

平成 25 年 10 月 25 日

医療法人徳洲会福岡徳洲会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

医療法人徳洲会福岡徳洲会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. ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法についての研究

申請者：医療法人徳洲会福岡徳洲会病院 院長 海江田 令次

申請日：平成 25 年 5 月 30 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法についての研究
申請年月日	平成25年5月30日
実施施設及び研究責任者	実施施設：福岡徳洲会病院 研究責任者：下村 英紀
対象疾患	閉塞性動脈硬化症、バージャー病、膠原病による重症虚血肢
ヒト幹細胞の種類	ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞
実施期間及び対象症例数	登録期間 意見発出日から5年間、40症例
治療研究の概要	重症化した末梢動脈疾患の患者のうち、既存の治療で十分な効果が得られない症例に対して、皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞（ADRCs）による血管新生療法を行う。皮下脂肪組織から脂肪吸引法にて脂肪組織を吸引し、ADRCs 分離装置を用いて ADRCs を分離する。虚血肢の骨格筋内 40～60 カ所に移植し、治療効果と安全性を評価する。名古屋大学医学部附属病院及び信州大学医学部附属病院との共同研究。
その他（外国での状況等）	2001年 UCLA 大学の Zuk らにより、皮下脂肪組織から間葉系前駆細胞が発見同定された。研究責任者らにより、ADRCs の移植により、移植細胞と虚血組織から血管新生増強因子が分泌され、骨髄から血管内皮前駆細胞が放出され血管新生を増強する機序が明らかにされた。ADRCs 分離装置は欧州 CE Mark を取得し、循環器疾患に対する臨床研究が開始されているところ。
新規性について	ADRCs を新たな細胞供給源として血管再生療法に用いることに新規性がある。

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

1回（平成25年7月）

1) 第1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5月30日付けで医療法人徳洲会福岡徳洲会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：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

○ 本実施計画はまだ臨床研究段階のものであるため、研究に参加する患者さんの入院等の医療費は、研究費等医療保険外から供出することになると思いますが、相違ありませんか。

● 「相違ありません。」との返答を得た。

3. 説明同意文書について

○ 説明同意文書には、専門用語が多く使われていて難解です。より患者さんに分かりやすくなるように修正してください。

● 「修正した説明同意文書を添付します。」との返答を得た。

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疑義に対し、医療法人徳洲会福岡徳

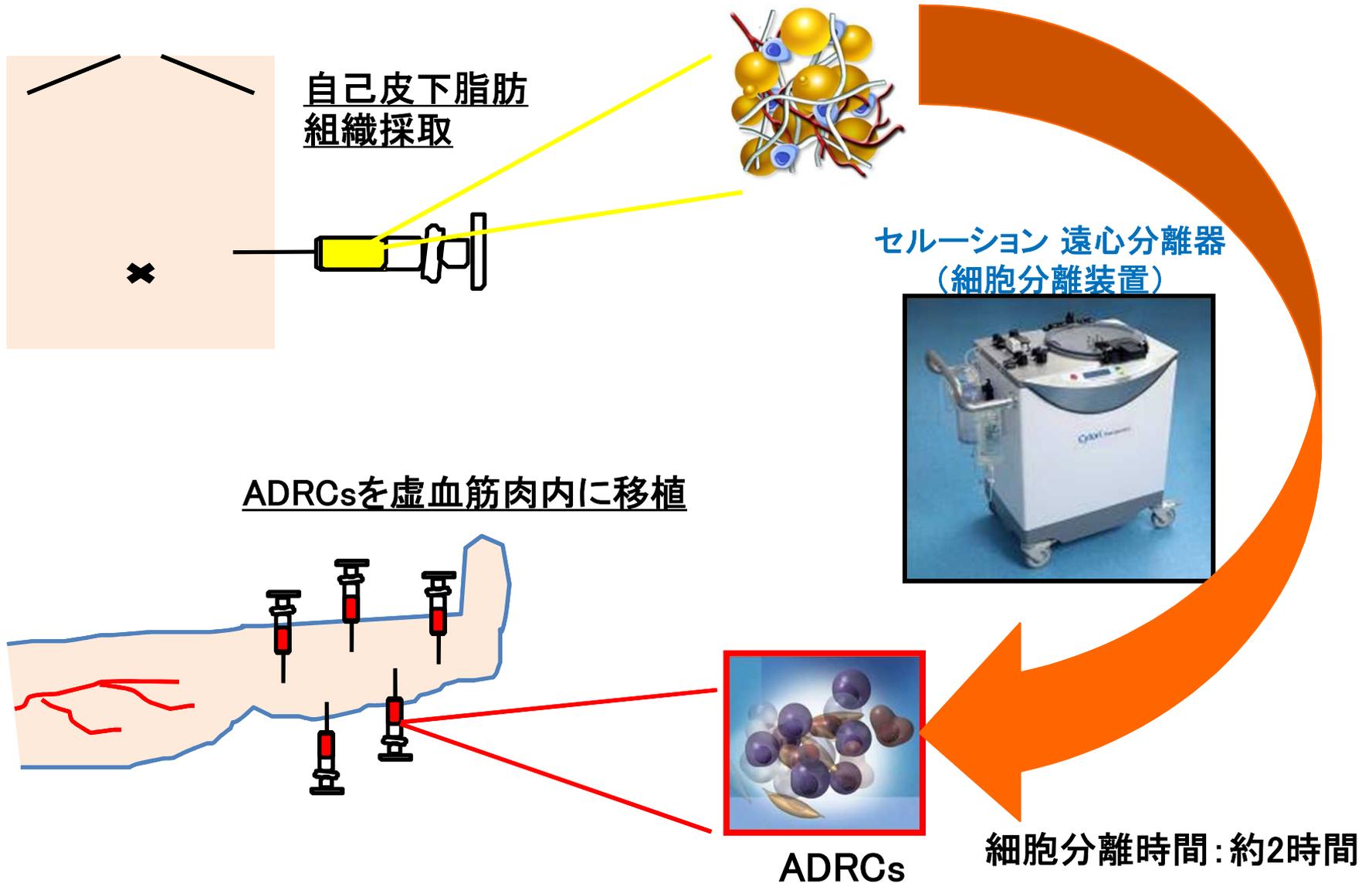
洲会病院の資料が適切に提出されたことを受けて、疑義を提出していただいていた委員との間で審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

医療法人徳洲会福岡徳洲会病院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。

ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞(ADRCs)を用いた 重症虚血肢に対する血管新生療法



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 25 年 5 月 30 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	(郵便番号 816 - 0873) 福岡県春日市須玖北 4 丁目 5 番地
	名称	医療法人徳洲会 福岡徳洲会病院 092-573 - 6622 (代表番号) 092-573 - 1733 (代表 FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	医療法人徳洲会 福岡徳洲会病院 ・ 院長 海江田令彦 

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
ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法についての研究	医療法人徳洲会 福岡徳洲会病院 循環器内科 副院長・ 下村 英紀

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた 重症虚血肢に対する血管新生療法についての研究		
研究機関				
	名称	医療法人徳洲会 福岡徳洲会病院		
	所在地	〒816-0864 福岡県春日市須玖北4丁目5番地		
	電話番号	092-573-6622		
	FAX 番号	092-573-1733		
研究機関の長				
	役職	院長		
	氏名	海江田 令次		
				
研究責任者				
	所属	医療法人徳洲会 福岡徳洲会病院		
	役職	副院長		
	氏名	下村 英紀		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 092-573-6622 / Fax : 092-573-1733	
		E-mail	hrrmshim@bb.csf.ne.jp	
	最終学歴	熊本大学大学院		
専攻科目	循環器内科学			
				
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	名古屋大学医学部附属病院		
	所在地	〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65		
	電話番号	052-744-2111		
	FAX 番号	052-744-2785		
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	病院長		
	氏名	松尾 清一		
共同研究機関（該当する場合のみ記載してください）				
	名称	信州大学医学部附属病院		
	所在地	〒390-8621 長野県松本市旭3丁目1番1号		
	電話番号	0263-35-4600		
	FAX 番号	0263-37-3024		

共同機関の長（該当する場合のみ記載してください）	
役職	病院長
氏名	天野 直二
臨床研究の目的・意義	別紙 2 参照
臨床研究の対象疾患	
名称	閉塞性動脈硬化症、バージャー病、膠原病による重症虚血肢
選定理由	組織への血流改善を目的とした血行再建療法は、末梢性虚血性疾患に対する治療として確立しているが、従来の治療で管理できない安静時疼痛や難治性潰瘍・壊死を有する症例も見られる。本血管新生療法は、そのような症例のQOLを向上させるため有用性が高い治療法であると想定し選定した。
被験者等の選定基準	別紙 3 参照
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞
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	別紙 4 参照
調製（加工）工程	有・無
非自己由来材料使用	有・無 動物種（ ）
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	幹細胞／前駆細胞を用いた血管新生療法では、移植細胞が悪性新生物を含めた目的臓器以外へ分化することや、潜在性悪性疾患をはじめ血管新生により増悪する疾患の管理が重要と考えられる。我々が行った基礎実験および本邦で行われた乳房組織欠損に対する再建療法（臨床例）においても、何ら問題となる事象は起こっていない。我々は、本システムで得られた移植細胞における感染の制御も確認している（別紙 4 参照）。本臨床研究で行われる皮下脂肪採取法は、通常形成外科領域で行われている脂肪吸引法であり、その安全性は確保されている。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	別紙 5 参照
臨床研究の実施計画	別紙 6 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	別紙 7 参照
	説明事項	別紙 8 参照
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を被験者とはしない。
	代諾者の選定理由	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を被験者とはしないため、代諾者は選定しない。
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法		別紙 9、10 参照
臨床研究終了後の追跡調査の方法		退院後は外来通院で経過観察を行う。しかし、本臨床研究対象疾患は急激な病状増悪を来し、肢切断を要する可能性があるため近隣病院との連携の下、適切な処置が行われるよう配慮する。追跡調査は、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準拠して、本研究責任者、循環器内科および心臓血管外科の本臨床研究分担者により、研究期間終了後 10 年間行う。追跡調査内容は、移植後 6 カ月間での評価・検査項目に準じ年 1 回行われる。
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	別紙 10 参照
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	別紙 11 参照
	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>医療法人福岡徳洲会病院で行われる当該臨床研究にかかる費用は、全て福岡徳洲会病院が負担する。共同研究施設である名古屋大学医学部附属病院および信州大学医学部附属病院で行われる本臨床研究にかかる費用は当該施設の研究費で負担する。患者の通院費、一般診療に要する費用、その他の治療に要する費用および入院費は患者の自己負担とする。</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>我々が従来行ってきた自己骨髄単核球細胞移植による血管新生療法は、難治性重症虚血肢に対する新しい治療法として確立した訳であるが、今回申請する脂肪組織由来間葉系前駆細胞は、新規細胞供給源とし大きな期待が寄せられる。</p>

備考 1 各用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。

本臨床研究の概要について

近年、我が国においても社会の高齢化や食生活の欧米化に伴い、高血圧、糖尿病や高脂血症などといった生活習慣病患者数が増加しています。これら生活習慣病は、喫煙や加齢などとともに動脈硬化危険因子とも呼ばれ、全身の血管が固くなり、さらに内腔の狭小化や閉塞を来たします。

“閉塞性末梢動脈疾患（閉塞性動脈硬化症やバージャー病）”は、四肢の主要血管に狭窄や閉塞が起こり骨格筋への血流が低下するために、堪え難き痛みが出現し、その後四肢末梢部より皮膚の色調変化や爪の発育不良、さらには、難治性の皮膚潰瘍・壊死（組織腐敗や欠損）へと進行していきます。この疾患に対する一般的な治療法は、まず、禁煙・食事療法を含めた生活環境の改善を指導したうえで、血管を拡張させる薬物や血栓の形成を抑制する（血を固まりにくくする）薬物や側副血行（組織への血流を保つために生じる迂回血行路）を発達させる薬物投与を行います。改善が見られない場合には、虚血骨格筋への血流を増やし痛みや潰瘍といった虚血に伴う症状や状態の軽減・治癒を目指し、カテーテルバルーンやステントを用いて血管を内腔から拡張させる方法（血管拡張術）や静脈や人工血管を使いバイパスを作製する手術による血行再建術を行います。また、動脈硬化性疾患ではありませんが膠原病に伴う難治性皮膚潰瘍も、原疾患の治療や薬物療法や神経節ブロックといった痛みや潰瘍に対する対症療法を行いません。しかしながら、これらの疾患の中には、現行の治療法では治癒できない重症例も存在し、疼痛・潰瘍・感染管理のために虚血肢の切断が回避できず、その後のQOLが低下すると言わざるを得ません。

私たちは、これまでに、将来的に虚血肢切断が免れない重症虚血性患者に対する新たな治療法の開発を積極的に行なってきました。そのひとつとして、度重なる基礎実験に基づきその治療効果および安全性を確認した上で、自己の骨髓液中から血管内皮に分化しうる未熟細胞（血管内皮前駆細胞）を含んだ単核球細胞分画を取り出し、症状のある脚または腕の骨格筋内へ移植することにより新たな血管を作る治療（血管新生療法）の開発さらには臨床導入を行いました。この治療法により肢切断を回避できた患者さんも少なからず見えますが、骨髓採取に伴う身体に対する負担が大きい（侵襲度が高い）ことや、治療効果が十分得られない患者さんがいるなどといった問題が解決されておられません。動脈硬化危険因子を多く有する患者においては、骨髓中の血管内皮前駆細胞の血管新生を増強する機能が低下していることや末梢血中の細胞数が低下していることが報告されており、原因のひとつと考えられます。

そこで、私たちは、新たな細胞供給源として、間質に豊富な血管網を有する組織-皮下脂肪組織-に着目しました。つまり、皮下脂肪組織より取り出した未熟な細胞

（脂肪組織由来間葉系前駆細胞）を血行再建不十分な組織（虚血骨格筋）へ移植することにより、移植された細胞が虚血組織での血管新生の増強および側副血行の発達を促す効果を有していれば、新規血管新生療法となり得ると考えています。私たちは、すでに実験動物において、この脂肪組織由来間葉系前駆細胞を虚血組織へ移植することにより、血管新生増強効果を有する様々な蛋白の分泌が増加し、新たな毛細血管ネットワークが構築されて虚血が軽減することを確認しています。また、移植に伴う重篤な副作用等の安全性の確認も行われていますが、実際、ヒトにおいての安全性や有効性つまり必ず血管新生がおこり虚血肢切断を回避できるという保証もなく、本血管新生療法の臨床導入に際し、本臨床研究が不可欠と考え、今回の申請に至りました。本臨床研究の目的は、この細胞移植によって新しくできた血管が、四肢骨格筋が虚血に陥った際に生じる症状（痛みや皮膚潰瘍など）を改善できるかどうかを検討することです。細胞移植といいますが患者自身の細胞を使用するために、免疫学的拒絶反応などが起こる可能性はありません。しかしながら、その他の安全性についての検討も必要と考えています。血管新生ではありませんが、現在、国内の他施設において、この脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植により、乳がんのために乳房切除術を受けた患者の欠損した乳房組織が再生されたとの報告があり、本細胞を用いた再生医療としての有効性と安全性は確認されています。

実施方法

1. 皮下脂肪組織の採取について

本臨床研究で使用する脂肪組織由来間葉系前駆細胞は、患者腹部または臀部より採取された皮下脂肪組織より分離されます。皮下脂肪は、局所および静脈麻酔下に、従来の形成外科領域で行われている脂肪吸引法により採取します。脂肪吸引の方法は、皮下組織に局所麻酔薬を含んだ生理食塩水を十分に充満させ、小さな皮膚切開を加え、そこから、特殊なチューブを付けた注射器で脂肪を含んだ混濁液を吸引します。

2. 脂肪組織由来間葉系前駆細胞の分離について

脂肪吸引混濁液の中から約 300g の脂肪組織を採取し、脂肪組織由来間葉系前駆細胞を分離する特殊な装置の滅菌された専用ディスプレイキットへ入れると、全ての行程で清潔環境が保たれている閉鎖回路内で洗浄や消化酵素処理が行われ、目的とする脂肪組織由来間葉系前駆細胞が自動的に分離されます。上記装置は、本臨床研究での使用を目的として、当院循環器内科で購入されたものであり、機器提供会社と本臨床研究の責任者・担当者・実施機関のいずれとも関連は無く、今回の臨床試験結果に影響を与えるものではありません。

3. この分離された患者自身の細胞は、虚血肢の骨格筋内 40～60 ヶ所へ注射器により直接移植投与されます。細胞移植手技は、本研究を開始する前にトレーニ

ングを受けた当院スタッフにより行われるため、安全性は高いと考えます。

4. 皮下脂肪組織採取から細胞移植終了までの全ての行程の実施時間はおよそ 3-4 時間となります。また、全ての行程が同一手術室内で行われるため、採取された組織や抽出された移植細胞が、手術室外へ持ち出されることはありません。

細胞移植終了後は、痛みなどの自覚症状の変化や皮膚潰瘍などの身体所見の観察を注意深く行います。また、血管新生の評価として、上肢下肢血圧比や皮下血流量の測定、血管造影検査などを行います。移植後 6 ヶ月までは、外来で定期的に治療効果および副作用や合併症といった安全性の評価項目の観察を行い、本臨床研究実施期間とします。

患者さま へ

(同意説明文書および同意文書)

ひ か し ぼう そ し き ゆ ら い か ん よ う け い ぜん く さ い ぼう
ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた

じゅうしょうきよけつ し けっかんしんせい
重症虚血肢に対する血管新生療法についての研究

臨床研究へのご協力をお願い

1 はじめに（臨床研究について）

臨床研究とは、患者さまにご協力頂き、病気の原因の解明、病気の予防・診断・治療の改善、患者さまの生活の質の向上などのために行う医学研究を指します。臨床研究の結果、病気の予防方法、診断方法、治療方法の改善が図られれば、将来同様の病気で悩む他の人々を救うことにつながります。

この同意説明文書は、「ヒト皮下脂肪組織葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法けっかんしんせいりょうほうについての研究」を説明したものです。あなたに、この臨床研究についてご説明いたしますが、内容についてわからないこと、ききたいことなどがありましたら、どんなことでも遠慮なくお尋ねください。

用語の説明

- 血管新生療法けっかんしんせいりょうほう：動脈硬化などにより血管が狭くなったりつまったりして、組織へ入る血液の量が著しく減少（虚血）すると、その場所に新たな血管をつくり（血管新生けっかんしんせい）、血液不足を解消しようとする機能が働きます。虚血組織の周囲にある毛細血管内皮細胞と呼ばれる細胞が、血管新生を促す物質（サイトカインなど）を放出したり、血液中にある血管内皮前駆細胞けっかんないひぜんくさいぼうという細胞が働いたりして、血管が新しくつくられます。これらの細胞や血管新生を促す因子を、直接虚血している部位に注射して移植し、血管新生を増強させることを目的とした治療法です。
- 脂肪組織由来間葉系前駆細胞しぼうそしきゆらいかんようけいぜんくさいぼう（adipose derived regenerative cells: ADRCs）：2001年米国UCLA大学のZukらにより、皮下脂肪の中に様々な組織に変化するもとなる細胞が存在することが発見され、この細胞は、脂肪・筋組織や骨・軟骨組織、皮膚、神経、血管など様々な組織に変化する事が確認されています。我々は、足の虚血をつくった動物に対する実験で、この細胞を移植することにより血管新生が増強することを確認報告しています。
- セルーション遠心分離器えんしんぶんりき：脂肪組織から間葉系前駆細胞かんようけいぜんくさいぼうを分離する装置。通常美容外科などで行われている脂肪吸引によって採取した脂肪組織をこの装置を使って処理し、細胞を取り出します。これまでに、この装置を使用した臨床研究や治療が様々な分野でおこなれていますが、装置に関連した不具合や重篤な副作用等の報告はありません。（医療機器製造販売届出番号：13B1X10155000001）

2 細胞移植治療についての説明

末梢閉塞性動脈疾患（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）や一部の膠原病では通常、血管を拡張する方法（血管拡張術）や、静脈や人工血管を使ったバイパス手術により血流を増やし、虚血肢（血管が狭くなったり詰まったりして、血液の流れる量が極端に少なくな

った脚（足）や腕（手）の痛みをなくしたり、潰瘍を治療したりしますが、あなたの足や手はこのような方法を受けることが出来ないほど重症で、これまでに行なった治療法では効果がありませんでした。また、一般に使用されている血管を広げる薬や、血小板がたまりになるのを防ぐ薬を試みましたが、あなたの症状は改善されませんでした。現在は足や手の痛みを軽くしたり、皮膚の潰瘍を治す薬がありません。従って、将来あなたの足や手を切断せざるを得ない可能性があります。

私たちは、あなたのように血管がつまったために起こる手足の痛みや潰瘍を持つ患者さまの治療法としてご自身の骨髄細胞または末梢血単核球細胞という細胞を使った細胞移植治療という、新しい治療を行っています。

末梢血幹細胞または末梢血単核球細胞を用いた治療において閉塞性動脈硬化症等の血管障害に対する効果が認められており、これらは「先進医療」として認可されています。

しかし骨髄を採取する際の身体への負担が大きいことや、期待する治療効果が得られない患者さまがいるなどといった問題が解決されておられません。そこで、我々はこれらの細胞治療に代わり、「自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植」という新しい治療法が有効であるかを検討しています。この治療法は未だ試験的なものであり、安全性は完全には保証されておらず、また100%成功するという保証もありません。しかし、この治療法は乳房再建法では他施設での臨床研究で有効性と安全性が既に確認されています。この治療法により新しくできた血管があなたの症状を改善できることが期待されます。従って私たちは、もしあなたの同意が得られるならば、虚血した手足の筋肉内にあなたの自身の皮下脂肪から採った細胞を注射して新しい血管を作り、手足の痛みや潰瘍を治すことができるかどうかを検討したいと思っています。移植といえましてもあなたの御自身の細胞を使用するために、拒絶反応などの起こる可能性はありません。

3 臨床研究の目的

この臨床研究の目的は、血管のつまった手足に新しく小さなバイパス血管を作ることをめざし、まずはその安全性を確認していきます。また、新しくできた血管によって運動時や安静時の痛みがなくなり、手足にできた潰瘍が治るかどうかを併せて検討していきます。

4 この臨床研究の方法

この臨床研究の対象となる方

以下のすべてに該当する患者さまが対象となります。

1. 従来の治療法では回復がみられない末梢性虚血性疾患
2. 性別：男性および女性（妊娠中および妊娠の可能性のある女性は除く）。
3. 年齢：25歳以上 80歳以下

また、以下の患者さまは参加できません。

4. 他の合併症により余命が1年以内と考えられる方。

5. ガンの方、もしくは検査によりその可能性があるかと判断された方、過去5年以内にその治療歴がある方。
6. 虚血性心臓病で未治療の方。
7. 重症糖尿病性網膜症で未治療の方。
8. 重篤な肝不全、腎不全の方。
9. 白血球減少症、血小板減少症など重篤な血液疾患の方。
10. 輸血を必要とする重度貧血の方。
11. その他インフォームドコンセントの得られない方。

この処置は、あなた自身の皮下脂肪組織より得られた細胞を、虚血に陥っている筋肉内40-60ヶ所に0.5-1.0mLずつ注射により移植するものです。この細胞はいろいろな条件下で血管内皮細胞へ分化したり、血管新生に有効である蛋白を分泌したりすることにより、血管を刺激して新しい毛細血管をつくることが知られている細胞です。私たちも含めた複数の施設の動物実験で、この細胞移植治療により新しい血管が作られ、現在あなたを苦しめている症状を改善させる可能性があることがわかっています。

全身麻酔をかけたのち、あなたのお腹またはおしりから、通常行われている脂肪吸引法により脂肪組織を採取します。脂肪吸引の方法は、小さく皮膚を切開（数mmを数か所）し、そこから特殊な管を付けた注射器で脂肪組織を約300g吸引します。この吸引した脂肪組織から、さらに目的とする細胞を前述の分離装置で分離します。この分離された細胞をあなたの虚血している手足の筋肉へ注射器で直接注射して移植します。実施時間は麻酔時間を含めおよそ2時間となります。

また、術前と術後に以下の検査を実施いたします。

	術前	当日	術後 1週	術後 2週	術後 3週	術後 1ヶ月	術後 6ヶ月
同意取得	○						
診察	○	○	○	○	○	○	○
手術		○					
ABPI (足膝関節上腕血圧比測定)	○		○	○	○	○	○
レーザードップラー	○		○	○		○	○
DSA、その他画像診断	○					○	○
運動負荷検査	○					○	○
QOL 質問票	○		○	○	○	○	○
採血	○			○		○	○
有害事象の確認		○	○	○	○	○	○

※また、調査する可能性のある資料項目（日常診療から得る情報も含む）を以下に示します。

血液検査、心電図、心エコー、負荷心筋シンチ、心臓カテーテル検査、CT、腹部エコー、上部消化管内視鏡、便検査、尿検査、眼底検査、婦人科検診、マンモグラフィー、ABPI、レーザードップラー、TcO₂、DSA または MRA、トレッドミル検査、質問票、サーモグラフィ（但し、倫理委員会の許可を得て、調査資料項目が追加される可能性があります）

5 この臨床研究の参加予定期間・参加人数について

この細胞移植治療臨床研究の期間は6ヶ月間で、その間に前述した各種の検査を予定していきます。またその期間終了後も引き続き担当医師を含めた診察・診療を受けることができますので心配はいりません。また、今回の研究にご参加いただく患者さまは、あなたを含め全体で40名を予定し、当院では10名を予定しております。

この臨床研究は共同倫理委員会承認後から開始し、この細胞移植治療臨床研究の期間は3年間です。

6 細胞移植治療の効果と副作用（利益と不利益）

この細胞移植治療により新しくできた血管が、筋肉の血流を改善させ、運動時や安静時の痛みを軽減させたり、手足にできた皮膚の潰瘍が改善したりすることが期待できます。

同じような細胞移植治療として、自己骨髄細胞、末梢血幹細胞または末梢血単核球細胞を用いた治療において、閉塞性動脈硬化症等の血管障害に対する効果が認められており、これらは先進医療として認可されています。

現在、脂肪組織由来の細胞移植治療は、ヨーロッパにおいて虚血性心疾患（急性心筋梗塞や心筋梗塞後心機能低下症例）に対する臨床試験が行われています。また日本においても、乳癌術後の乳房欠損に対する再建療法として効果が確認されています。現在までにこの細胞移植治療の明らかな副作用は出現していませんが、副作用と考えられる症状や徴候を注意深く観察します。また、担当医師は一般的な治療を試験の有無に関わらず行ないます。治療や術前・術後の検査では以下のような副作用を生じる可能性があります。

- A. 注射に伴う痛み及び発赤が生じることがあります。
- B. 脂肪吸引に伴う術後の皮膚の引きつれ、脂肪塞栓、血栓症、皮下出血、感染症、皮膚の知覚障害のリスクがあります。また、脂肪吸引の危険性としては、吸引操作による死亡例は10万人に3人というデータがあります（米国食品医薬品局より）。
- C. 動脈造影検査を施行した場合、動脈の破裂、感染、出血、塞栓、血栓症、造影剤や抗生剤等に対するアレルギー反応、腎機能悪化など、通常のカテーテル検査でも生じる可能性のある合併症と同じものが生じる可能性があります。
- D. 一般的にガンは血管新生により増殖していきます。そのため細胞移植治療（血管新生

治療)により、治療開始の時には診断できなかった微小なガンの発育を促す可能性があります。治療を始める前にガンがないかどうかの一連の検査を行ないます。またこれらの精密検査で見つけることの出来ない微小なガンもあり、細胞移植治療(血管新生治療)により発育する可能性があります。事前の検査でガンが発見あるいは疑われる場合は治療を受けられません。

- E. 細胞移植治療(血管新生治療)は糖尿病の合併症である糖尿病性網膜症を悪化させる可能性があります。特に、インスリン注射を受けている方で問題になると考えられますが、受けていない方でも網膜症が悪化する可能性があります。今回の治療の前に眼底検査を行ないますが、重度の糖尿病性網膜症が判明した場合はこの試験に参加出来ないことがあります。また、インスリン注射の有無や糖尿病のコントロール状況に関わらず、糖尿病性網膜症の所見が無くとも細胞移植治療(血管新生治療)により網膜症を起こす可能性があります。

7 皮下脂肪組織から脂肪組織由来間葉系前駆細胞を分離する装置について

本研究で使用する装置は、本臨床研究での使用を目的として、サイトリ・セラピューティクス株式会社から購入するものです。実施にあたっては、事前に共同倫理委員会へ申告して審査を受けており、利害関係について公平性を保つように管理されています。学会発表や論文公表に際しても、これらの利益相反状態を公表し、透明化を図ることとしています。

8 この臨床研究中にあなたの健康被害が生じた場合について

万一、この細胞移植治療臨床研究によってあなたの手足または全身に重大な健康被害が生じた場合は、直ちに対処し最善の治療を行ないます。また、研究に関連して発生した障害に関しても、直ちに適切な最善の処置を行ないます。

この研究への参加に関連して健康被害が生じた場合、補償の給付を受けることができます。

9 この臨床研究へ参加される場合、参加されない場合、参加をとりやめる場合について

この細胞移植治療臨床研究の説明を担当医師から受けた上で、この細胞移植治療臨床研究に参加されるかどうかをあなたの自由な意思で決めて下さい。たとえ参加されなくても今後の治療に不利益になることは全くありません。この細胞移植治療臨床研究に参加することを同意したあとでも、臨床研究が開始されてからでも、いつでも自由に辞退することができます。また、辞退された後も現在行われている最善の治療を行ないます。

10 この臨床研究への参加継続意思の表示について

この臨床研究に関してあなたのご参加継続のご意思に影響を与えるような情報、例えば新たな効果や副作用についての情報が得られた場合には、速やかにあなたにお伝えします。

11 臨床研究を中止する場合、終了後について

臨床研究を担当する医師の判断で、以下の理由により本臨床研究を中止します。

- あなたや御家族から中止の申し出があった場合
- 下肢切断をしなければ、あなたの生命に危険を及ぼすと考えられる場合
- 主治医や他の専門医師が中止と判断した場合

また、副作用と思われる何らかの重大な事項が生じた場合は、この細胞移植治療臨床研究は直ちに中止します。

12 個人情報の保護・その他の権利について

12.1 個人情報

この臨床研究の結果は、将来新しい治療としての許可を得るために使用され、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全くありません。あなたの試験への参加は、マスメディア（新聞・テレビなど）の関心を引くかもしれません。あなたの許可がない限り、試験担当者は秘密を守る努力をします。また、あなたがこの臨床研究に参加されることを承諾されまると、細胞移植治療の内容を確認するために、共同倫理委員会（細胞移植治療の実施に関して、倫理的・学問的に問題が無いことを審査し決定する委員会）や厚生労働省や文部科学省の担当者が、あなたのカルテを見ることがあるかもしれません。しかし、あなたやあなたの御家族のプライバシーが外部に漏れる心配は全くありません。

12.2 知的財産権等が生じる場合について

特許等の知的所有権が生じた場合は、研究者あるいは研究機関がその知的所有権を持ちます。

13 試料等の保存方法・保存期間について

原則として、血液・細胞等の検査検体は、目的とする研究の終了後は廃棄されますが、もし同意していただければ、将来の医学研究のための貴重な資源として、研究終了後も保管させていただきます。（将来、検体を別の医学研究に用いる場合には、改めてその研究について倫理委員会に申請し、承認を受けた上で実施いたします。）

14 臨床研究中の医療費等について

まず、本血管新生療法の適応があるか否かを事前に入院精査していただきます。その検査入院での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、細胞治療の適応と判断された場合は再入院となりますが、あなたの細胞移植治療に関連した費用に関して費用を負担していただくことはありません。

また治療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。もし、費用などで質問があれば担当医師に随時御相談下さい。

15 臨床研究実施の資金源

この臨床研究を実施するにあたり、資金の提供は受けていません。

16 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る場合は、次のことをお守りください。

- ① 臨床研究参加中は、スケジュールにそって、必ず診察、検査を受けてください。これらの検査はあなたの病気の状態や効果や安全性を調べる上で必要ですので、担当する医師の指示に従ってください。もし、来院予定日に来られない時は、必ず担当医師に連絡してください。
- ② 治療を受けた後で普段と違った症状がありましたらすぐ担当医師に連絡してください。

17 お問い合わせ・連絡先および倫理審査委員会について

本臨床研究について、心配なことやわからないことがある時は、いつでも遠慮なく主治医または相談窓口にご連絡ください。

臨床研究責任医師

(職名)： 循環器内科 副院長
(氏名)： 下村 英紀
電話番号(代表)： 092 - 573 - 6622 (代)

臨床研究担当医師(相談窓口)

(職名)： 循環器内科 部長
(氏名)： 山田 賢裕
電話番号(代表)： 092 - 573 - 6622 (代)

本臨床研究の実施の適否については、以下の倫理委員会において、患者さまの人権は守られていること、内容は科学的に妥当であることを十分に審議された上で、その実施について承認されたものです。

倫理委員会の名称：	徳洲会グループ共同倫理委員会
倫理委員会の所在地：	東京都千代田区麹町一丁目8番7号

倫理委員会の設置者：	医療法人徳洲会 福岡徳洲会病院 院長 ほか共同設置者
ホームページ：	http://www.mirai-iryo.com/rinri/rinri.html *福岡徳洲会病院 (http://www.f-toku.jp/) からもご覧いただけます。

18 研究組織について

本臨床研究は下記の組織によって実施されています。

名古屋大学医学部附属病院

信州大学医学部附属病院

福岡徳洲会病院

福岡徳洲会病院 院長 殿

同意書

私は「脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植による末梢閉塞性動脈疾患（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）の血管新生治療」への参加協力について、担当医師より下記の事項について詳しく説明を受け、十分に理解しましたので自由意思により本臨床研究に参加協力いたします。

1. はじめに（この臨床研究について）
2. 細胞移植治療についての説明
3. この臨床研究の目的
4. この臨床研究の方法
5. この臨床研究の参加予定期間・参加人数について
6. 細胞移植治療の効果と副作用（利益と不利益）
7. 皮下脂肪組織から脂肪組織由来間葉系前駆細胞を分離する装置について
8. この臨床研究中にあなたの健康被害が生じた場合について
9. この臨床研究へ参加される場合・参加されない場合・参加をとりやめる場合について
10. この臨床研究への参加継続意思の表示について
11. 臨床研究を中止する場合、終了後について
12. 個人情報、その他の権利について
13. 試料等の保存方法・保存期間について
14. 臨床研究中の医療費等について
15. 臨床研究実施の資金源
16. あなたに守っていただきたいこと
17. お問い合わせ・連絡先および倫理委員会について
18. 研究組織について

【検体を将来の医学研究のために保管することへの同意】

あなたの検体が将来の医学研究（遺伝子解析研究は含まない）に使用されることに同意しますか？（はい・いいえのどちらかに○をつけてください）

はい ・ いいえ

（本人） _____年____月____日 氏名： _____

（代諾者） _____年____月____日 氏名： _____

（続柄： _____）

（上記の説明を行った医師） _____年____月____日

所属： 循環器内科 氏名： _____

福岡徳洲会病院 院長 殿

同意撤回書

私は「脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植による末梢閉塞性動脈疾患（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）の血管新生治療」の臨床研究に参加することに同意をいたしました。この同意を撤回いたします。

また、同意撤回以前に収集された情報や検査データを使用することを承諾いたします。

（本人） _____年____月____日
氏名： _____

（代理撤回者） _____年____月____日
氏名： _____（続柄： _____）

（上記の説明を行った医師） _____年____月____日
所属： _____
氏名： _____

（説明補助者） _____年____月____日
氏名： _____