試験責任医師または分担医師確認日：

_____年____月____日

確認者署名： _____