

平成 25 年 10 月 25 日

医療法人朗源会ウェルフェアグループから申請のあった
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

医療法人朗源会ウェルフェアグループ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. 重症末梢動脈疾患に対する自家間葉系幹細胞を用いた血管再生

申請者：医療法人朗源会ウェルフェアグループ 理事長 大隈 義彦

申請日：平成 25 年 4 月 25 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	重症末梢動脈疾患に対する自家間葉系幹細胞を用いた血管再生
申請年月日	平成25年4月25日
実施施設及び研究責任者	朗源会ウェルフェアグループ 大串 始
対象疾患	重症末梢動脈疾患
ヒト幹細胞の種類	自家骨髄由来間葉系幹細胞
実施期間及び対象症例数	2年間。5症例。
治療研究の概要	病院で採取された約20mlの患者骨髄を共同研究機関である産業技術総合研究所に搬送し、骨髄から間葉系幹細胞を培養増殖する。病院に搬送し、患者下肢虚血部位に筋肉内注射にて移植する。
その他（外国での状況等）	2011年にLu D等は下肢虚血疾患患者に対して骨髄間葉系幹細胞あるいは骨髄単核球の局所投与による2重盲検無作為化比較試験を行い、前者の治療効果が高いことを報告している。また、本研究者らも間葉系幹細胞が骨髄単核球に比して血管再生能に優れていることを報告している。
新規性について	骨髄より培養された間葉系幹細胞を用いて血管再生を行う点に新規性がある。

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（○）と主な変更内容（●）

0) 審査回数

2回（平成25年5月、7月）

1) 第1回審議

①開催日時： 平成25年5月27日（月）17:00～19:30

（第26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25年4月25日付けで医療法人朗源会ウェルフェアグループ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：重症虚血肢）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）

1. プロトコールについて

○ 適応判定委員会を開催し、第3者性のある血管外科医に従来の治療では治療困難であると判定してもらってください。

- 「外部の末梢血管外科医（関西医科大学教授）を含む適応判定委員会で患者の判定基準をみたしているかの確認を行うこととしました。」との返答を得た。

○ 輸送中の温度管理は10℃～30℃とのことですが、範囲が特定できているとは言えません。さらに狭い範囲でコントロールしてください。

- 「輸送中の温度管理は10℃～24℃に変更いたしました。」との返答を得た。

3. 説明同意文書について

○ 患者説明文書はまだ難解であると考えます。さらに分かりやすく説明して下さい。また、まずは安全性を確認するはずなので、有効性についての記

述は慎重に行ってください。

- 「患者様に分かりやすいように文章の改訂をおこないました。また、有効性についての記述のいくつかは削除するとともに、有効性に関連する文章には「今回の再生医療は新しい治療方法を開発するための臨床研究ですので、その効果についての確証は得られていません」の文章を追記しました。」との返答を得た。

2) 第2回審議

①開催日時： 平成 25 年 7 月 31 日（水） 16:00～18:00

（第 28 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 25 年 4 月 25 日付けで医療法人朗源会ウェルフェアグループ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：重症虚血肢）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）

3. 同意説明文書について

- 同意説明文書に、再生医療という言葉がよく使われています。この再生医療という言葉は、患者さんに過度の期待を抱かせる傾向がありますので、別の表現を用いるなどさらに工夫してください。
- 「今回の間葉系幹細胞移植治療は再生医療の範疇ですので、再生医療という言葉削除するのは計画書の根本に関わることになり、言葉の変更は困難と思います。しかし、ご指摘のように、同意説明文書には再生医療ということばが頻回につかわれていますので臨床研究等の言葉で説明します。」との返答を得た。

5. 倫理審査委員会について

- 倫理委員会の議事録ですが、オブザーバー退席のあと、委員全員承認となっていますが、その場で話し合われたことについても記録があれば、記載してください。

- 「倫理委員会で保管している詳細版の議事録を提出します。」との返答を得た。

3) 第3回審議

①委員会の開催はなし

②議事概要

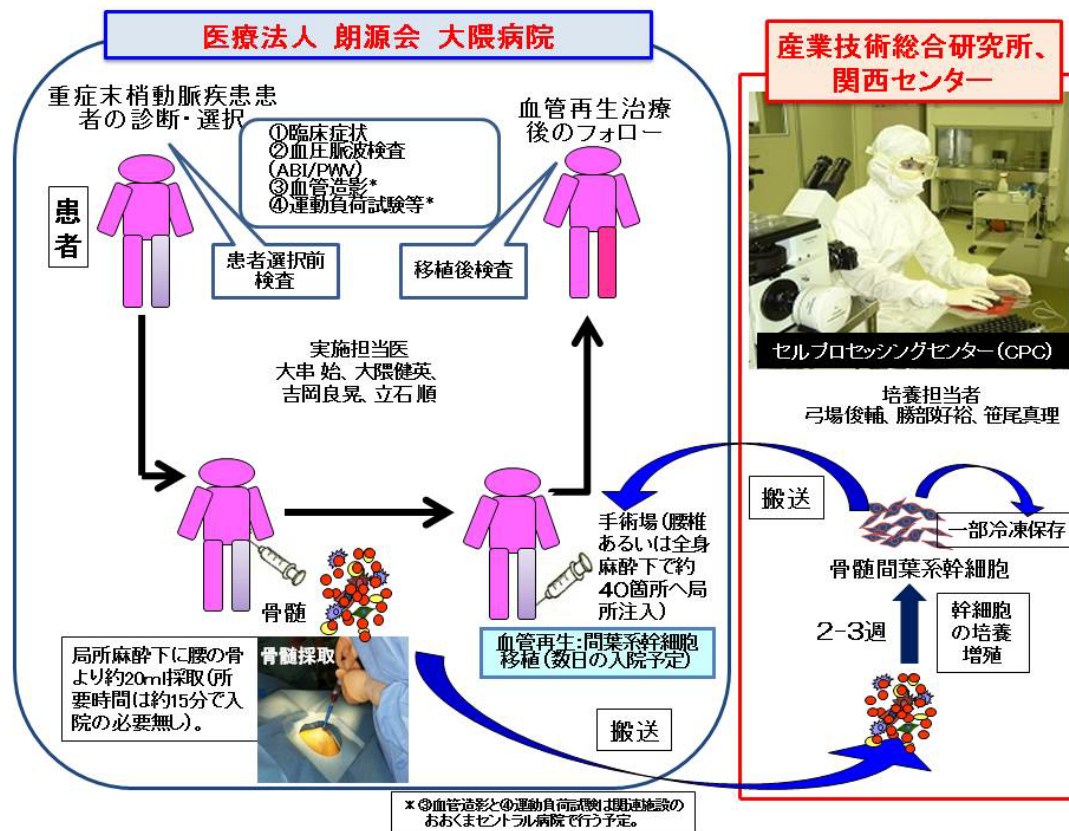
前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、医療法人朗源会ウェルフェアグループの資料が適切に提出されたことを受けて、疑義を提出していた委員との間で審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

医療法人朗源会ウェルフェアグループからのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：重症虚血肢）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、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。

計画概要シエーマ



病院で末梢動脈疾患患者から本研究計画参加者（患者）の選択
→計画書の「選定基準」参照

病院で局所麻酔下に約 20ml の骨髄を針で採取

産総研で間葉系幹細胞の増殖ならびに一部の増殖細胞の保存
→計画書の「臨床研究に用いるヒト幹細胞」参照

病院で腰椎あるいは全身麻酔下での患者の患肢への間葉系幹細胞の移植

病院で移植後の患者のフォロー
→計画書の「臨床研究終了後の追跡調査の方法」参照

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成25年 4月25日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	兵庫県尼崎市若王寺 3-11-46
	名称	医療法人 朗源会ウエルフェアグループ
	研究機関の長 役職名・氏名	医療法人 朗源会ウエルフェアグループ 理事長・大隈義彦

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
重症末梢動脈疾患に対する自家 間葉系幹細胞を用いた血管再生	医療法人 朗源会ウエルフェアグループ 大隈病院 整形外科部長 大串 始

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		重症末梢動脈疾患に対する自家間葉系幹細胞を用いた血管再生		
研究機関				
	名称	医療法人 朗源会ウエルフェアグループ		
	所在地	〒661-0953 兵庫県尼崎市東園田町 4 丁目 27-6		
	電話番号	06-6415-8590		
	FAX 番号	06-6415-8591		
研究機関の長				
	役職	医療法人 朗源会ウエルフェアグループ 理事長		
	氏名	大隈義彦 		
研究責任者				
	所属	医療法人 朗源会ウエルフェアグループ 大隈病院		
	役職	整形外科部長		
	氏名	大串 始 		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 06-6481-1667 /Fax : 06-6481-4234	
		E-mail	hajime-ohgushi@aist.go.jp	
	最終学歴	奈良県立医科大学大学院医学研究科		
	専攻科目	生化学		
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	独立行政法人 産業技術総合研究所 健康工学研究部門 組織・再生工学研究グループ		
	所在地	〒661-0974 兵庫県尼崎市若王寺 3-11-46		
	電話番号	06-6494-7807		
	FAX 番号	06-6491-5028		
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	独立行政法人産業技術総合研究所理事長		
	氏名	中鉢 良治		
臨床研究の目的・意義		近年、高齢化社会の到来とともに、動脈硬化にともなって末梢虚血が生じ、QOL を著しく低下させる症例が増えつつある。これに対する再生（血管再生）治療として骨髄由来単核球や G-CSF 動員末梢血単核球を用いることが報告されている。しかし、前者では多量の骨髄（約 600ml）の採取を必要とし、後者では長時間（4～5 時間）の分離作業を必要とし、いずれも患者への負担が大きい。間葉系幹細胞は骨や軟骨細胞のみならず種々の細胞へ分化することが数多く報告されている。我々は間葉系幹細胞が血管内皮細胞に分化するのみならず、血管再生に重要である VEGF(血管内皮増殖因		

		子)等の因子を分泌することを報告している。本研究の目的は、間葉系幹細胞を末梢動脈疾患(PAD)患者の虚血下肢筋肉内へ移植し、下肢虚血改善効果および安全性を検討することである。間葉系幹細胞は局所麻酔下で採取される少量(約 20ml)の骨髓から培養増殖することが可能であるため、採取に関わる患者の負担を少なくすることが可能である。
臨床研究の対象疾患		
	名称	重症末梢動脈疾患
	選定理由	重症末梢動脈疾患患者は年間 100 万人あたり 500~1,000 人の患者が発生すると報告されている。これら疾患患者の下肢に皮膚潰瘍や壊死がみられ、救肢が困難なため下肢切断にいたる症例がある。これらに対する治療はまず薬物療法が試みられるが、無効の場合には外科的バイパス手術やステント手術が行われる。しかし、これら外科的治療に難渋する症例も多くみられ、新しい医療技術の開発が望まれる。バイパスやステント手術にかわる治療として再生医療技術が開発されつつあるが、現在この技術の為に用いられる細胞の採取は患者の負担が大きい。以上のため、本疾患患者に対して侵襲の少ない再生医療技術の確立が求められている。これらの経緯より本疾患を選定し、新規の再生医療技術の開発を試みる
被験者等の選定基準		[選択基準] 下記の選択基準を全て満たす患者を対象とする。 (1) 末梢動脈疾患(Peripheral Artery Disease:PAD)患者 (2) Fontaine 分類Ⅲ群およびⅣ群に属する患者(ABI<0.6 を目安) (3) 血管形成術、バイパス手術の適応がない(狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在し、血管形成術やバイパス術が不適当)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上記 2)に該当する重症患者 (4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上で、本人から文書による同意が得られている患者 [除外基準] 下記の除外基準に 1 つでも当てはまる患者は対象としない。 (1) B 型肝炎(HBV)、C 型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、成人 T 細胞白血病の患者 (2) 牛や豚由来蛋白に対する過敏症、副作用の既往を有する患者 (3) 心エコーで高度心機能低下を認める患者 (4) 悪性腫瘍を合併する患者 (5) リスクの高い網膜症を合併する患者 (6) 重症肝・腎障害の患者 (7) 間質性肺炎の患者 (8) 貧血や白血球増加等の血液疾患の患者 (9) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者、治療期終了時まで妊娠を計画している女性患者 (10) その他、研究責任者または研究者が本試験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
臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	骨髓由来間葉系幹細胞
	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		患者腸骨から骨髓針を用いて局所麻酔下に約 20ml の骨髓を採取する。採取された骨髓をヘパリンを添加した PBS(Phosphate buffered saline)を含む滅菌試験管に加える。採取は大隈病院の手術室で担当医師（病院研究者）が行う。採取された骨髓は産業技術総合研究所内セルプロセッシングセンター（CPC）に搬送され培養操作を行う。なお、作業環境に関してはクリーンルームタイプの CPC の他に、今後より一層の無菌性向上、作業者の安全性向上等を考慮しアイソレータの導入も検討するが、今回の計画では CPC での培養をおこなう。20 μg/mL 硫酸ゲンタマイシンと 15%牛胎児血清を含んでいる液体培地(α-MEM : GIBCO)に採取した骨髓を混和し、培養容器を用いて炭酸ガス培養器（5%CO₂、37℃）内で 10 日前後、培養を行う。その間、培養容器底面に間葉系幹細胞が接着し細胞が増殖する。移植に必要な細胞数を得るために、培養細胞をプロテアーゼ（トリプシンに代わる動物由来成分不含の細胞解離剤：TrypLE Select : GIBCO）を用いて培養容器より剥がし、あらたな培養容器で継代培養（2 次培養）する。培養期間および継代回数は安全性を考え、1 ヶ月以内に継代回数 3 回までとする。その後、細胞を剥離して PBS で懸濁し細胞数および生存率を測定を行なう。細胞生存率が 80%以上あり目標移植必要細胞数（1x10⁸ 個以上）が確保できていれば、細胞を新たな PBS に 2.5 x 10⁶ cells/ml に懸濁して滅菌試験管に移し、搬送用クーラーボックスに入れて大隈病院に搬送される。なお、目標細胞数以下でも 1x10⁷ 個以上であれば、患者と再度話合いのうえ移植をおこなうかあるいは中止するか決定する。 手術場にて患者に腰椎麻酔あるいは全身麻酔を施し、患肢虚血部位約 40 ヶ所（2.5cm 間隔にマーキング）に懸濁された細胞懸濁液を 25G 針にて 0.5ml ずつ筋肉内注射する。両下肢に病変がみられる場合は、より重症の下肢を対象とする。皮膚欠損ならびに潰瘍を形成している場合には、注射により感染を起こす可能性もあり、これらの部位の表面に細胞懸濁液を塗布（1ml/10cm²）して、湿潤環境を保つ。 なお、一回の移植で臨床効果が有る程度得られるも十分でない場合あるいは反対側の下肢にも移植が有効と期待される場合は複数回にわたり移植する。再度の移植が行われる場合には、再度の骨髓採取または初回培養で得られた凍結保存細胞を使用する。凍結保存細胞は、1 次あるいは 2 次培養において患者への初回投与量に必要な細胞数を十分に上回ると想定されるとき、細胞の一部を凍結保存したものとする。具体的には、プロテアーゼで剥がした細胞懸濁液を遠心分離して上清を除去する。回収した細胞に無血清培地 10ml を添加懸濁し再度遠心して上清を除去する。回収した細胞 1×10⁶cells あたり 1ml の無血清培地と 1ml のヒト血清アルブミン添加 CP-1 を添加してフリーザーで凍結する。再移植時は、この凍結保存細胞を解凍して生存率を測定後に初回培養と同様の操作をおこない必要細胞数まで増殖させる。なお、細胞生存率と必要細胞数の基準は初回培養とおなじであり、凍結期間（最大 1 年間）を除く培養期間は最長 1 ヶ月、総継代回数は 3 回までとする。
調製（加工）工程		有・無

非自己由来材料使用	有・無 動物種(ウシ血清, ブタ由来ヘパリン) ヒト由来(ヒト血清アルブミン): 凍結保存で使用
複数機関での実施	有・無
他の医療機関への授与・販売	有・無
安全性についての評価	各培養段階において、安全性検査を実施する。培養のための骨髓採取に用いる容器・その他の機材は全て滅菌されたものを使用し、無菌操作を心がける。骨髓は滅菌処理が出来ないため、滅菌チューブを二重梱包し、産業技術総合研究所に搬送する。搬送にあたっては、保冷剤を入れた運搬用クーラーボックスを用いる。1つのクーラーボックスで、複数の症例の骨髓を運搬することはない。運搬中、ボックス内は、ほぼ一定の温度(10~30℃)に保たれていることを確認する。なお、本方法にて搬送した骨髓の安全性および有効性はすでに確認されている。培養に用いる牛胎児血清は牛海綿状脳症の発生していない地域原産(ニュージーランドあるいはオーストラリア)で放射線照射処理されたものを使用する。培養に使用する液体培地は、0.22μm フィルターによりフィルター滅菌を行った後、無菌試験、エンドトキシン試験を行う。骨髓は培養開始時に無菌試験を行い、搬送時の汚染を否定する。培養過程において培養操作時の汚染を否定するため、無菌試験を行う。さらに最終培地交換時に培養上清および細胞の一部より、無菌試験、マイコプラズマ否定試験を行い、汚染の最終確認を行う。移植手術予定日にはこれらの試験結果を踏まえて、病院研究責任者がその使用の可否を判断する。各試験で汚染が確認された場合は、細胞培養を中止する。移植手術に用いる細胞は手術当日に回収し、回収された細胞の一部は無菌試験、エンドトキシン試験を行う。移植細胞の搬送にはクーラーボックスを使用し一定の温度(10~30℃)に保たれ、5時間以内に大隈病院手術場に搬入移植する。 現在までに産業技術総合研究所は、大学病院または国立研究機関と共同で80 症例以上の自己骨髓由来間葉系細胞培養及び移植を行っているが、すべての症例で無菌試験の最終判定は陰性と考えられ術後感染症等の問題は発生していない。また、骨髓の搬送方法は全ての症例で本法と同様の手法を用いており、安全性と有効性が確認されている。動物由来成分を含有する試薬は骨髓採取に用いるヘパリン(ブタ)と液体培地の牛胎児血清だけである。ヘパリンは日本薬局方のものを採用し安全性を確保する。牛胎児血清は牛海綿状脳症との関連が危惧されているが、これまで牛胎児血清を含んでいる液体培地で培養された間葉系幹細胞を投与された患者において、牛海綿状脳症の発症は報告されていない。また、牛海綿状脳症の発生していない地域(ニュージーランドあるいはオーストラリア)の血清で、放射線処理済みのものを使用することなど、可能な限りの対処を行う。細胞剥離剤は動物由来成分を含まない、トリプシン様酵素(TrypLE Select: GIBCO)を採用する。液体培地に添加する抗菌剤である硫酸ゲンタマイシンは日本薬局方のものを採用する。また移植細胞は、剥離後PBSで複数回洗浄されるため、薬剤の残留は著減する。使用した細胞、液体培地などは、その一部を骨髓採取後5年間後証品として冷凍保存する。 また、十分な細胞が1次あるいは2次培養で十分な細胞数が得られた場合には同一患者への再度の投与を考えて、冷凍保存を行う場合がある。この場合には広く造血幹細胞の凍結保存に利用され安全

		性が報告されている CP-1（極東製薬工業 KK）を用いる。CP-1 は生食を含む Dimethyl sulfoxide (DMSO) と Hydroxyl ethyl starch (HES) との混合液であり、使用時にヒト血清アルブミン液を最終濃度 4% となるように添加する。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由		1. 上記「安全性についての評価」に記載のように、移植に用いられる骨髄間葉系幹細胞は、対照疾患は異なるものの、今回の計画と同様に調製されて多数の症例に用いられているが特に重篤な副作用はみられない。 2. 我々は骨髄間葉系幹細胞が血管内皮細胞へ分化し得るとともに血管再生に必要な VEGF 等の因子を分泌することを報告している。 3. 今回の計画と同様に調製された患者由来間葉系幹細胞を国立循環器病センターの永谷憲歳先生とともに心不全の患者 8 例の心筋内に移植したが、重篤な副作用はみられず心機能が改善された。 4. 永谷憲歳等は、今回の計画の動物モデルとなるラットの下肢虚血モデルにおいて、骨髄間葉系幹細胞が骨髄単核球より血管再生能力が高いことを報告している。 5. Lu D 等は下肢の虚血疾患患者に対して骨髄間葉系幹細胞あるいは骨髄単核の局所投与の double blind の randomized study をおこない、骨髄間葉系幹細胞が骨髄単核球より治癒効果が高いことを報告している。
臨床研究の実施計画		要約： 既存の治療に抵抗性を示す重症末梢動脈疾患患者に対して、患者から骨髄を大隈病院で採取し、採取骨髄を産業技術総合研究所に搬送して間葉系幹細胞を培養増殖する。培養期間は約 3 週間である。増殖させた間葉系幹細胞は再度病院に搬送され、腰椎麻酔あるいは全身麻酔下に患者患肢虚血部位に移植される。実施予定期間は計画承認後から 2 年間で 5 症例を目標とする。 なお、本研究期間中、病院研究者と産業技術総合研究所尼崎支所の研究者は定期的に会議を持つ。特に、培養期間中は少なくとも週に 1 回は本研究総括責任者の大串が研究所を訪問し、産総研研究者から培養状況につき報告を受ける。また、培養開始前に大串は研究所に出向き匿名化された患者の状態等につき産総研研究者と討議するとともに登録情報を共有する。移植後においては、研究終了まで月に 1 回は大串が研究所において患者の状況を報告する。 詳細は添付資料参照
被験者等に関するインフォームド・コンセント		
	手続き	担当医（病院研究者）は患者本人と必要に応じて親族への添付の説明文に沿って内容を説明する。説明を行った後に、内容の理解を確認した上で、添付書類の同意書を用いて、説明医師と、説明を受けた患者が日付を記載し、署名する。同意文書は 2 部複写し、1 部は患者に手渡し、1 部は病院研究責任者が保管する。原本はカルテに保管する。なお、同意書は患者登録前に説明する「①計画全体に対する同意書」、骨髄採取前に説明する「②骨髄採取に対する同意書」、そして細胞移植前に説明する「③細胞移植に対する同意書」の 3 通である。

	説明事項	1.本研究の目的、意義 2.本研究の方法と実施機関 3.予想される効果及び危険性とその対処方法 4.治療に関わる費用負担 5.健康被害に対する補償 6.他の治療法の有無及びその方法 7.同意にあたって（同意撤回の権利） 8.個人情報の保護と成果の公表 9.知的所有権 10.細胞の管理保存 11.本治療の中止・中断 12.問い合わせ・苦情の受付先
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	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は被験者とししない。
	代諾者の選定理由	
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法		病院研究責任者は、本臨床研究によって起因すると考えられる有害事象について重大な事態であるかを判断し、重大と判断した事象については研究機関の長（朗源会理事長ならびに産業技術総合研究所理事長）にすみやかに報告する。また、これらの報告とともに、必要に応じて本臨床試験の中止ならびに暫定的な処置を講じる。医療研究機関の長（朗源会理事長）はすみやかに重大な事態が発生したことならびにその内容を厚生労働大臣に報告する。医療研究機関の長はすみやかに倫理委員会等の意見を聞き、研究責任者に対し、中止その他の必要な処置を講じるように指示を与える。また、倫理委員会の意見ならびに以上の処置について厚生労働大臣に報告する。
臨床研究終了後の追跡調査の方法		細胞移植終了後も5年間は定期的に局所ならびに全身状態を評価する。移植後1日、7日、1ヶ月、6ヶ月、1年で血液検査（末梢血、生化学、炎症反応）ならびに疼痛スケール（Visual Analog Scale:VAS）や潰瘍を持つ症例では最大潰瘍の長径サイズ等の計測をおこなう。血流評価法として移植後7日、1ヶ月と6ヶ月ごとに圧脈波検査（ABI/PWV）と運動負荷試験（トレッドミルを用いた歩行）をおこない、移植後1年で血管造影検査、悪性腫瘍検索、腹部・胸部CT等をおこなう。
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	本臨床試験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、被験者が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、研究責任者および担当医が対応する。なお、実施医療機関は本再生治療による被験者の健康被害への対応として医師賠償責任保険に加入しており、医師・医療研究機関に法的責任が無い場合にも備え臨床研究保険にも加入する。

個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	研究責任者の責任のもと、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに新たな登録番号をつけ、個人を特定できなくする。患者に関する情報は病院研究責任者の下で、書類・データベース等について厳重に保管する。
	その他	研究結果の公表に際しては、個人情報保護法に則り、個人情報の保護に十分配慮する。公表されうる個人に関する情報としては年齢、疾患名、性別のみである。
その他必要な事項 (細則を確認してください)		① 当該研究に係る研究資金の調達方法
		骨髄採取ならびに間葉系幹細胞移植にかかる費用は、朗源会ウェルフェアグループが負担する。採取された骨髄の培養による間葉系幹細胞増殖にかかる費用は産業技術総合研究所 健康工学研究部門、組織・再生工学研究グループが負担する。
		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 現在ヒト幹細胞指針にもとづいて実施されている「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」においては、アフエレーシスというステップのうえ末梢血から細胞を分離して用いられる。すなわち、今回の対象とする骨髄ではなく末梢血であり、さらに細胞分離に数時間という時間を要し、細胞分離に対する患者への負担は大きい。また、「慢性重症下肢虚血患者に対する自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生治療」においては同様に末梢血の細胞が対照であり、さらに CD34 陽性細胞をもちいる。この方法はやはりアフエレーシスというステップを必要とし、さらに磁気細胞分離装置を必要とする。さらに、我々が今回対象とする間葉系幹細胞は CD34 が陰性であり、用いる細胞の特質が全くことなる。なお、骨髄由来間葉系幹細胞を用いての血管再生技術は本研究計画総括研究責任者である大串の特許化技術で、今回の計画はこの技術の臨床応用研究である。

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）

- ✓ 研究者一覧（別紙①）
- ✓ 研究者の略歴及び研究業績（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）、本施設の状況等は病院に関するものであり、培養施設に関する事項は産業技術総合研究所からの計画書に含まれる。
- ✓ 臨床研究実施計画（概要版）（別紙④）
- ✓ 標準作業手順書 - 骨髄採取、培養、移植、安全性試験 - （別紙⑤）
- ✓ 原材料の試験成績書（別紙⑥）
- ✓ 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⑦）
- ✓ 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⑧）

- ✓ 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⑨）
- ✓ 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（別紙⑩）
- ✓ 倫理委員会規約（別紙⑪）、これらの資料は病院倫理委員会に関するものであり、培養施設に関する倫理委員会資料は産業技術総合研究所からの計画書に含まれる。
- ✓ UMIN-CTR 試験情報の登録受付（別紙⑫）

- ✓ その他（資料内容：別紙③に関する大隈病院手術場クリーン度:別紙③-a、病院個人情報:別紙③-b）
- ✓ その他（資料内容：別紙⑦に関する3つの文献、別紙⑦-a、別紙⑦-b、別紙⑦-c）
- ✓ その他（資料内容：別紙⑧に関する3つの文献、別紙⑧-a、別紙⑧-b、別紙⑧-c）
- ✓ その他（資料内容：別紙⑪に関する倫理委員名簿:別紙⑪-a、倫理委員会提出計画:別紙⑪-b、委員会議事録:別紙⑪-c、改訂計画書審査承認書:別紙⑪-d）
- ✓ その他 （資料内容：別紙⑫UMIN 登録受け付け）

「臨床研究の概要を出来る限り平易な用語を用いて記載した要旨」

目的と意義

動脈の中でも主に手足に血液を届ける動脈は「末梢動脈」と言われます。この動脈の内側（内腔）にコレステロールがたまったりして血管の内部が狭くなることで血液の流れが悪くなり、手足に血行不良が起こり、しびれや痛み、悪化すると皮膚の一部に欠損（潰瘍）ができたり、ひどい場合には皮膚の組織や細胞が死んでしまう（壊死）こともあります。種々の病因によりこれらの病状が現れますが、最近ではこのような疾患をまとめて末梢動脈疾患と呼ぶようになりました。重症末梢動脈疾患患者は年間 100 万人あたり 500～1,000 人の患者が発生すると報告されています。この疾患に対する治療として、種々の血管拡張薬等のクスリの投与やクスリだけでは治癒しない場合には、人工の血管等を用いる手術や動脈の内腔を広げる為の器具（風船のような器具を用いるバルーンや金属や高分子の筒状の器具を用いるステント）を使用して動脈を広げることがあります。

しかし、これらの一般化されている治療を受けられても治療効果が無く、あるいはこれらの治療の対象にならず、手足に痛みや潰瘍が生じる患者様もおられます。最近、細胞を用いて障害を受けた種々の組織を再生するという再生医療技術が開発されつつあります。ヒトの骨の中の細胞（**骨髄**）には血管になりうる源の細胞が存在します。我々は骨髄に含まれる**間葉系幹細胞**という細胞が血管の再生に必要な物質を産生することや、この間葉系幹細胞を移植することにより、新たな血管を誘導するという研究結果を数多く報告してきました。今回、これらの経験を踏まえて、患者様から少量の骨髄（約 20ml）を採取して、採取された骨髄から間葉系幹細胞を**産業技術総合研究所**で**細胞培養**操作により増やして、この増えた細胞を患者様の足に注射器で注入（移植）する再生治療を計画しました。この再生治療により、新たな血管が足に再生されて難治性の下肢の疼痛や壊死を治すことが期待されます。

被験者等の選定基準

下記の選択基準を全て満たす患者を対象とします。

- (1) 末梢動脈疾患患者
- (2) Fontaine 分類Ⅲ群およびⅣ群に属する患者(ABI<0.6 を目安)
- (3) 血管形成術（バルーンやステント等を用いての血管拡張手術）、バイパス手術（人工血管等を用いて動脈の回り道すなわちバイパスをつくる手術）の適応がない患者、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらず上記 2) に該当する重症患者
- (4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上で、本人から文書による同意が得られている患者

Fontaine 分類

Fontaine I 度（もっとも軽症）

下肢の冷感や色調の変化

Fontaine II 度

間歇性跛行（かんけつせいはこう）数十から数百m 歩くと痛みのため歩行継続不可能になる症状。

Fontaine III 度

安静時疼痛

Fontaine IV 度（もっとも重症）

下肢の壊死、皮膚潰瘍。

ABI

ABI: Ankle(足) brachial(上腕) index (指標)。ABI とは下肢と上肢の血圧の比であり、正常では下肢が下であり下肢の方が血圧が高い (ABI > 1)。

除外基準

下記の除外基準に1つでも当てはまる患者は対象としません。

- (1) B型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、成人T細胞白血病の患者
- (2) 牛や豚由来蛋白に対する過敏症、副作用の既往を有する患者
- (3) 心エコーで高度心機能低下を認める患者
- (4) 悪性腫瘍を合併する患者
- (5) リスクの高い網膜症を合併する患者
- (6) 重症肝・腎障害の患者
- (7) 間質性肺炎の患者
- (8) 貧血や白血球増加等の血液疾患の患者
- (9) 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妊娠を計画している女性患者
- (10) その他、研究責任者または研究者が本試験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

治療期間と予定人数

実施予定期間は計画承認後から2年間で5症例を目標

実際の治療（臨床研究の流れ）

患者様からの細胞採取とその後の細胞培養ならびに培養細胞の移植

最初に大隈病院の患者から上記の基準を満たす患者を選択します。選択された患者の同意が得られれば、患者の腰の近くの骨（腸骨）から針を用いて局所麻酔下に約20mlの骨の中に存在する細胞（**骨髄**）を採取します。採取は大隈病院の手術室で担当医師が行います。採取された骨髄は産業技術総合研究所内セルプロセッシングセンター（**CPC**）に搬送され、**細胞培養**操作により**間葉系幹細胞**を増やします。培養期間は1ヶ月以内で、細胞を培養器から剥離して、さらに別の培養器に置いて細胞を増やす操作（継代）の回数は3回までとします。その後、細胞を剥離して細胞生存率が80%以上あり目標移植必要細胞数（ 1×10^8 個以上）が確保できていれば、細胞を試験管に移し、搬送用クーラーボックスに入れて大隈病院に搬送されます。なお、目標細胞数以下でも 1×10^7 個以上であれば、患者と再度話し合いのうえ移植をおこなうかあるいは中止するか決定します。

手術場にて患者に腰椎麻酔あるいは全身麻酔を施し、患肢虚血部位約40ヶ所（2.5cm間隔にマーキング）に懸濁された細胞懸濁液を0.5mlずつ筋肉内注射します。両下肢に病変がみられる場合は、より重症の下肢を対象とします。皮膚欠損ならびに潰瘍を形成している場合には、これらの部位の表面に細胞懸濁液を塗布（1ml/10cm²）します。

なお、一回の移植で臨床効果が有る程度得られるも十分でない場合、あるいは反対側の下肢にも移植が有効と期待される場合は複数回にわたり移植します。再度の移植が行われる場合には、再度の骨髄採取または初回培養で得られた冷凍保存されている凍結保存細胞を使用します。凍結保存細胞は解凍して生存率を測定後に初回培養と同様の操作をおこない必要細胞数まで増殖させます。なお、細胞生存率と必要細胞数の基準は初回培養とおなじで、凍結期間（最大1年間）を除く培養期間は最長1ヶ月、総継代回数は3回までとします。

追跡調査の方法

細胞移植終了後も5年間は定期的に局所ならびに全身状態を評価します。移植後1日、7日、1ヶ月、6ヶ月、1年で血液検査（末梢血、生化学、炎症反応）ならびに疼痛の度合いや潰瘍を持つ症例では最大潰瘍の長径サイズ等の計測をおこないます。血流評価法として移植後7日、1ヶ月と6ヶ月ごとに圧脈波検査（**ABI/PWV**）と運動負荷試験（屋内のベルトコ

ンベア状の踏み台すなわちトレッドミルを用いた歩行)をおこない、移植後1年で血管造影検査、悪性腫瘍検索、腹部・胸部 CT 等をおこないます。

用語の解説

骨髄: 骨の内部に存在する柔らかい組織で、その中には赤血球をはじめ種々の細胞が存在します。また、間葉系幹細胞も少数ながら存在します。

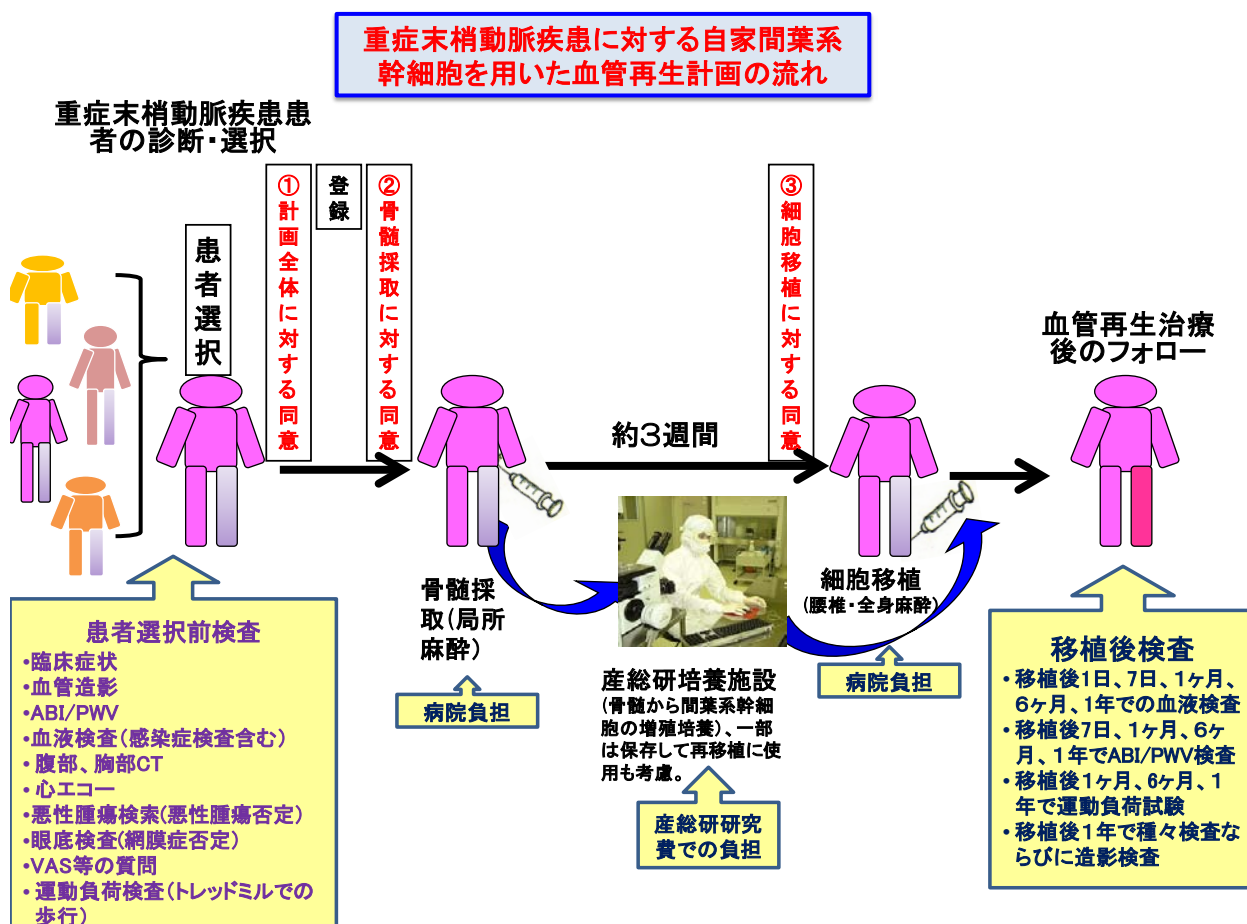
産業技術総合研究所: 産業技術分野におけるさまざまな研究開発を総合的に行う経済産業省所管の研究組織で全国各地に存在します。関西には、関西センターとして池田市と尼崎市の2箇所に研究所があり、後者にヒト細胞の培養をおこなうセルプロセッシングセンター(CPC)があります。

間葉系幹細胞: 我々の体に存在する細胞で軟骨、筋肉、血管細胞等の種々の細胞へなる能力を持っています。

細胞培養: 体から細胞を分離し、体外で増殖して、細胞の機能を維持することです。通常、細胞は栄養素の含まれる液体のなかで一定の温度下で増殖します。

ABI/PWV 検査: 手足の動脈の狭窄の度合いを測るために、上腕と足の血圧比(ABI)や、血管の拍動(脈波)のスピード(PWV)を測定する検査で非侵襲的な検査です。

血管造影検査: 血管内にレントゲンにうつる液体(造影剤)を注射して、通常のレントゲンあるいはCT 撮影をおこなうことで、血管(特に、本計画では足の血管)を検出し、狭窄がおこっているかの診断を行う検査です。



臨床研究のながれ

	患者選 択時	登録時	骨髄採取時 数日前～当日	細胞移植時 数日前～当日	移植後 1 日	移植後 7 日	移植後 1ヶ月	移植後 6ヶ月	移植後 1 年
同意取得		○(説明)	○(採取)	○(移植)					
診察(臨床症状)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血管造影検査	○								○
ABI/PWV	○					○	○	○	○
血液検査	○				○	○	○	○	○
腹部・胸部 CT	○								○
心エコー	○								○
悪性腫瘍検索 (血液マーカー検 査、必要に応じて 頭部 MRI、腹部エ コー等)	○								○
眼底検査	○							○	
質問票(VAS 等)	○	○		○	○	○	○	○	○
運動負荷検査	○						○	○	○
有害事象の確認			○	○	○	○	○	○	○

重症末梢動脈疾患に対する自家間葉系幹細胞を用いた 血管再生臨床研究の患者様への説明書（以下、説明書とする）
--

1. 本臨床研究の概要(本研究の目的・意義)

血管は体のすみずみまで行きわたっています。手足にもこの血管(末梢動脈と呼ばれます)が存在し、その中を血液がスムーズに流れる必要があります。有る程度の年齢になると、血管の内腔が狭くなることで血液の流れが悪くなり、「動脈硬化症」と呼ばれる状態になります。また、動脈硬化が生じなくても、このような血管が狭くなることも知られています(特にたばこを吸う方に多いとされています)。あなた様の手足の血管はこのような病状により狭くなり、血液の流れが悪くなり、しびれや痛みが生じたり、あるいは皮膚の一部に欠損(潰瘍)ができたり、皮膚の組織や細胞が死んでしまう(壊死)といった状態に陥っています。これらに対する治療として、種々のクスリの投与を行ったりしますが、クスリだけでは治らない場合には、人工的につくられた人工血管等をもちいる手術や血管の内腔を広げる為の器具を使用した血管を広げる治療が行われます。あなた様はこれらの治療をすでに受けられていますが、完全には治っていないと思われます。あるいは、種々の理由により、これらの治療を受けることが出来ない状態にあると思われます。現在の状態を放置すると、症状が悪くなり、最悪の場合は切断手術等が必要となる事も想定されます。

あなた様の血管や皮膚といった組織は細胞から出来ています。最近、これらの組織が障害を受けた時に、ある種類の細胞を用いて障害を治す(再生する)という治療法(再生医療)が開発されつつあります。あなた様の骨の中の細胞(骨髄)には血管になりうる源の細胞が存在します。我々は骨髄からこの源の細胞(間葉系幹細胞と呼ばれます)を増やす技術を開発してきました。また、この細胞を小動物に移植すると血管の細胞になることを確認しています。

そこで、今回あなた様から少量の骨髄(約 20ml)を採取して、採取された骨髄の中の間葉系幹細胞を産業技術総合研究所で増やして、この増えた細胞をあなた様の足に注射器で注射(移植)するという再生医療による臨床研究を計画しています。我々はこの間葉系幹細胞を種々患者に移植した臨床経験を約 100 例有しますが、移植に伴う大きな副作用はみられていません。しかし、今回の臨床研究は新しい治療方法を開発するための研究ですので、その効果についての確証は得られていません。今回の臨床研究の目的は安全性の確認です。また、せっかく採取された骨髄から十分な細胞が増えないことも考えられます。この場合には本臨床研究を行うことは出来ません。

なお、本臨床研究は、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」への適合性が承認(平成 25 年X月Y日)されて実施するものです。

2. 実施方法と研究機関

あなた様の腰の骨から骨髄を注射器で約 20ml 採取します。具体的には、採取する周囲の皮膚の直下に麻酔薬(キシロカインという局所麻酔薬)約 10mlを注射して痛みを少なくします。そして、骨髄針とよばれる針を麻酔のかかった皮膚から腰の骨に刺して、骨の中から骨髄を採取します。骨髄針を刺した部位の皮膚には小さな穴ができますが、2日程で自然に治ります(まれに皮膚の下に出血がおこり皮膚の色が変わることがありますが、通常3週ほどで色調はもとに戻ります)。採取した骨髄から血管になりうる源の細胞(間葉系幹細胞)を3~4週間ほどかけて増やします。そして、増えた細胞をあなた様の足の筋肉内に注射器で注射(移植)します。両足に症状がある場合は、より症状の重い方の足に移植します。数十箇所も移植しますので、痛みを生じないように下半身の麻酔(腰椎麻酔)あるいは全身麻酔を行います。なお、1回の移植で有る程度の症状の改善がみられた場合でも、再度の移植でより症状の改善が予想される場合や、移植された足と反対側の足にも症状がある場合には、さらなる移植を行う事も考えられます。また、移植後は定期的に血液検査を含む種々の検査により、あなた様の経過観察を行います。なお、骨髄採取は約15分で終わりますので、入院の必要はありませんが、足に細胞を移植する時は、細胞移植にともない、足の腫れや痛みが生じる可能性がありますので、これらの症状が治まるまで数日から1週間の入院が必要かと想定しています。

以上の骨髄採取、移植、検査は医療法人朗源会大隈病院で行われます(一部の検査、血管造影や運動負荷試験は関連施設のおおくまセントラル病院で行われます)。細胞を増やす操作は、病院外にある専門施設(産業技術総合研究所のセルプロセッシングセンター)で行われます。また、再度の移植や後日の検査のため、増えた細胞の一部を冷凍して保存することも同施設で行います。詳細は“臨床研究計画のフローチャート”を参照して下さい。

3. 予期される危険性とその対処方法

本臨床研究は、主に次の3つの段階から成り立ちます。①あなた様からの骨髄の採取、②採取された骨髄の中から細胞(間葉系幹細胞)の増殖、③増殖された細胞のあなた様への移植。これらの段階において種々の合併症が生じる危険性があります。

- ① 骨髄採取の合併症として採取部位の痛みや出血が生じたり、出血に伴う血腫(血の固まり)が生じたりすることなどが考えられます。血腫は数週間で自然に吸収されますが、もし大きな血腫が残存する場合には、現在の確立された治療法により迅速に対処致します。また、痛みを軽減するために局所麻酔を使用します。この麻酔により、一時的に血圧が下がるなどの症状(ショックと呼ばれる副作用)を生じることが報告されていますが、頻度は極めて低いと思われます。また、ショックが生じた場合に対処できる場所(手術場)で骨髄採取をおこないます。
- ② 細胞を増殖する操作のときに細菌やウイルスの感染がおこる可能性があります。しかし、

感染を防ぐために様々な手段を講じており、現段階で考えられる最高の設備を有する施設で行われるため、その可能性は極めて低いです。また、細胞増殖に用いる牛の血清（血液は主に赤血球や白血球と栄養素が含まれている液体部分より成っていますが、この液体成分が血清と呼ばれます）は牛海綿状脳症（いわゆる狂牛病）との関連が危惧されていますが、今回は牛海綿状脳症の発生していない地域の牛より得られた血清で、さらに滅菌処理として使用される放射線が照射されています。また、これまで牛血清を用いての再生医療で牛海綿状脳症の発生の報告はありません。

- ③ 移植に伴う危険性として、移植前に行う腰椎や全身麻酔による合併症がありますが、これらについては別途麻酔を担当する医師より説明を行います。これらの合併症が生じた場合は、それぞれの合併症に対応した現在の確立された治療法により迅速に対処致します。なお、対象疾患が異なりますが、産業技術総合研究所で増殖された細胞（間葉系幹細胞）はすでに多くの患者様に移植されています。現在まで、この移植にともなう細菌感染や腫瘍の発生を含め有害事象はみられていません。しかし、今回は新規の臨床研究のため、これら有害事象発生の可能性は否定出来ません。これらを心配される方は本臨床研究を選択しないことを勧めます。

4. 本臨床研究に関わる費用負担

あなた様に本臨床研究の適応があるか否かを判断するために、種々検査をおこないます。その検査に必要な費用は通常の診療扱いとなり健康保険が適応され、自己負担も通常通り発生します。検査の結果は外部の血管外科医も含む判定委員会で討議され、あなた様が本臨床研究の適応があると判断された場合は、大隈病院であなた様から骨髄採取がおこなわれます。採取した骨髄からの細胞（間葉系幹細胞）増殖は産業技術総合研究所で行われます。その後（約3週間後）、増殖された細胞の移植のため、あなた様は大隈病院へ入院となります。あなた様の細胞採取（骨髄採取）や増殖された細胞の移植に関連した費用は病院の費用でまかなわれます。また、産業技術総合研究所での細胞増殖に関する費用は産業技術総合研究所の研究費でまかなわれます。また本臨床研究が終了し退院された後は、通常の診療の扱いとなります。そのため退院後の診療については健康保険が適応され、自己負担も通常通り発生します。

5. 健康被害に対する補償

万一、この臨床研究によりあなた様の健康被害が生じた場合は、あなた様の安全確保を最優先し、被害を最小限にとどめるため、直ちに必要な治療を行います。加えた、この臨床研究によりあなた様に生じた健康被害のうち、医療行為を原因とするもので法律上の賠償責任が生じる場合には医師賠償責任保険が適応されます。さらに、この臨床研究によりあなた様に生じた健康被害のうち医師・医療研究機関に法的責任が無い場合には臨床研究保険

が適応され、補償がなされます。なお、長年の我々の経験より、我々は本臨床研究が安全におこなわれ、治療効果も見られることを期待しています。しかし、この臨床研究は新しい治療方法を開発するための研究で、その効果についての確証は得られていません。その為、本臨床研究で効果がなかった場合でも補償の対象とはなりません。

6. 他の治療法の有無及びその方法

あなた様の足の血管(末梢動脈)の内腔は狭くなっています、あるいはすでに詰まっているところがあります。冒頭の概要に記載のように、治療として、種々のクスリの投与を行ったりしますが、クスリだけでは治らない場合には、人工血管等を持ちいる手術や血管の内腔を広げる為の器具を使用した血管を広げる治療がおこなわれます。しかし、あなた様の現在の症状はこれらの既存の治療では完全に治すことが難しいです。そのため、今回の細胞を用いての臨床研究を考えています。なお、我々は骨髓に存在する間葉系幹細胞を増やして、その増殖された細胞をあなた様に移植することを計画しています。この点において、細胞を増やす手段を用いずに、骨髓細胞そのものを足に移植するという先進医療が京都府立医大等で行われています。我々は増殖させた間葉系幹細胞が有用であると考えていますが、このような他の方法による治療も行われていますので、場合によってはこれらの先進医療をおこなっている施設でのセコンドオピニオンを受けることも良いかと思われます。

7. 同意にあたって(同意撤回の権利)

この臨床研究への協力はあなた様の自由意志であり、強制ではありません。また、本臨床研究に同意できない場合においても、あなた様の不利益になるようなことはありません。また、一旦同意された後でも、同意を撤回することはいつでも可能です。拒否または撤回をされても、あなた様が不利益を受けることなく、通常の治療が継続されることをお約束致します。

8. 個人情報の保護と成果の公表

患者様の個人情報を保護することは、我々病院スタッフの義務です。採取されたあなた様の骨髓や、骨髓から増殖される間葉系幹細胞などの検体からは氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報は取り除かれ、代わりに新しく符号が付けられることで(「匿名化」と言います)、個人を特定されないようにします。本臨床研究によって得られた情報は、この新しい方法が有効か否かの判断等を委ねるために、当院以外の機関にあなた様の情報を提供することがあります。しかし、あなた様の個人を特定できる情報は記載されません。また、得られた結果を学会や学術雑誌等で公表されることがありますが、同様に個人が特定でないように配慮いたします。

9. 知的所有権

この臨床研究の結果として、特許などの知的所有権が生じた場合は、あなた様でなく研究者あるいは研究機関がその知的所有権を持ちます。

10. 細胞の管理保存

採取された骨髄は産業技術総合研究所に搬送され、すべての骨髄が細胞増殖に使用されます。増殖された細胞のごく一部は、本研究期間が終了後も後証品として5年間冷凍保存されます。しかし、その後は破棄されます。また、細胞増殖により必要十分な数以上の間葉系幹細胞が得られた場合にも、相当量の細胞を冷凍保存いたします。この冷凍細胞の保存期間は1年間で、それを過ぎると破棄されます。保存期間中にあなた様に再度の移植が必要になった場合には、この冷凍細胞が使用されます。なお、細胞増殖により移植に必要な細胞数が得られなかった場合や、細胞増殖中に感染が確認された場合には増殖された間葉系幹細胞はすべて破棄されます。すなわち、採取された骨髄を用いての臨床研究は行われません。

11. 本臨床研究の中止・中断について

あなた様より本臨床研究同意の撤回の申し出があった場合は、本臨床研究を中止いたします。あなた様から採取された約 20ml の骨髄から一億個以上の間葉系幹細胞が増殖されると想定していますが、それ以下の場合は本臨床計画を中断することになります。ただし、それでも 1000 万個以上の細胞が得られた場合で、あなた様の病状や疾患部位の大きさ等から、得られた細胞の移植により症状がよくなると想定されるなら、再度あなた様と話し合いをおこないます。その結果をふまえて、あなた様から同意をいただけるなら、移植(臨床研究)をおこないます。その他、あなた様の状態や細胞が本臨床研究に不適切と研究責任者が判断した場合、本臨床研究は中止となります。

12. 本臨床研究についての問い合わせ・苦情の受付先

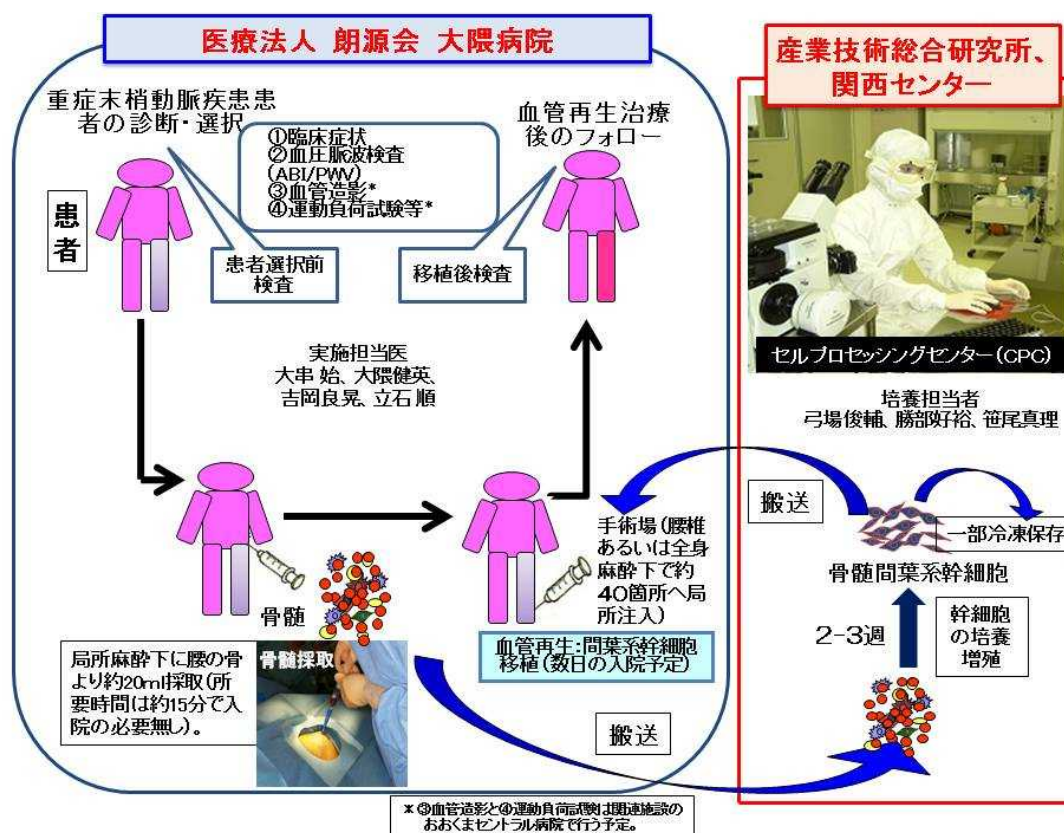
この臨床研究について、不明の点や心配することがあれば、遠慮無く担当医師にお聞きになるか、以下に連絡お願いいたします。

連絡先

大隈病院整形外科 大串 始

電話 06-6481-1667 ファックス 06-6481-4234

計画(臨床研究)のフローチャート



用語の解説

産業技術総合研究所: 産業技術分野におけるさまざまな研究開発を総合的に行う経済産業省所管の研究組織で全国各地に存在します。関西には、関西センターとして池田市と尼崎市の2箇所に研究所があり、後者にヒト細胞の増殖をおこなうセルプロセッシングセンター(CPC)があります。

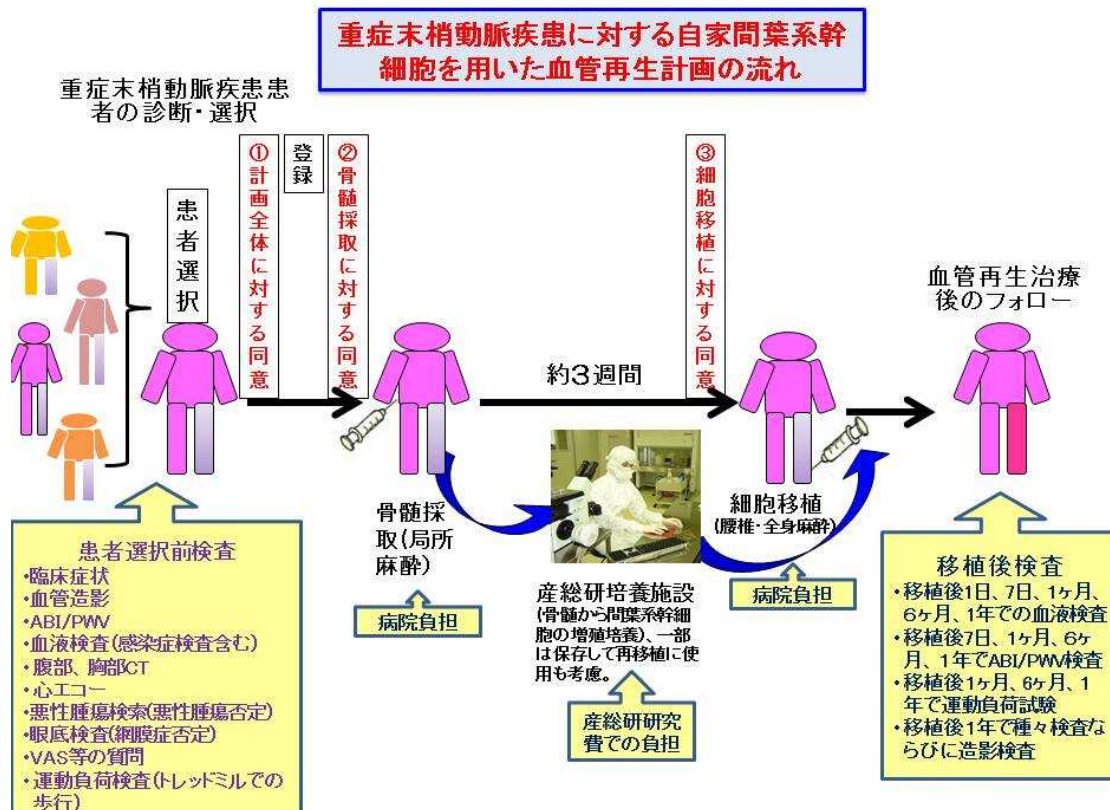
細胞増殖: 細胞を栄養素の含まれる液体のなかに37度で静置することで、1個の細胞が2個、さらに4個、8個……と増え(増殖)します。この操作は、高度のクリーンな環境を維持できる産業技術総合研究所の CPC でおこなわれます。

間葉系幹細胞: 我々の体は種々の細胞で構成されて(成り立って)いますが、この細胞の中で、増殖する能力高い細胞があり、“幹”細胞と呼ばれます。また、幹細胞は体のなかの種々の部分(例えば筋肉、肝臓、血管)を構成している細胞(筋肉細胞、肝細胞、血管細胞等)へ姿をかえる(分化と呼ばれます)能力をもっています。特に、下記に述べる骨髄には間葉系幹細胞と呼ばれる幹細胞が存在します。この幹細胞は増殖したのちに、体に移植することで血管細胞になり得ます。

骨髄: 骨の内部に存在する柔らかい組織で、その中には赤血球をはじめ種々の細胞が存在します。また、間葉系幹細胞も少数ながら存在します。

ABI/BWV 検査: 手足の動脈の狭窄の度合いを測るために、上腕と足の血圧比(ABI)や、血管の拍動(脈波)のスピード(PWV)を測定する検査で体に対する侵襲の無い検査です。

血管造影検査: 血管内にレントゲンにうつる液体(造影剤)を注射して、通常のレントゲンあるいはCT 撮影をおこなうことで、血管(特に、本計画では足の血管)を検出し、狭窄がおこっているかの診断を行う検査です。



臨床研究のながれ

	患者選 択時	登録時	骨髄採取時 数日前～当日	細胞移植時 数日前～当日	移植後 1日	移植後 7日	移植後 1ヶ月	移植後 6ヶ月	移植後 1年
同意取得		○(説明)	○(採取)	○(移植)					
診察(臨床症状)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血管造影検査	○								○
ABI/PWV	○					○	○	○	○
血液検査	○				○	○	○	○	○
腹部・胸部 CT	○								○
心エコー	○								○
悪性腫瘍検索 (血液マーカー検 査、必要に応じて 頭部 MRI、腹部エ コー等)	○								○
眼底検査	○							○	
質問票(VAS 等)	○	○		○	○	○	○	○	○
運動負荷検査	○						○	○	○
有害事象の確認			○	○	○	○	○	○	○

重症末梢動脈疾患に対する自家間葉系幹細胞を用いた血管再生研究

同意書①（別紙「説明書」に対して）

朗源会ウェルフェアグループ・理事長

大隈義彦 殿

研究責任者 医療法人朗源会 大隈病院 整形外科部長

大串 始 殿

私は下記項目について、重症末梢動脈疾患に対する自家間葉系幹細胞を用いた血管再生の患者様への説明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、“重症末梢動脈疾患に対する自家間葉系幹細胞を用いた血管再生研究臨床試験”に参加することに同意します。

説明を受け理解した項目（□の中にご自身で✓をつけてください）

- ☐ 1. 本臨床研究の目的、意義
- ☐ 2. 本臨床研究の実施方法と実施機関
- ☐ 3. 予期される効果及び危険性とその対処方法
- ☐ 4. 本臨床研究に関わる費用負担
- ☐ 5. 健康被害に対する補償
- ☐ 6. 他の治療法の有無及びその方法
- ☐ 7. 同意にあたって（同意撤回の権利）
- ☐ 8. 個人情報の保護と成果の公表
- ☐ 9. 知的所有権
- ☐ 10. 細胞の管理保存
- ☐ 11. 本臨床研究の中止・中断
- ☐ 12. 問い合わせ・苦情の受付先

平成 年 月 日

患者氏名（署名）：



住所：

連絡先（電話番号）：

平成 年 月 日に説明を行いました。

担当医師名（署名）：

立会人（署名）：

重症末梢動脈疾患に対する自家間葉系幹細胞を用いた血管再生研究

同意書②（骨髄採取における同意書）

朗源会ウェルフェアグループ 理事長

大隈義彦 殿

研究責任者 医療法人朗源会 大隈病院 整形外科部長

大串 始 殿

私は下記項目について十分な説明を受けました。この内容を理解し、腰の骨（腸骨）より骨髄を採取することに同意します。

説明を受け理解した項目（□の中にご自身で✓をつけてください）

☐ 1. 骨髄採取の目的、意義

あなた様の足（下肢）の末梢動脈疾患の臨床研究を行うために間葉系幹細胞を足に移植します。間葉系幹細胞はあなた様の骨髄に含まれているので、腰の骨（腸骨）より骨髄約20mlを注射器を用いて採取いたします。なお、骨髄に含まれる間葉系幹細胞はごくわずかです。その為、採取された骨髄から間葉系幹細胞を増やして（増殖して）移植されます。しかし、間葉系幹細胞が十分に増殖しない場合も考えられます。この場合は移植すなわち本臨床研究による血管再生医療をおこなうことは出来ません。間葉系幹細胞の移植により、あなた様の足に新たな血管が再生されて症状が良くなることが期待されますが、今回の移植は新しい方法を開発するための臨床研究ですので、その効果についての確証は得られていません。詳細は「重症末梢動脈疾患に対する自家間葉系幹細胞を用いた血管再生臨床研究の患者様への説明書」（以下「説明書」といいます）の第1項目にも記載されています。

☐ 2. 骨髄採取の方法と実施機関

大隈病院の手術場であなた様の腰のまわりを消毒したのち局所麻酔をかけます。専用の注射器（骨髄針）で腰の骨（腸骨）の数カ所（約5箇所）より骨髄計約20mlを採取します。なお、注射器の骨への刺入にともなう痛みはごくわずかですが、骨髄の注射器筒内への吸引採取時の一瞬に痛みが生じます。採取された骨髄は、細胞増殖をおこなうためにただちに産業技術総合研究所に搬送されます。

☐ 3. 予想される危険性とその対処方法

採取部位に注射器刺入による小さな穴があきますが、2日程で自然になおります。また、採取部位の出血とそれに伴う血腫（血の固まり）が生じることが考えられますが、これらが生じた場合には、経過観察あるいは通常の治療で対処いたします。また、採取するときに痛みが生じることがありますが、その痛みを軽減するために局所麻酔を使用します。この麻酔により血圧低下などの副作用を生じることが報告されていますが、頻度は極めて低いと思われます。その他、説明書に記載項目（第3項目の

①) も参照してください。

☐ 4. 本臨床研究に関わる費用負担

骨髄採取にともなう費用は大隈病院の費用でまかなわれます。産業技術総合研究所における細胞増殖の費用は研究所の研究費でまかなわれます。

☐ 5. 健康被害に対する補償

説明書に記載の内容（第5項目）を確認してください。

☐ 6. 他の治療法の有無及びその方法

説明書に記載の内容（第6項目）を確認してください。

☐ 7. 同意にあたって（同意撤回の権利）

骨髄採取を受けることに同意された後でも、あなた様の自由意思によっていつでも撤回できます。また、その場合でも、あなた様の状態に応じて、できる限りの治療は続けます。したがって、この骨髄採取を撤回された場合でも、いかなる不利益を受けることはありません。

☐ 8. 個人情報の保護と成果の公表

説明書に記載の内容（第8項目）を確認してください。

☐ 9. 知的所有権

説明書に記載の内容（第9項目）を確認してください。

☐ 10. 細胞の管理保存

説明書に記載の内容（第10項目）を確認してください。

☐ 11. 本臨床研究の中止・中断

説明書に記載の内容（第11項目）を確認してください。

☐ 12. 問い合わせ・苦情の受付先

担当医師もしくは以下に連絡をお願いします。

大隈病院整形外科 大串 始

電話 06-6481-1667 ファックス 06-6481-4234

平成 年 月 日

患者氏名（署名）：



住所：

連絡先（電話番号）：

平成 年 月 日に説明を行いました。

担当医師名（署名）：

立会人（署名）：

重症末梢動脈疾患に対する自家間葉系幹細胞を用いた血管再生研究 同意書③（細胞移植における同意書）

朗源会ウェルフェアグループ 理事長

大隈義彦 殿

研究責任者 医療法人朗源会 大隈病院 整形外科部長

大串 始 殿

私は下記項目について十分な説明を受けました。この内容を理解し、私の骨髄から増殖された間葉系幹細胞を用いての血管再生再生臨床研究をうけることに同意します。

説明を受け理解した項目（□の中にご自身で✓をつけてください）

☐ 1. 細胞移植の目的、意義

あなた様の足（下肢）の末梢動脈疾患の臨床研究を行うために、あなた様の骨髄から細胞増殖された間葉系幹細胞を足に移植します。間葉系幹細胞の移植により、あなた様の足に新たな血管が再生されて症状が良くなることが期待されますが、はじめての臨床研究ですので確証はとれていません。詳細は「重症末梢動脈疾患に対する自家間葉系幹細胞を用いた血管再生再生臨床研究の患者様への説明書」（以下「説明書」といいます）の第1項目にも記載されています。

☐ 2. 細胞移植の方法と実施機関

産業技術総合研究所で細胞増殖されたあなた様の間葉系幹細胞は大隈病院の手術場に搬送されます。あなた様は病院にきていただき、手術場で下半身麻酔（腰椎麻酔）あるいは全身麻酔を行った上で細胞移植を実施いたします。症状のあるあなた様の足約数十ヶ所（2.5cm間隔）に間葉系幹細胞を細い注射針にて約0.5mlずつ注射します。皮膚潰瘍がある場合には、これらの部位の表面に細胞を塗布します。腰椎麻酔のときには、腰から麻酔剤を注射するため、軽い痛みを生じますが、細胞の移植（注射）時の痛みはほとんど生じません。

☐ 3. 予想される危険性とその対処方法

骨髄から間葉系幹細胞を増やしますが、その過程において細菌やウイルス等が感染する可能性があります。しかし、我々のこれまでの経験では、この増殖過程においてこれらの感染がみられたことはありません。麻酔をうけることにより、合併症がおこることは否定できませんが、重度の合併症が起こる可能性は極めて低いと思われます。麻酔の合併症については別途担当する医師より説明を行います。また、間葉系幹細胞が移植された足に発熱、痛み、腫脹等が生じる可能性はあります。さらに、移植にともなう感染症や腫瘍の発生も完全には否定出来ません。それらが生じた場合は、それぞれの合併症に対応した確立された治療法により迅速に対処致します。その他、説明書に記載項目（第3項目

の②、③)も参照してください。

☐ 4. 本臨床研究に関わる費用負担

移植にともなう費用は大隈病院の費用でまかなわれます。産業技術総合研究所における細胞増殖の費用は研究所の研究費でまかなわれます。

☐ 5. 健康被害に対する補償

説明書に記載の内容（第5項目）を確認してください。

☐ 6. 他の治療法の有無及びその方法

説明書に記載の内容（第6項目）を確認してください。

☐ 7. 同意にあたって（同意撤回の権利）

細胞移植を受けることに同意された後でも、あなた様の自由意思によっていつでも同意を撤回できます。また、その場合でも、あなた様の状態に応じて、できる限りの治療は続けます。したがって、この細胞移植を撤回された場合でも、いかなる不利益を受けることはありません

☐ 8. 個人情報の保護と成果の公表

説明書に記載の内容（第8項目）を確認してください。

☐ 9. 知的所有権

説明書に記載の内容（第9項目）を確認してください。

☐ 10. 細胞の管理保存

説明書に記載の内容（第10項目）を確認してください。

☐ 11. 本臨床研究の中止・中断

増殖された間葉系幹細胞数が予想より少ない場合は、本臨床研究が中止・中断される場合があります。説明書に記載の内容（第11項目）を参照してください。

☐ 12. 問い合わせ・苦情の受付先

担当医師もしくは以下に連絡をお願いします。

大隈病院整形外科 大串 始

電話 06-6481-1667 ファックス 06-6481-4234

平成 年 月 日

患者氏名（署名）：

住所：



連絡先（電話番号）：

平成 年 月 日に説明を行いました。

担当医師名（署名）：

20130620

立会人（署名）：

**重症末梢動脈疾患に対する自家間葉系幹細胞を用いた血管再生研究
同意撤回書**

朗源会ウェルフェアグループ 理事長 大隈義彦 殿

研究責任者 医療法人朗源会 大隈病院 整形外科部長 大串 始 殿

私は上記研究題目における臨床研究に参加するにあたり、説明を受けて十分理解し同意しましたが、私の自由意思による参加の中止も自由であることから、この研究参加への同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出します。

平成 年 月 日

患者氏名（署名）：

住所：



連絡先（電話番号）：

同意撤回されることを確認しました。

平成 年 月 日

担当医師名（署名）：

立会人（署名）：