



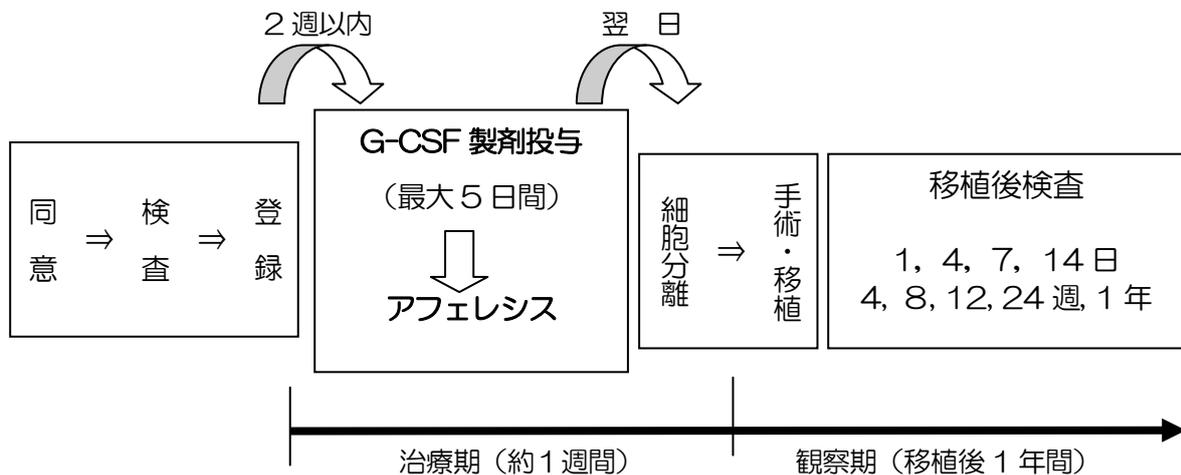
図 2 血液成分分離装置（左）と磁気細胞分離装置（右）

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ございましたら、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 (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 日目時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/ アフレス 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。これまでに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リスをおこなった後に、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いわれています（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る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。