

平成27年6月29日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	難治性四肢潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療に関する第I相試験臨床研究
新規申請年月日	平成 26 年 6 月 23 日
実施施設及び 研究責任者	順天堂大学 田中 里佳
対象疾患	難治性四肢潰瘍
ヒト幹細胞の種類	自己末梢血単核球に含まれる血管内皮前駆細胞
実施期間及び 対象症例数	厚生労働大臣意見発出日から 2年間 平成 年 月 日 まで 10 症例 (被験者群 症例 対照群 症例)
治療研究の概要	難治性四肢潰瘍に対する自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の安全性を評価する。 血液は2回にわけて計200ml採取し、単核球を単離し、7日間培養を行い、患部周辺の筋肉に注射する。
その他 (外国での状況等)	潰瘍部の血管新生を促す治療として、慢性閉塞性動脈硬化症、バージャー病に対して骨髄細胞や末梢血単核球を移植する血管再生療法が行われている (Lancet, 2002)。 しかしながら、骨髄からの細胞採取やG-CSFの投与は患者に負担がかかり、特に糖尿病などの基礎疾患がある場合には血管再生療法に用いる細胞の機能や数の低下が指摘されている (Circulation, 2002)。
新規性	投与細胞を末梢血から採血により採取し培養するところ。

難治性四肢潰瘍を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療

【本療法の特徴】

- ・ 自己細胞使用（拒絶反応がない）
- ・ 末梢血からの採取（負担が少ない採取）
- ・ 増幅培養した細胞を移植（質の高い細胞）

1日目

形成外科外来

1日に血液100 mlを2回
（合計200 ml）

通常の採血と同じ方法
で負担軽減のため2回
にわけて採血します。



難治性四肢潰瘍
を持つ患者さん

安全性試験

細菌試験
エンドキシン試験
マイコプラズマ試験

細胞調製施設



末梢血



末梢血単核球
分離



培養
（7日間）



生体外増幅
末梢血単核球
回収

患者さんに移植するための専用培養施設で血液から末梢血単核球を取り出し、7日間培養します。

手術室



移植

患者さんには7日後再度
病院に来て頂き、手術
室にて全身麻酔下で細胞
を患部周辺の筋肉へ
注射します。

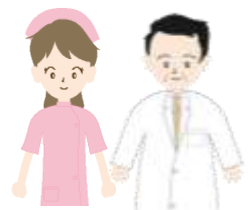
病室



移植後観察

移植を受けられた
患者さんには、術
後の観察と安静に
して頂くため、3日
以内の入院をお願い
します。

退院



経過観察

退院後は、一定
の期間経過観察
と検査の為来院
して頂きます。


7日目

〜

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書


平成 26 年 6 月 23 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒113-8421 東京都文京区本郷2丁目1-1
	名称	順天堂大学
	研究機関の長 役職名・氏名	順天堂大学 医学部長 新井 一 

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
難治性四肢潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療に関する第I相試験臨床研究	順天堂大学 形成外科 准教授 田中 里佳 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		難治性四肢潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療に関する第 I 相試験臨床研究		
研究機関				
	名称	順天堂大学		
	所在地	〒113-8421 東京都文京区本郷 2 丁目 1-1		
	電話番号	03-3813-3111		
	FAX 番号	03-3813-3622		
研究機関の長				
	役職	医学部長		
	氏名	新井 一 印		
研究責任者				
	所属	形成外科		
	役職	准教授		
	氏名	田中里佳 印		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 03-3813-3111 (ext 71084) /Fax : 03-5802-1225	
		E-mail	rtanaka@juntendo.ac.jp	
	最終学歴	東海大学大学院医学研究科		
専攻科目	形成外科 再生医療科学			
その他の研究者		別紙 2 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></p> <p>本研究の目的は、従来の薬物療法・手術療法に抵抗性を示す難治性四肢潰瘍の患者を対象に、患者本人の末梢血管内皮前駆細胞（自己末梢血血管内皮前駆細胞という）を移植する治療法の安全性を評価することである。副次評価項目として有効性を検証する。</p> <p>なお、本研究は、細胞の採取・製造・投与・評価のすべてを自施設で実施する。</p> <p><意義></p> <p>難治性四肢潰瘍（治りにくい創傷）は有効な治療手段がなく、悪化すれば切断を余儀なくされる疾患である。この疾患の原因は様々であるが、糖尿病をはじめとして、閉塞性動脈硬化症（ASO）、膠原病等が挙げられる。</p> <p>日本において糖尿病治療を受けている人は 218 万人であり（厚生労働省の平成 8 年報告）、その内、足壊疽の合併率は 2.2~5.9%（約 47,000~120,000 人）とされている。また、「糖尿病足病変に関する国際ワーキンググループ（1999）」による調査では、非</p>		

		<p>外傷性の下肢切断の約 40～60%は糖尿病患者であり、これは人口 10 万人対 5～24 人の頻度である。</p> <p>動脈硬化症に占める重症虚血肢の頻度は 15～20%程度であり、四肢切断となるのはその 25%、また膠原病における四肢切断の発症率は強皮症で最大 60%との報告がある。</p> <p>上記の状況から、本研究の対象となる潜在的な国内患者数は、足壊疽を合併する糖尿病患者約 47,000～120,000 人に、動脈硬化症や膠原病により四肢切断に至る発症数を加えた規模と想定される。</p> <p>これまで難治性四肢潰瘍に対しては、基礎疾患の治療と局所の軟膏治療、外科的治療が行われてきたが、特に末梢循環不全が高度で四肢末梢の血流が悪い患者については、これらの治療によって十分な治療効果が得られてこなかった。</p> <p>難治性四肢潰瘍は血管修復機能の低下による末梢血管の減少や、創傷治癒の遅延などにより発症し、最近の研究では、これらの原因因子として血管内皮前駆細胞 (Endothelial progenitor cell : EPC) の機能異常が報告されている (Tamarat R, Am J Pathol, 2004)。また、基礎的な疾患 (糖尿病等) を持つ患者は、健常人と比較して末梢血血管幹細胞数が減少しその機能低下が報告されており、そのため、従来の自己血管幹細胞移植血管再生療法は十分な効果が期待できない可能性がある。</p> <p>本研究の責任者らは虚血性疾患に対する次世代型の無血清条件下生体外増幅培養 (Quality and Quantity Control Culture : QQ 培養法) による血管幹細胞移植血管再生療法 (以下本療法) を開発した (Tanaka R, Diabetes, 2013)。本療法は末梢血単核球を一週間継代、培地交換をしない無血清培地を用いた浮遊系培養を行う QQ 培養法に供することで血管・組織再生に重要な役割を担う EPC を増幅し、疾患により低下した血管再生能を改善する。本技法により 200 mL の血液からより多くの機能的な細胞を簡便に採取でき移植に供することができることから、患者に負担の掛かる G-CSF 投与、アフエレーシス (成分採血) の必要がなく、外来における自己血液の採血のみで移植細胞の採取が可能である。以上のことから本療法は簡便で患者への負担が少ない治療法となり得る。本技法による新しい血管再生治療は従来の血管再生治療の問題点を改善できる新規的な血管再生治療法と考える。</p> <p>本療法が、四肢切断の回避、患者 QOL の向上、介護費の軽減というライフイノベーションをもたらし、医療費の削減や患者の社会復帰による生産性の向上が望め、社会的意義は大きいと考える。</p>
<p>臨床研究の対象疾患</p>		
	<p>名称</p>	<p>難治性四肢潰瘍</p>
	<p>選定理由</p>	<p>本療法が適用可能と考えられる潜在的な国内患者数は、足壊疽を合併する糖尿病患者約 47,000～120,000 人に、動脈硬化症や膠原病により四肢切断に至る発症数を加えた規模と想定され、難治性四肢潰瘍患者を救済する安全性の高い治療法が期待されている。</p> <p>本疾患は保存的治療にて経過を診て、創傷処置やデブリードマン (感染した組織や壊死した組織を切除して創傷部位をきれいにす) 等の局所的治療をおこない経過を観察するが、それらによっても潰瘍・壊疽の改善や安静時の疼痛改善が認められない場合には切断術の適応となり、本疾患に対する有効な治療法は未だない。</p> <p>本提案の療法は、本研究責任者を含む研究グループのモデル動物</p>

	<p>(マウス：Masuda H, et al. J Am Heart Assoc, 2014, in press、 ブタ：田中里佳 第22回日本形成外科学会基礎学術集会シンポジウム、新潟、2013)を用いた基礎研究において安全性が示されていることから、難治性四肢潰瘍を対象疾患とした。</p>
<p>被験者等の選定基準</p>	<p>【適格基準】</p> <p>① Wagner の分類でグレード1以上、補完的潰瘍分類3度以上（別紙5 研究実施計画書 6. 被験者参照）の重度の難治性四肢潰瘍を有する例で、保存的治療を3ヶ月続けても抵抗性で改善が期待できない患者、または著しくQOLが障害されており将来切断が予想される重症例</p> <p>② 1ヶ月間の内科的治療を行っても潰瘍の明らかな改善が認められないもの</p> <p>③ 年齢：20歳以上75歳以下の患者（同意取得時の年齢）</p> <p>【除外基準】</p> <p>下記のいずれかに該当する患者は対象としない。</p> <p>① 保存的治療にて潰瘍が60%以上改善認めたもの</p> <p>② 糖尿病に対する内科的治療を行った結果、HbA1Cが8.0%以上のもの</p> <p>③ 下肢主幹動脈の閉塞がある場合</p> <p>④ 心エコー図で左室駆出率が25%未満の高度心機能低下を認める患者</p> <p>⑤ 治療を要する高度な冠動脈病変（左主幹部または3枝病変）を有する患者</p> <p>⑥ 悪性腫瘍*1、活動性の糖尿病性増殖性網膜症*2などの重篤な血管新生性疾患を合併する患者</p> <p>⑦ 虚血性疾患以外の何らかの原因で、1年以上の余命を期待できない患者</p> <p>⑧ 心筋梗塞、脳梗塞発症後6カ月未満の患者</p> <p>⑨ 血液疾患（白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群）を合併する患者</p> <p>⑩ ヘモグロビン濃度が10.0 g/dL未満の貧血を認める患者</p> <p>⑪ 重度な呼吸機能・肝機能障害を認める患者</p> <p>⑫ 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者、治療期終了時までには妊娠を計画している女性患者</p> <p>⑬ インフォームド・コンセントが得られない患者</p> <p>⑭ HIV、HBV、HCV、HTLV、パルボウイルスB19への感染が認められた患者</p> <p>⑮ 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相当と判断した患者</p> <p>*1 頭部・胸部・腹部CT検査、上部消化管内視鏡検査、便潜血、便中ヒトヘモグロビン検査、注腸検査（便中ヒトヘモグロビン陽性時に施行）で、悪性腫瘍の有無を検索する。</p> <p>*2 眼底検査と眼底造影で網膜症の有無と重症度を検索する。眼科を受診の上、活動性の網膜症、もしくは新生血管の増生が認められる場合（福田分類BII以上重症なもの）は除外とする。軟性白斑が認められればレーザー治療を行い、改善が認められた場合は移植可能とする。</p>
<p>臨床研究に用いるヒト幹細胞</p>	

種類	自己末梢血単核球に含まれる血管内皮前駆細胞
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. 血液採取(所要時間：約 6 時間 (休憩含む)、実施場所：自施設 外来診察室)</p> <ul style="list-style-type: none"> 血液の採取は 2 回に分けて採血する。当院外来診察室において、通常の方法にて患者より EDTA 入り真空採血管へ各回末梢血を 100 mL ずつ、合計 200 mL の採血を行う。採血の間隔は 4 時間以上あける。 <p>2. 末梢血単核球の単離と培養(所要時間：7 日間、実施場所：自施設の細胞調製施設)</p> <ul style="list-style-type: none"> 採血された末梢血は速やかに自施設の医学部再生医療研究施設 (CPF) に運ばれ、施設内で無菌的に移植用細胞の調製を行う。細胞の調製は、単核球を分離したのち 7 日間培養後に回収し移植用細胞とする。 <p>3. 移植方法(所要時間：約 1 時間、実施場所：自施設手術室)</p> <ul style="list-style-type: none"> 細胞移植は手術室で局所あるいは全身麻酔の下で実施し、総細胞数 2×10^7 個/body の細胞を注射する。 移植予定部位は、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)、また壊疽、潰瘍がある場合にはその周辺部位とする。 細胞投与方法は、投与 1 回につき 1 ヶ所あたり 1×10^6 個 (0.5mL を目安) の細胞を 20 ヶ所、合計 2×10^7 個の細胞を、潰瘍が認められる部位から半径 20 cm 以内の筋肉内に注射する。 <p>詳細は「別紙 5 研究実施計画書 参照」</p>
調製 (加工) 工程	無・ <input checked="" type="checkbox"/> 有
非自己由来材料使用	無・ <input checked="" type="checkbox"/> 有 動物種 (ヒト) ヒトアルブミンが Stemline II 培地 (GMP グレード) に含まれる。
複数機関での実施	<input checked="" type="checkbox"/> 無・有
他の医療機関への授与・販売	<input checked="" type="checkbox"/> 無・有
安全性についての評価	<p>【臨床の安全性】</p> <p>1. これまで国内外の他施設において類似の臨床研究が実施されているほか、本研究責任者がヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針施行前に実施した自己 G-CSF 動員末梢血 CD34 陽性細胞を用いた糖尿病性難治潰瘍の治療に関する臨床研究においても造腫瘍や異所性発現等の重大な有害事象の報告はなく (Tanaka R, Cell Transplantation, 2014)、使用細胞の安全性は高いと考えられる。</p> <p>詳細は「別紙 5 研究実施計画書 参照」</p> <p>本製造と同じ工程にて調製(7 日間)した製品 (生体外増幅末梢血単核球：MNC-QQC) を前臨床試験にて確認した。下記の結果より製造工程により製品の安全性は損なわれないと考える。 また、エンドトキシン、マイコプラズマ、無菌試験を実施し、製品の安全性を確保する。</p> <p>1. 造腫瘍性試験：</p>

	<p>MNC-QQC 1×10^7 個を免疫不全マウス (Balb/cAJcl-nu/nu) の背部皮下に接種し 3 カ月間観察を行った。この結果実施した 9 例ともに腫瘍形成、および異所性発現は確認されなかった。</p> <p>2. 核型異常： MNC-QQC(3 人分)において、G-Band 法による核型解析を行った結果、染色体異常は認めなかった。</p> <p>3. 残留物の確認： MNC-QQC(2 人分) において、洗浄後の培地添加物等の残留量の確認を行った結果、血清アルブミン、IL-6、TPO は、全て検出感度以下であった (アルブミン：< 1.0 mg/dL、IL-6：< 0.2 pg/mL、TPO：< 0.40 fM/mL)。例えば、IL-6 の臨床検査での基準値は≤ 4.0 pg/mL (SRL 社 HP より) であることから、体内に入る残存物により有害事象が発生する可能性は極めて低いことが示唆され、洗浄工程は妥当と考えられる。</p> <p>本製品製造における培養過程で用いる Stemline II 培地 (Sigma-Aldrich 市販品) には、非自己由来材料としてヒトアルブミンを含む事が示されているが、本培地は GMP グレードで製造され、製造元よりヒトアルブミンが HIV-1, HIV-2, HCV, HBsV 抗体と反応しないドナー由来である事が示されており、製造地アメリカにおいて FDA の DMF (Drug/Device Master File) に登録されていることから製品の安全性を含む品質が確保されていると考える。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>難治性四肢潰瘍に対する従来の治療では病状の改善は必ずしも十分に得られていない。一般的な治療法は、保存的治療として基礎疾患に対する投薬を中心とした内科的治療を行い、局所的治療として洗浄・創浄化、軟膏等外用薬塗布、抗生剤を用いた感染コントロール、陰圧吸引療法、加えて外科的手術として壊死組織除去術、植皮術、非弁形成術など創傷処置で経過を観察する、といったものであった。以上の様な治療を行ったにもかかわらず、潰瘍・壊疽の改善や安静時の疼痛改善が認められない場合には切断術の適応となる。</p> <p>また、近年、本疾患に対して新しい治療アプローチが試みられている。潰瘍部の血管再生を促す細胞治療法として慢性閉塞性動脈硬化症、パージャーマ病に対する骨髄細胞、末梢血幹細胞、末梢血単核球移植による血管再生治療、さらに多血小板血漿を用いた難治性皮膚潰瘍治療が先進医療等で一部施設において行われている (Tateishi-Yuyama E et al, Lancet, 2002)。しかしながら、骨髄からの細胞採取や G-CSF の投与など、患者に負担が掛り、特に糖尿病など基礎疾患がある場合には血管再生療法に用いても、使用する細胞の機能と数の低下が共同研究者である Tepper らに指摘されており (Tepper OM et al, Circulation, 2002)、新しい治療アプローチにおいても十分な結果が得られないケースが報告されている (Stepanovic, V et al, Circ Res, 2003, Awad O et al, Stem Cell, 2005)。</p> <p>本研究においては、患者本人から採血により採取した末梢血から単核球を調製し、生体外で培養することにより基礎疾患がある患者の単核球の機能と数を回復させ移植を行う。この方法により、従来の治療よりも患者における負担が少なく、かつ効果的な治療が期待される。</p>

【我々の研究グループにおける研究の推移】

1997年に浅原らの研究グループは、血管内皮前駆細胞が成体の末梢血にCD34陽性細胞として存在することを初めて明らかにし、vasculogenesis（脈管新生）という概念をもたらした（Asahara T, Science, 1997）。続いて、組織虚血により血管内皮前駆細胞が骨髓から末梢血へ強制動員され、血管再生に関与することが明らかになった（Takahashi T, Nature Med, 1999）。本研究責任者においてもG-CSF動員自己末梢血CD34陽性細胞を用いた難治性糖尿病性潰瘍患者の治療を行い、成果を上げている（Tanaka R, Cell Transplantation, 2014）【自施設】。

共同研究者である東海大学・増田と浅原は、EPCの再生能力を高めるため、無血清条件下での生体外増幅培養を開発し、モデル動物にて培養EPCの有効性を確認している（Masuda H et al, Stem Cells Transl Med, 2012）。本研究の責任者らは、本技法を用いて糖尿病モデルマウスにおいて有効性を世界で初めて示唆した

（Tanaka R. et al, Diabetes 2013）【自施設】。

本研究の責任者らは、こうした近年の研究成果を踏まえ、本疾患に対する新しい療法を将来確立すべく、自施設において基礎研究ならびに非臨床試験（小動物 - マウス・大動物 - ブタ）を実施してきた（Masuda H. et al, J Am Heart Assoc, 2014 in press）【自施設】。

詳細は「別紙3 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する国内外の研究状況（文献1）参照」

【自施設における基礎研究】

QQ培養法により得られる細胞（MNC-QQC）の特性解析を行い、以下の結果を得ている（Masuda H. et al, J Am Heart Assoc, 2014 in press）。

- 1) 組織生成能に反映する分化型EPC(Definitive-EPC ; DEPC)の数は、同じ血液量から得られる末梢血単核球の19倍と高効率で得られることを確認した。
- 2) フローサイトメトリー法の結果から、MNC-QQCは末梢血単核球と比較して、幹細胞マーカーの増加、内皮細胞マーカーの増加が確認された。
- 3) リアルタイムPCRによる遺伝子発現解析により末梢血単核球に対してMNC-QQCは血管新生、筋原性サイトカインの発現増加が確認された。さらに抗線維化機能を介して血管再生や組織再生に重要な役割を果たすMMP-2、MMP-9などマトリックスプロテアーゼ(MMP)は、MNC-QQCで末梢血単核球と比し有意に増加していた。
- 4) 血管形成能を評価した結果、生体外においてMNC-QQCは末梢血単核球よりもIn vitro血管形成能が高いことが示唆された。

【自施設における非臨床研究】

- 1) 小動物：マウス

マウス下肢虚血モデルの虚血部位へのMNC-QQC及びPBMNC末梢血単核球移植の結果は、健常脚に対する血流率で示し比較した。結果、は虚血後21日目のMNC-QQC移植群は、

	<p>コントロール（細胞なし）、PBMNC末梢血単核球移植群に比べ血流がそれぞれ1.85倍、1.80倍に改善した。またMNC-QQC群では下肢切断に至る頻度が最も低く、治癒する割合が最も高かった。すなわちMNC-QQC移植は、下肢虚血に対して高い治療効果を示した。また、MNC-QQC移植は、末梢血単核球移植、コントロール（細胞なし）に対して血管形成、動脈形成、筋形成が向上しており、逆に線維化を抑制しており、組織修復において優位な結果であった(Tanaka R, World Stem Cell Summit 2013, San Diego, CA, 2013)。</p> <p>2) 大動物：ブタ</p> <p>免疫抑制剤を投与した家畜ブタ（20 kg以上、3頭）に2.5 cm四方の潰瘍を作成し、潰瘍部周囲へ 2×10^7 個/匹のMNC-QQCを移植して生理食塩水移植群と比較しMNC-QQC細胞移植効果を判定した。結果、移植後10日目、14日目、17日目にMNC-QQC細胞移植群のほうが生理食塩水移植群に比較して有意に高い潰瘍縮小率を認めた。</p> <p>潰瘍の組織学的評価をHE染色にて行った。結果、MNC-QQC細胞を移植した群にて真皮の膠原繊維の構築が整い、より成熟した癒痕が認められた(田中里佳 第22回日本形成外科学会基礎学術集会シンポジウム、新潟、2013)。</p> <p>詳細は「別紙7 自家末梢血単核球細胞移植概要書（4. 非臨床試験における生物学的実験） 参照」</p> <p>上記の結果から、末梢血単核球のQQ培養法にて製造された細胞は、末梢血単核球の血管再生能を向上させることが示された。さらにG-CSF投与やアフエーシス（成分採血）、また磁気ビーズなどを用いる細胞調製の過程を経ず、外来などでの静脈からの通常採血により細胞を調製し培養するため、患者の身体的負担と副作用の危険性、経済的な負担を軽減することから、今後様々な虚血性疾患治療において新たな治療選択肢となることが期待される。</p> <p>順天堂大学では、文部科学省の補助を受け再生医療研究施設を設立しアイソレーターを具備しており、本臨床研究を実施するにあたり必要とされている細胞調製設備としての要件を十分満たしていると考えられる。</p> <p>以上の事実より、既存の治療に抵抗性の難治性四肢潰瘍に対する生体外増幅自己末梢血単核球を用いた臨床研究を行うことが可能であると判断した。</p>
臨床研究の実施計画	<p>【試験デザイン】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 参加施設数：単施設（順天堂大学医学部附属順天堂医院） ・ 群数：単群 ・ 相：第I相（安全性試験） <p>【試験期間】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ヒト幹細胞臨床研究承認日から2年間 <p>【対象症例】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 対象：難治性四肢潰瘍罹患患者。Wagnerの分類（Wagner Grading System）においてグレード1以上、補完的分類でグレード3以上である（別紙5 研究実施計画書 6. 被験者参照）、潰瘍が皮下組織に達しているか、それ以上の重症度

	<p>の患者を対象とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 症例数：10 症例 <p>【評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：治療後 3 ヶ月までの安全性評価、有害事象発生頻度と有害事象の症状を CTCAE* Ver4.0 の基準に基づいてグレード化し重症度を評価する ・ 副次評価項目：治療後 3 ヶ月までの有効性評価、潰瘍の面積、深さ、肉芽形成等の評価とともに、患肢虚血の改善、血管新生を評価 <p>*CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event (National Cancer Institute, USA により公表), 有害事象の症状を 1 (軽症) -5 (重症) にグレード化し評価、集計を行う。</p> <p>詳細は「別紙 5 研究実施計画書 参照」</p>
--	---

被験者等に関するインフォームド・コンセント

<p>手続き</p>	<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、実施医療機関では試験責任医師又は試験分担医師がその写し等およびカルテに添付された同意文書の写し等を回収、試験責任医師がこれらを別途保管する。また、同意撤回までに採取した細胞等試料は直ちに廃棄し、得られた検査結果などカルテに添付されたデータは、以後の治療で参照するために同意の撤回を記した上でカルテとともに保管するが研究目的には一切使用しない。本件に関しては同意書に記載するとともに被験者に十分説明し同意を得て実施する。</p>
------------	--

	<p>説明事項</p>	<p>「別紙 5 研究実施計画書 (10. 試験方法 1) 同意取得) 参照」</p> <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) 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、起こ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、版番号 <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) 臨床研究名 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 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
--	-------------	---

		<p>6) 実施医療機関名</p> <p>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) 臨床研究名 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>詳細は「別紙 8 説明同意文書 参照」と「別紙 5 研究実施計画書（5. 倫理）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者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	該当なし
	代諾者の選定理由	該当なし
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>有害事象が発現した場合は、その症状または疾患、他覚所見の内容、発現日、程度、重篤度、処置の有無およびその内容、転帰およびその判定日、本細胞移植治療との関連性およびその理由を症例報告書の有害事象欄に記載する。</p> <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、研究実施計画書等を参照のこと</p> <p>詳細は「別紙 5 研究実施計画書（12. 臨床研究の安全性を確保するための事項 及び 有害事象発生時の対応に関する手順書）参照」</p>	
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>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。</p>	
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	無・ (有)
	補償が有る場合、その内容	<p>本臨床試験に関して、研究責任者は臨床研究に関する賠償責任保険に加入する予定であり、本臨床試験の生体外増幅自己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、保険の対象となる障害に対して被験者へ金銭での補償を行うとともに、生じた健康被害に対し、適切な治療その</p>

		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、主任研究者が対応する。提供される治療・検査における費用は、保険が適用されない場合、株式会社日立製作所との共同研究契約に基づく研究費によって支払われる。
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	連結可能匿名化を採用し、独自に割り付けた被験者番号にて管理する。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、連結可能匿名化された被験者番号を付し、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。連結表は、情報管理責任者が管理し、管理者以外の者が容易に見られないように保管する。
	その他	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払う。被験者の特定は、情報管理責任者が管理する被験者識別コード又は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>本臨床研究における期間にかかる費用、すなわち自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関係する期間に生じる費用（細胞培養費用、細胞移植費用、手術料全般、入院費など）については、全て研究費より支払われる。本研究費用の一部は日立製作所との共同研究契約に基づき支援を得る。</p> <p>② 既の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>今回用いる生体外増幅末梢血単核球は、G-CSF 投与による末梢血への EPC の動員、アフエレーシス（成分採血）による細胞の回収など患者に身体的・時間的・経済的な負担を強いる既存の治療法と比較して、より容易で安全な外来での採血により得られる新鮮末梢血中の単核球から培地交換、継代が不要な 1 週間の無血清浮遊培養により簡便に細胞を調製し移植する。以上により本療法は従来法より高い安全性と簡便性が患者への負担を軽減することを目指す。</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）

1) プロトコール関係書類

①研究の流れを示した図やイラストなど（ポンチ絵）（別紙 1 参照）

②研究者一覧（別紙 2 参照）

③同様のヒト幹細胞臨床研究に関する国内外の研究状況（別紙 3 参照）

④臨床研究の概要をできる限り平易な用語をもちいて記載した要旨（別紙 4 参照）

⑤研究計画書（別紙 5 参照）

2) 細胞品質関連書類

①ヒト幹細胞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 6 参照）

②製品概要書・製品標準書・原材料（試薬等）の品質保証書類（別紙 7 参照）

3) 被験者説明文書・同意書

①インフォームドコンセントにおける説明および同意文書様式（採取時と投与あるいは移植時に別々にお取りください。臨床研究に入るときにも同意書をとりますので3通になると思います）（別紙8参照）

4) 研究施設基準

①研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況（※参照）（別紙9参照）

②CPC平面図（別紙10参照）

③CPC文書（バリデーション基準書、製造管理基準書、品質管理基準書、衛生管理基準書、標準作業手順書（SOP）、バリデーション計画・報告書等）（別紙11参照）

5) 倫理審査委員会関連書類

①委員名簿（別紙12参照）

②委員会規定（別紙13参照）

③議事録（別紙14参照）

④結果通知書（別紙15参照）

その他（資料内容：①CPC プロセスシュミレーション資料）（別紙16）

臨床研究の概略をできる限り平易な用語をもちいて記載した要旨

「難治性瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療に関する第 I 相試験臨床研究」の要旨

順天堂大学医学部形成外科学 田中里佳

<背景>

難治性潰瘍患者の足病変は患者の QOL を著しく低下させる。本疾患に対する有効な治療法はなく、保存的治療にて経過を診て、局所的治療（創傷処置、デブリードマン）をおこない経過を観察するが、それらによっても潰瘍・壊疽の改善や安静時の疼痛改善が認められない場合には切断術の適応となる。足病変は閉塞性動脈硬化症や糖尿病など、様々な原因があるが、例えば非外傷性の下肢切断の約 40～60%は糖尿病患者であり、人口 10 万人対 5～24 人と報告される（糖尿病足病変に関する国際ワーキンググループ 1999）。

申請者らは、糖尿病モデルマウスの自己血管幹細胞を独自に開発した培養法にて培養したとき、糖尿病環境下で減少した血管幹細胞の細胞数、及び血管幹細胞の血管再生能について、それぞれ正常マウスと同等のレベルに回復することを見出し、糖尿病性潰瘍治療に対する有効性を示唆する結果を世界で初めて報告した(Tanaka R. et al. Diabetes 2013)。本法による血管幹細胞移植療法の利点は、少量の血管幹細胞から血管再生能が改善した十分量の血管幹細胞が確保できることであると考えられる。本研究が実現可能となると下肢切断の回避、患者 QOL の向上、介護費の軽減というライフイノベーションが実現できるため、社会的意義は大きい。

<目的>

従来の薬物療法、手術療法に抵抗性な難治性潰瘍の患者を対象に、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管再生治療を施行し、治療後 3 ヶ月までの主要エンドポイントとして安全性、副次エンドポイントとして潰瘍の面積、深さ、肉芽形成等の評価とともに、患肢虚血の改善、血管新生に対する有効性を評価する。

<対象疾患・目標症例数>

難治性四肢潰瘍（ただし皮下以上潰瘍が及ぶ患者のみを対象とする）

10 症例

<研究のデザイン>

(1) 内容

難治性潰瘍の患者に対する自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植（単回投与）の安全性及び有効性評価試験

(2) primary endpoint：安全性評価項目

自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞の筋肉内投与の安全性につき、有害事象発現率及び本細胞治療と関連性の否定できない有害事象発現率を評価する。

(3) secondly endpoint：有効性評価項目

自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞の筋肉内投与前後で下記所見を評価する。

1) 主要評価項目（8項目）

- ・潰瘍の深度
- ・感染
- ・形状
- ・肉芽組織
- ・大きさ
- ・壊死組織
- ・浸出液
- ・ポケット

2) 副次評価項目（6項目）

- ・安静時 ABPI、TcPO₂、近赤外線分光法
- ・サーモグラフィーによる皮膚温の変化
- ・レーザードップラーによる皮膚血流の評価
- ・アンギオ CT 又は、血管造影による側副血流の評価
- ・神経障害の改善：ABI、Touch Test、ABI、アキレス腱反射
- ・自覚症状の改善：痛み、冷感等

患者さんへ
難治性四肢潰瘍患者に対する自己末梢血単核球
生体外培養増幅細胞移植の臨床研究参加についての説明文書



《はじめに》

この文書は保存的治療でも改善が期待できない難治性四肢潰瘍がある患者さんに対して、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による治療が、安全で役立つかどうかを調べる臨床研究についてのべたものです。

この説明文書は、患者さんに臨床研究の内容を理解し、十分に考えた上で臨床研究への参加を決めていただくために書かれたものです。

臨床研究に参加するかどうかは患者さん本人の意思により決めていただくことで、決して強制されるものではありません。また、いったん同意されてもいつでも同意を取り消すことができます。さらに、臨床研究に参加されない場合や、臨床研究の途中で同意を取り消された場合でも、我々は患者さんに対して現時点で考えられる最善の治療を行いますので、あなたが不利益を受けることはありません。これらのことをご理解のうえ、この臨床研究に参加するかどうかを、ご判断ください。



目次

1. 臨床研究とは.....	4
2. <u>自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞</u> 移植による治療とは.....	4
3. 臨床研究の目的.....	5
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間.....	6
5. 臨床研究の方法.....	6
6. あなたに守っていただきたいこと.....	9
7. 予想される効果及び副作用.....	10
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて.....	12
9. 他の治療方法について.....	12
10. 臨床研究が中止される場合.....	13
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について	13
12. あなたの人権・プライバシーの保護について.....	13
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について.....	14
14. 費用の負担について.....	14
15. この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先.....	15

本臨床研究の流れを図で説明いたします。

難治性四肢潰瘍を対象とした自己末梢血単核球生体外培養 増幅細胞移植による血管・組織再生治療

【本療法の特徴】

- ・ 自己細胞使用（拒絶反応がない）
- ・ 末梢血からの採取（負担が少ない採取）
- ・ 増幅培養した細胞を移植（質の高い細胞）

1日目

形成外科外来

1日に血液100 mlを2回
（合計200 ml）

通常の採血と同じ方法
で負担軽減のため2回
にわけて採血します。



難治性四肢潰瘍
を持つ患者さん

安全性試験

細菌試験
エンドトキシン試験
マイコプラズマ試験

1日目
～
7日目

細胞調製施設



末梢血



末梢血単核球
分離



培養
（7日間）



生体外増幅
末梢血単核球
回収

患者さんに移植するための専用培養施設で血液から末梢血単核球を取り出し、7日間培養します。

7日目
～

手術室



移植

患者さんには7日後再度
病院に来て頂き、手術
室にて全身麻酔下で細胞を患部周辺の筋肉へ
注射します。

病室



移植後観察

移植を受けられた
患者さんには、術
後の観察と安静に
して頂くため、3日
以内の入院をお願い
します。

退院



経過観察

退院後は、一定
の期間経過観察
と検査の為来院
して頂きます。

1. 臨床研究とは

臨床研究（臨床試験）ってなに？

最近の医学の進歩には目覚ましいものがあることはご存知のことと思います。病気を持つ患者さんの治療は、病気を予防したり、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（副作用・合併症）が現れる場合もあります。病気の予防あるいは治療にあたっては、治療効果に優れ副作用・合併症の少ないことが望まれます。最善と認められた予防方法、治療方法であっても、医学の進歩に対応して、その治療効果、副作用・合併症に関して絶えず再検証され、改善されなければなりません。そのために不可欠なのが、患者さんを対象として治療方法の有効性や副作用・合併症を調べる臨床研究です。このような臨床研究の結果、広く一般の患者さんが“時代に即したより良い治療”を受けることが出来るようになるのです。

臨床研究は、まずはその治療法自体が安全であるかどうかを確認することが目的となる第Ⅰ相試験から始まり、その治療がどれだけ効果的かを調べる第Ⅲ相試験まで、目的によって第Ⅰ相～第Ⅲ相に分けられています。そしてこの臨床研究は第Ⅰ相試験になります。

また、臨床研究は参加される患者さんの安全とプライバシーを守る為に厚生労働省が定めた「臨床研究に関する倫理指針」（2003年7月30日施行 2008年7月31日改正）及び「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（2006年9月1日施行 2013年10月1日改正）を遵守し、「臨床研究実施計画書」に基づいて行われます。この説明文書は、臨床研究に参加される患者さんに、臨床研究の内容を十分に理解して頂いた上で、参加されるか否かを決めて頂くための文書です。

ちなみにこの臨床研究を行うことについては、当院の医学部倫理委員会でその科学性、倫理性に関する十分な審査が行われ、その結果実施することの承認が得られています。

2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による治療とは

難治性四肢潰瘍の患者さんは動脈硬化などで四肢の末梢（足先など）で血液の流れが悪くなり、末梢循環不全まっしょうじゆんかんぜんぜんを起こしていると考えられています。また、難治性四肢潰瘍の患者さんでは、後に述べる血管内皮前駆細胞の機能が衰えていること、四肢末梢（足手先）の血管が傷害を受けていることが傷を治りにくくしているとも考えられています。そのため、新しい血管を作ってあげることによって末梢循環不全などを改善させ、潰瘍の治癒を促進させることができると考えられます。

血管内皮前駆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（血管内皮細胞）になる（分

化する)能力があります。これまでに動物実験で、ひとの血管内皮前駆細胞をマウスの血管が閉塞した足に筋肉注射する(細胞移植)ことで、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、下肢以外では心臓でも、動物実験(ブタ)で冠動脈の血流が改善し、臓器機能が改善することが示されています。

本臨床研究に用いられるこの治療法では、私たちがあなたの血液を2回に分けて200ccほど腕から採血します。あとは私たちがその血液から血管内皮前駆細胞を含む単核球を採り出します。

この治療法は、あなたの血液から採りだした血管内皮前駆細胞を含む単核球を特別な培養法により培養し、機能を改善した細胞を血液の流れが悪くなっている下肢の筋肉に注射することにより、新しい血管を作りだし、血行を改善することによって難治性潰瘍を治すことを目的としています(血管再生治療)。

3. 臨床研究の目的

この臨床研究の一番の目的は、この治療法の安全性を確認する事です。この治療法は、動物を用いた研究では安全であることが確認されていますが、ヒトではまだ確認がされていないことから、この治療を行うことで重い副作用などが起こらないかを調べます。その上で二番目の目的として、この治療により、新しい血管を作りだす(血管再生)ことができるかどうか、また新しくできた血管により、下肢の潰瘍・壊死が改善するかどうかを検討することです。通常、難治性四肢潰瘍の治療は、基礎疾患の治療と局所の軟膏治療、外科的治療をおこないますが、特に末梢循環不全が高度で四肢末梢の血流が悪い患者さんはこれらの治療によってもなかなか潰瘍が治りません。潰瘍が長期間治らない場合や潰瘍の範囲が広がった場合、感染(ばい菌がついた状態)を起こした場合などでは四肢の切断が必要になる可能性があります。

私たちは、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植という新しい治療法があなたのような難治性潰瘍を持つ患者さんの治療に役立つか検討しています。この治療法の効果はまだ確立されていませんが、数多くの動物実験で効果が確認されており、新しく作られた血管が下肢の虚血による壊死を予防したり、下肢の切断を予防したりする効果があることがわかっています。これらの基礎研究を踏まえ、私達は、あなたの下肢にあなたの血液から得た細胞を注射することにより、この治療法が安全であるかどうか、新しい血管を作りだすことができるかどうか、そして、下肢の潰瘍を治すことができるかどうかを検討したいと考えています。なお、安全性については貧血、発熱、感染の有無を観察し、有効性については、潰瘍の大きさ、性状などの変化を観察し評価します。また、血管造影検査(動脈造影)または四肢造影CT検査をおこない、新たな血管がつけられているかどうか検査をします。

この臨床研究を安全に行うため、移植開始前の観察期に全身状態に問題がないかを検査する必要があります。その検査の主な目的は高度の心機能障害はないか、悪性腫瘍が認められないか、重症な糖尿病性網膜症がないかを調べることです。これは移植により症状が悪化するおそれがあるため事前に検査を行います。心臓の血流障害の合併があるかどうかを調べるため心電図、心エコー検査、冠動脈CTを施行します。冠動脈CTで異常が認められた場合には心筋血流シンチグラフィを施行します。この検査で心筋血流低下が認められる場合は冠動脈の狭窄や閉塞を調べるために冠動脈造影検査を行います。検査の結果、高度な心機能障害が認められた場合には移植は施行できません。また胸腹部CT、頭部CT、腹部エコーなどで悪性腫瘍が認められた場合にも移植は施行できません。更にレーザー治療にても改善が認められない重症な糖尿病性網膜症が認められた場合に移植は施行できません。

4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間

この臨床研究は2014年承認日から2年の間に当院に通院する患者さんのうち、10名の患者さんに参加していただく予定です。

あなたがこの臨床研究への参加に同意した日から、移植後3ヶ月までが臨床研究への参加期間となります。

5. 臨床研究の方法

治療の実施方法は、

- 1) あなたの血液から末梢血単核球生体外培養増幅細胞を作る処置、と
 - 2) あなたの潰瘍が存在する下肢の筋肉に細胞を注射する処置
- の二つに分けられます。

1) あなたの血液から末梢血単核球生体外培養増幅細胞を作る処置

あなたの血液に含まれる単核球には、血管を作る元になる血管内皮前駆細胞が存在します。ただし単核球に存在する血管内皮前駆細胞はほんの少ししかなく、そのままでは治療に必要な数の細胞が手に入りません。そのため、治療に必要な数になるまで細胞を増やす必要があります。

血液は通常と同じ方法で採血します。あなたの負担を減らすために2回に分けて合計200 cc程度採らせて頂きます。私たちはあなたの血液から血管内皮前駆細胞を含む単核球を取り出して、1週間特別な方法で培養することでその数を増やし、かつ細胞の機能を改善させます。

2) あなたの潰瘍が存在する下肢の筋肉に細胞を注射する処置

以上のような方法で増幅され機能が改善した血管内皮前駆細胞を含む単核球を難治性潰瘍の周辺筋肉内に注射します（注射する細胞数： 2×10^7 個、注射する部位：潰瘍周囲半径20cm以内に20箇所）。細胞を筋肉に注射する際は、手掌、腕、あるいは下肢の筋肉に細い針で注射いたします。

移植治療を行う際に同時に潰瘍の治療としてデブリードマン（潰瘍の汚染された組織を切除する手術）も行います。

麻酔方法： 全身麻酔または、局所麻酔。

本臨床研究では、この治療法の安全性、および効果をできるかぎり科学的に判定することを目標にしています。患者さんの同意をいただけた場合には患者さんの血液の幹細胞の機能を生物学的、免疫学的に調べるために移植治療前と後の血液を調べさせていただきます。また、患者さんの血液から増幅させ機能を改善させた血管内皮前駆細胞を含む単核球が目標数よりも多く得られ、患者さんから同意をいただけた場合には、後日に細胞の機能と治療効果との関連を生物学的・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ます。その場合、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いたします。細胞の保存や幹細胞の検査に同意するかはあなたの自由です。細胞の保存に一度同意していただいたあとに、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いたします。

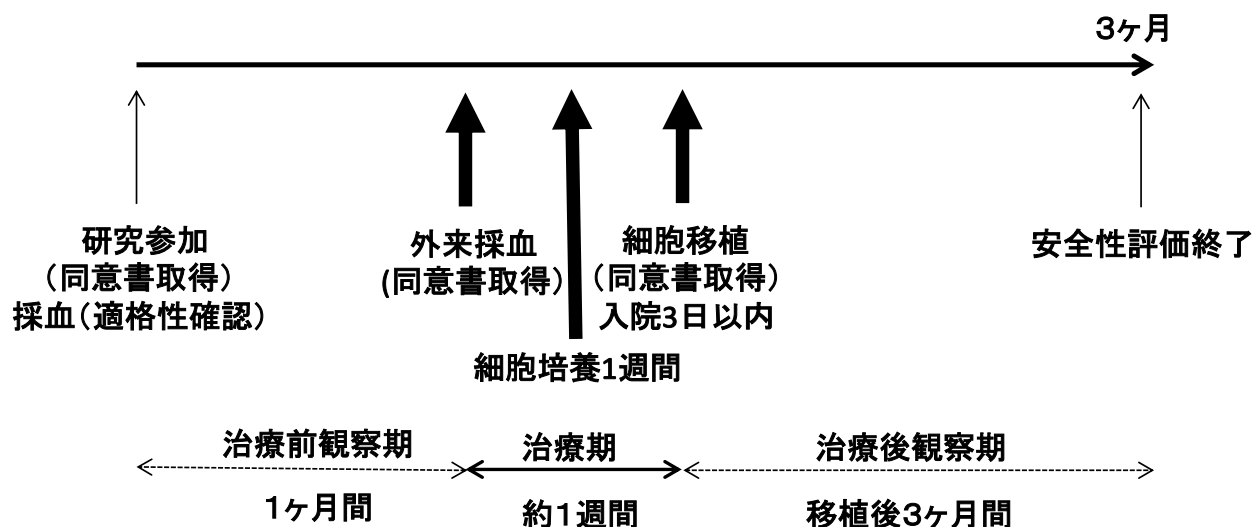
<スケジュールについて>

潰瘍ができてから3ヶ月間できる限りの治療をして治癒しなかったもののみこの移植治療の適応となります。そのため同意取得いただく前に潰瘍治療をされていない患者さんは最低でも3ヶ月間は保存的治療をしていただきます。同意取得以前に潰瘍治療を長期間受けられている患者さんには治療前観察期の3ヶ月間を短縮することができます。

移植前日に必要な検査を受けて頂き、移植後に観察と安静にして頂くために3日以内の入院と、治療3ヶ月後の時期に効果を判定するために入院が必要となる場合があります。また、状態により、入院期間が長引くことがあります。退院後3カ月間は、次頁のスケジュールで検査を受けて頂きます。

また副作用の有無の確認のため、臨床研究終了後も細胞の移植から6ヵ月後・1年後の計2回は最低限来院していただきます。

＜投与スケジュールの図＞



治療前観察期：臨床研究参加同意後から内科的治療及び保存的潰瘍治療までの期間*

治療期：自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞の分離・移植までの期間

治療後観察期：自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞の移植から効果判定終了までの期間

(*；潰瘍罹患期間が3ヶ月未満の場合は、3ヶ月間の保存的治療を要する)

この臨床研究におけるその他の診察、採血等のスケジュールは下記の通りです。

観察・検査項目	治療前		治療後	治療後	治療後	治療後
	1ヶ月前	直前	2週	4週	8週	3ヶ月
一般臨床検査	◎	◎	◎	◎	◎	◎
身体所見	◎	◎	◎	◎	◎	◎
血圧、脈拍数	◎	◎	◎	◎	◎	◎
症状評価シート	◎	◎	◎	◎	◎	◎
有害事象	—		随 時			
レーザードップラー	◎	◎	◎	◎	◎	◎
サーモグラフィー	◎	◎	◎	◎	◎	◎
安静時ABPI	◎ ^{*1}	◎	◎	◎	◎	◎
安静時心電図	◎	◎	○	◎	○	◎
胸部レントゲン	◎	◎	—	○	—	◎
上部消化管内視鏡	○ ^{*3}					
下肢AngioCT	◎		—		—	◎
下肢造影	○ ^{*5}					○
CT (胸腹部、頭部)	◎ ^{*2}		—	—	—	◎
眼底検査、造影	◎ ^{*2}		—	—	—	◎
心エコー図検査	◎ ^{*2}		—	—	—	◎
冠動脈CT	◎ ^{*2}					◎
負荷心筋シンチグラフィ	(△ ^{*4})					(△ ^{*4})
腹部エコー検査	◎					
神経障害の検査	◎	◎	◎	◎	◎	◎
呼吸機能検査	◎	◎	○	◎	○	◎

◎は必至検査、○は望ましい検査、△は該当症例のみに施行する検査です。

- * 1：同意取得後、観察期において2回以上施行するのが望ましい検査です。
- * 2：同意取得前に施行できなかった場合に、3ヶ月の観察期間内に施行します。
- * 3：便ヘモグロビン検査で陽性の場合に施行します。必要があれば注腸検査も施行します。
- * 4：冠動脈CTにて異常所見が認められたかたに施行します。負荷心筋シンチグラフィーで異常所見のあるかたは冠動脈造影検査が必要となります。高度の狭窄病変を認める場合は治療後12週にも実施します。
- * 5：腎機能に障害なく、造影検査にて腎機能が障害される危険性の少ないものに対してのみ施行します。

■ 血管造影検査について

臨床研究に参加していただくにあたって、あなたの血管の状態（動脈硬化による狭窄や閉塞）を正しく評価するために受けていただく検査です。

- 血管造影検査：造影剤を注入し、エックス線を使って血管の状態を評価します。
- 冠動脈造影：狭心症や心筋梗塞が疑われる場合のみ行います。造影剤を冠動脈に注入し、エックス線を使って冠動脈の状態を評価します。

■ 心臓核医学検査について

狭心症や心筋梗塞が疑われる場合に行います。タリウムやテクネシウムなどの核種を注射し、心拍数を増加させる薬を投与し、その前後で心筋血流の状態を調べます。

6. あなたに守っていただきたいこと

あなたがこの臨床研究に参加された場合には、次のことを守っていただくようお願いいたします。

- ①予定されているスケジュールをお守り下さい。なお、どうしても検査や処置を受けられない場合には、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ときは、そのことを必ず担当医師に伝えて下さい。
- ③この臨床研究の担当医師以外から処方された薬や、薬局で買った薬をのんでいる場合にはお知らせ下さい。また、風邪などで他の薬が必要になったときは、必ず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、この臨床研究に参加できません。また、この臨床研究に参加している間は、妊娠しないように注意して下さい。
- ⑤各種検査・処置を受けていただく際に、守っていただかなくてはならないことがあります（絶食や内服の有無などについて）ので、ご注意下さい。

7. 予想される効果及び副作用

①予想される効果

血管内皮前駆細胞を含む単核球を潰瘍が生じている下肢に注射することにより、新しい血管をつくりだし（血管再生）、潰瘍、壊死などの症状を改善することが期待できます。

② 予想される副作用

いかなる副作用の症状や徴候に関しても、担当医師は注意深く観察いたします。ここにあげている症状以外にも、予測できない副作用が起こる可能性があります。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、この臨床研究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。

<採血を行うことによる危険性>

1) 皮下血腫

止血操作が不十分なときに生じることがあります。採血後に注射針が抜かれた後、十分な圧迫止血をしてください。

2) 神経損傷

採血後に手指へ拡がる痛みやしびれなどが生じ、一定時間が経過した後も続くことがあります。約1万～10万回の採血に1回の頻度で起こるとされていますが、症状は一時的な場合がほとんどです。

3) 血管迷走神経反応

採血前や採血中に神経が興奮し、急激に血圧が下がるため、めまいや気分不快感、意識消失などを引き起こすことがあります。約0.01%～1%の頻度で起こるとされており、心理的に緊張や不安が強いと起こりやすいとされています。

4) アレルギー症状

採血前の消毒薬や採血スタッフの手袋などの影響で、発疹やかゆみなどのアレルギー症状が起こることがあります。

<治療を行うことによる危険性>

1) 下肢の注射に伴う痛み及び発赤および感染

2) 血管カテーテル検査に伴う一般的な合併症

心臓・血管の損傷、塞栓症（脳梗塞）、不整脈、感染症、造影剤や抗生物

質に対するアレルギー反応、腎機能の悪化

3) 麻酔に伴う合併症の可能性

全身麻酔に伴う合併症、局所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）、神経障害、局所麻酔中毒が極めて稀に生じることがあります。それらの症状に対しては、麻酔科医が迅速に処置しますが、神経障害の合併症は発生すると治りにくいことが知られています。

4) 末梢血単核球生体外培養増幅細胞を作るにあたり予期される副作用

患者さんから採取された血液から単核球を分離して生体外で増幅培養し、機能を改善させた細胞を病変のある下肢に注射します。この細胞のうち 2×10^7 個を治療に使用します。それ以上の細胞は、細胞の機能を科学的に評価するための検査に使用します。

また、この細胞を培養する過程は、国が定めた衛生基準を満たした施設内で無菌的に行われるため、ウイルスや菌の混入がないことを確認した上で細胞を投与します。

5) 末梢血単核球生体外培養増幅細胞を注射することによる副作用

- ①患者さん本人の血液から得られた末梢血単核球を静脈注射することは、血液病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、筋肉内に注射する治療の安全性、特に長期間の影響は確立されていません。動物実験では、注入された細胞が新しい血管以外の組織になることは報告されていませんが、筋肉内に注射された細胞が癌を引き起こす可能性は否定できません。また、本治療前に癌の有無を多くの検査で調べますが、これらの検査で見つけることのできない微小な癌が注入された細胞によって発育する可能性があることもご理解下さい。
- ②注入された血管内皮前駆細胞が糖尿病の眼の合併症（糖尿病性網膜症）を悪化させる可能性があります。臨床研究を開始する前に必ず眼科の先生に診察を受けて頂き眼底検査と眼底造影検査を受けて頂きます。眼の糖尿病性変化が強い場合には、この臨床研究に参加できません。眼所見がレーザー治療可能な場合はレーザー治療を施行した後に再度この試験に参加できるか否かを検査し、問題ない場合には試験に参加していただけます。
- ③四肢難治性潰瘍患者さんでは、動脈硬化が合併していることがあります。心臓の血管においても動脈硬化をおこしている可能性がありますので、あらかじめ心臓の検査も行います。心臓に病気があり、その病気の性質

や重症度によりこの試験に参加できないことがあります。また非常にまれではありますが、トレッドミル試験を行うことによって、狭心症や不整脈を引き起こす可能性があります。安全のために検査中は必ず医師が付き添いますし、検査中は心電図モニターをつけ十分な観察をします。

8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて

この臨床研究に参加するかしないかはあなたの自由意思によります。参加をお断りになられても、不利益を受けることはありません。たとえそれが臨床研究中であっても、あなたはいつでも参加をやめることができます。ただし、その場合は担当医師である私に申し出てください。これは、あなたの健康管理に万全の注意をはらうためです。また、代諾者の方も、あなたと同様に、同意を撤回したり、中止の申し入れをすることができます。

臨床研究の途中で同意を取り消された場合でも、現時点で考えられる最善の治療を行いますので、あなたにとって何ら不利益を受けることはありません。参加をとりやめられた場合、この臨床研究に関連して採取させていただいた細胞等の試料は直ちに廃棄されます。また集めさせて頂いた検査結果等は、あなたの今後の治療の参考になる可能性がありますので、カルテとともに保管させていただきます。しかし、この臨床研究のためには一切使用しません。

9. 他の治療方法について

現在、難治性四肢潰瘍に対する治療法としては、内科的治療法、保存的治療法と外科的治療法があります。保存的治療法としては、軟膏治療と四肢の血流を改善するための薬を内服していただく方法があります。内科的治療や保存的治療にても改善しない潰瘍に対しては、外科的治療を行います。手術方法としては、デブリードマンという壊死した（腐った）組織を取り除く手術と再建術と言って欠損している組織を埋める手術を行います。このような手術を行っても潰瘍が改善しない場合には四肢の切断をしなくてはなりません。

近年、一部の施設では従来とは異なる新しい方法での治療が行われております。それは細胞を用いた血管再生治療と呼ばれ、患者さんのお体から採り出した骨髄細胞、末梢血幹細胞、末梢血単核球などを患者さんご本人へ移植することにより血管再生を促すことを目的として実施されており、その有効性について検討が進められています。しかしながらそれらの治療法では、細胞採取の際に患者さんのお体にご負担が予想される場合もあること、また、糖尿病などの基礎疾患をお持ちの場合は、採取した細胞の機能が低下していたり、数が少なかったりといった報告がされることなど課題があります。この臨床研究は、細胞採取時の患者さんの負担を軽減し、患者さん本来の細胞数と機能を回復させ、それらを治療に用いることで、

より効果的な治療の実現を目指しています。

10. 臨床研究が中止される場合

この臨床研究への参加に同意していただいても、次の場合には臨床研究を中止させていただきます。

- 1) 臨床研究開始前の全身検査の結果、参加の基準にあてはまらない場合
- 2) この臨床研究が開始された後に症状が悪化した、副作用等が発生した場合
- 3) あなたや代諾者（保護者）がこの臨床研究への参加の同意を撤回した場合
- 4) あなたが守って頂きたいことを故意に守らなかった場合
- 5) 担当医師の判断で臨床研究への参加・継続を中止したほうが良いと判断した場合

なお、この臨床研究への参加・継続を中止した場合には、特に体の不調を自覚されなくとも中止時点でああなたの体に変調をきたしていないか詳しくみるために検査を受けていただきますので、ご了承ください。

11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について

臨床研究に参加された後、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による治療についてあなたの継続の意思に影響を与える可能性のある重要な情報（たとえば、他の患者さんで予想しない重い副作用が発生したなど）が得られた場合には、出来るだけ早くあなたにご報告します。特に重要な情報の場合には、文書でもお知らせします。

説明を受けた後に、この臨床研究を継続していただけるかどうかあなたの意思を再確認させていただきます。

12. あなたの人権・プライバシーの保護について

この臨床研究が適正に行われ、報告される情報の信頼性を確かめるために、当病院の臨床研究審査委員会および国（厚生労働省）の指定した機関の調査者が、あなたのカルテやレントゲン写真などの診療記録を閲覧することがあります。その他、当病院以外の専門の医師にも判断してもらうため、第三者機関の医師が、あなたの画像診断フィルム（X線やCTのフィルムなど）を確認することがあります。これらの関係者には守秘義務がありますので、いずれの場合も、プライバシーに関するあなたの個人情報 は厳重に保護されます。

なお、同意文書に署名又は記名捺印されることによって、あなたの診療記

録や画像診断フィルムを閲覧することを承諾していただいたこととなります。

さらにこの臨床研究に参加することにより得られた結果は、学会で発表されたり、医学雑誌に掲載されることもあります。この場合にも、プライバシーに関するあなたの個人情報 は 厳重に保護されます。

13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について

この「臨床研究」に参加されている間に、あなたの身体になんらかの症状や身体の不調がありましたら、すぐに担当医師（または臨床研究コーディネーター）にご連絡ください。速やかに適切な診察と治療が受けられます。また、あなたの身体になんらかの健康被害が発生した場合には、担当医師が加入する臨床研究賠償保険により補償を受けられます。しかしながら国が定めた医薬品副作用被害救済制度により補償を受けることはできませんのでご注意ください。あなたが健康被害と臨床研究との関連性を証明する必要はありません。

このようなことがないように、常にあなたの状態について観察し、異常と判断された場合には即座に中止し、治療を含めて適切な対応をさせていただきます。

14. 費用の負担について

「推奨治療＋自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植治療」を受ける患者さんの「自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植治療」にかかる費用（細胞培養費用、細胞移植費用、手術料全般、入院費など）は、本臨床研究の研究費より支払われます。

推奨療法のみを受ける患者さんが本臨床研究で前もって決められている中止基準のうち、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かかわる費用については、本臨床研究の研究費より支払われます。

本研究費用の一部は日立製作所との共同研究契約に基づき支援を得ております。

15. この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

この臨床研究について分からないことやさらに詳しい説明が欲しい場合、いつもと違う症状が現れた場合、心配なことがある場合、気がかりなことがある場合は、いつでもご連絡ください。

1) 臨床研究責任医師

氏名；田中 里佳（職名；准教授）連絡先；03-3813-3111（内線71084）

2) 臨床研究分担(担当)医師

氏名； _____（職名；医師）

連絡先； - - （内線 _____）

3) 臨床研究コーディネーター

氏名； _____（職種；看護師）

連絡先； - - （内線 _____）

《おわりに》

以上の説明を十分にご理解いただけましたでしょうか。

この臨床研究について考えていただき、参加してもよいとお考えになりましたら、「同意文書」にお名前と日付をご記入ください。もしも分かりにくい内容やご不明な点があった場合やさらに詳しい説明が必要でしたら担当医師又は臨床研究コーディネーターまでご遠慮なくおたずねください。

《MEMO欄》

(MNCQQ-) 参加

【カルテ保管用】

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

(IDカード欄)

形成外科の自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
12. あなたの人権・プライバシーの保護について
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
14. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合:

補足説明日； 年 月 日

補足説明者名(自筆署名)； (臨床研究コーディネーター)

同 意 書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日； 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名)； (本人)

同席者名； (本人との続柄) ()

(MNCQQ-) 参加

【責任医師保管用】

(IDカード欄)

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

形成外科の自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
12. あなたの人権・プライバシーの保護について
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
14. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合：

補足説明日； 年 月 日

補足説明者名(自筆署名)； (臨床研究コーディネーター)

同意書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日； 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名)； (本人)

同席者名； (本人との続柄) ()

(MNCQQ-) 参加

【臨床研究事務局保管用】

東海大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

(I Dカード欄)

形成外科の自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
12. あなたの人権・プライバシーの保護について
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
14. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合:

補足説明日； 年 月 日

補足説明者名(自筆署名)； (臨床研究コーディネーター)

同 意 書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日； 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名)； (本人)

同席者名； (本人との続柄) ()

参加

【患者さん控え用】

(IDカード欄)

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

形成外科の自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
12. あなたの人権・プライバシーの保護について
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
14. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合:

補足説明日； 年 月 日

補足説明者名(自筆署名)； (臨床研究コーディネーター)

同意書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日； 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名)； (本人)

同席者名； (本人との続柄) ()

(MNCQQ-) 採血

【カルテ保管用】

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

(IDカード欄)

形成外科の自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における採血について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
12. あなたの人権・プライバシーの保護について
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
14. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合:

補足説明日； 年 月 日

補足説明者名(自筆署名)； (臨床研究コーディネーター)

同 意 書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における採血について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日； 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名)； (本人)

同席者名； (本人との続柄) ()

(MNCQQ-) 採血

【責任医師保管用】

(IDカード欄)

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

形成外科の自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における採血について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
12. あなたの人権・プライバシーの保護について
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
14. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合：

補足説明日； 年 月 日

補足説明者名(自筆署名)； (臨床研究コーディネーター)

同意書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における採血について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日； 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名)； (本人)

同席者名； (本人との続柄) ()

(MNCQQ-) 採血

【臨床研究事務局保管用】

東海大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

(IDカード欄)

形成外科の自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における採血について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
12. あなたの人権・プライバシーの保護について
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
14. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合:

補足説明日； 年 月 日

補足説明者名(自筆署名)； (臨床研究コーディネーター)

同 意 書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における採血について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日； 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名)； (本人)

同席者名； (本人との続柄) ()

採血

【患者さん控え用】

(IDカード欄)

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

形成外科の自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における採血について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
12. あなたの人権・プライバシーの保護について
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
14. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合:

補足説明日； 年 月 日

補足説明者名(自筆署名)； (臨床研究コーディネーター)

同意書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における採血について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日； 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名)； (本人)

同席者名； (本人との続柄) ()

(MNCQQ-) 細胞移植

【カルテ保管用】

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

(IDカード欄)

形成外科の自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における細胞移植について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
12. あなたの人権・プライバシーの保護について
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
14. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合:

補足説明日； 年 月 日

補足説明者名(自筆署名)； (臨床研究コーディネーター)

同 意 書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における細胞移植について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日； 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名)； (本人)

同席者名； (本人との続柄) ()

(MNCQQ-) 細胞移植

【責任医師保管用】

(IDカード欄)

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

形成外科の自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における細胞移植について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
12. あなたの人権・プライバシーの保護について
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
14. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合:

補足説明日； 年 月 日

補足説明者名(自筆署名)； (臨床研究コーディネーター)

同 意 書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における細胞移植について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日； 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名)； (本人)

同席者名； (本人との続柄) ()

(MNCQQ-) 細胞移植

【臨床研究事務局保管用】

東海大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

(I Dカード欄)

形成外科の自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における細胞移植について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
12. あなたの人権・プライバシーの保護について
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
14. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合:

補足説明日； 年 月 日

補足説明者名(自筆署名)； (臨床研究コーディネーター)

同 意 書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における細胞移植について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日； 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名)； (本人)

同席者名； (本人との続柄) ()

細胞移植

【患者さん控え用】

(IDカード欄)

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

形成外科の自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における細胞移植について、患者さんに同意説明文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

【説明した項目】

1. 臨床研究とは
2. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植について
3. 臨床研究の目的
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間
5. 臨床研究の方法
6. あなたに守っていただきたいこと
7. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
9. 他の治療方法について
10. 臨床研究が中止される場合
11. 自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植に関する新しい情報の提供について
12. あなたの人権・プライバシーの保護について
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
14. 費用の負担について
15. この臨床研究を担当する医師の指名、連絡先

説明日： 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合：

補足説明日； 年 月 日

補足説明者名(自筆署名)； (臨床研究コーディネーター)

同意書

私は自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究における細胞移植について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、納得しました。その結果、私の自由意思により、自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植の臨床研究に参加することに同意します。

同意日； 年 月 日

患者/被験者名(自筆署名)； (本人)

同席者名； (本人との続柄) ()

(MNCQQ-)

[カルテ保管用]

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

同意撤回書

臨床試験課題名：

難治性四肢潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療に関する第I相試験臨床研究

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： _____

(MNCQQ-)

[責任医師保管用]

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

同意撤回書

臨床試験課題名：

難治性四肢潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療に関する第I相試験臨床研究

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： _____

(MNCQQ-)

[臨床研究事務局保管用]

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

同意撤回書

臨床試験課題名：

難治性四肢潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療に関する第I相試験臨床研究

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： _____

(MNCQQ-)

[患者さん控え用]

順天堂大学医学部附属順天堂医院 院長 殿

同意撤回書

臨床試験課題名：

難治性四肢潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療に関する第I相試験臨床研究

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： _____