

5.2 臨床試験のスケジュール

はじめに、この臨床試験の対象者としてふさわしいか否かを判断する検査を行います。あてはまると判断された場合には、(治療開始時期；例；次回の来院日)より治療を開始します。

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

5.2.1 各時点の診察・検査項目

1) 登録時

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

2) 移植時（該当する患者さんのみ）

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

3) 1 ヶ月後，6 ヶ月後，1 年後および中止時

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

4) 一斉調査（最後の被験者さんが登録されてから 1 年後）

- ・診察，問診，アンケート等の調査を実施します。

5.2.2 スケジュール表

各時点で実施される観察・検査項目について、以下表の「 」で示しました。

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

以上は臨床試験に参加する場合、必ず実施する診察・検査のスケジュールです。

なお、医師の判断により、患者さんの状態に応じてそれ以外の診療行為が行われる場合があります。

5.3 併用禁止薬・併用禁止療法

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

交感神経ブロック：局所麻酔により痛みを緩和する方法

フィブラストスプレー：皮膚潰瘍を治療するお薬

他の治験薬の使用 / 開発中の治療（遺伝子治療等）の実施

外科的血行再建術

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

血管内治療

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

交感神経切除術

- ：末梢血管拡張による血流回復を目的として実施される手術

LDL アフェレシス

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

現在，あなたが他の病院に通院されている場合は，使用しているお薬をお知らせください。また，薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせ下さい。これらは試験を安全に行うために大切なことです。また，あなたが他の病院に通院されている場合は，この臨床試験に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので，ご了解ください。

なお，あなたに好ましくない症状が現れたときにはその治療を優先し，上記記載にかかわらず，使用するお薬や治療は制限されません。

6. 試験の予定参加人数

この臨床試験は当院のみならず，全国の約 20 の施設が参加します。

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

当院では，約 20 人の患者さんに参加して頂く予定です。

7. 予想される効果と副作用

7.1 予想される効果

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

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

7.2 予想される副作用

7.2.1 推奨治療

抗血小板薬の副作用として、頻回に報告される事象を以下に示します。これらの副作用は一部であり、またお薬の種類によって異なる副作用が発現する可能性がありますので、詳細については医師にお問合せください。

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

7.2.2 自己血中細胞移植治療

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

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

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

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

可能性のある副作用としては、以下の事柄が考えられます。

G-CSF（販売名：グラン®）による重大な副作用（全体）

副作用	頻度
アレルギー	
ショック	頻度不明
肺	
間質性肺炎（肺胞外壁の炎症により線維化をおこした肺炎）	頻度不明
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）	
脾臓	
脾破裂	頻度不明
血液検査	
芽球の増加（未熟な白血球細胞が増加した状態）	0.1%未満

G-CSF による末梢血幹細胞の動員による副作用

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

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

細胞採取に伴う重大な副作用

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

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

細胞移植による重大な副作用

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

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

8. 慢性閉塞性動脈硬化症，バージャー病に対する他の治療

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

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

9. 個人情報の保護

医師・看護師・薬剤師を含む全ての病院スタッフには、通常の診療において業務上知りえたことに関して秘密を守る義務があります。病院スタッフには、この臨床試験において知った情報についても同様の守秘義務が課せられます。

しかし、この臨床試験が正しく行われているかどうかを確認するために、倫理審査委員会（臨床試験の実施を決定する委員会）の人、厚生労働省の人などがあなたのカルテを見ることがあります。これらの人達にも業務上知りえたことに関して秘密を守る義務があります。

また、この臨床試験で得られた情報（検査データ、検査画像を含む）を取りまとめるために、当院以外の機関にあなたの情報を提供します。その際には、あなたを特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しません。取りまとめられた情報を医学雑誌などに発表する場合も、個人が特定できないように配慮されます。

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

このように個人情報は厳重に管理されていますので、この臨床試験に参加することにより、あなたやあなたのご家族の個人情報が第三者に漏れる心配はありません。この同意書に署名されますと、倫理審査委員等によるカルテの閲覧、当院以外の機関への情報提供および結果の公表について同意して頂いたこととなります。

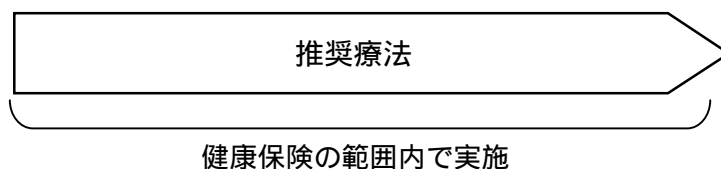
10. 臨床試験の費用

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

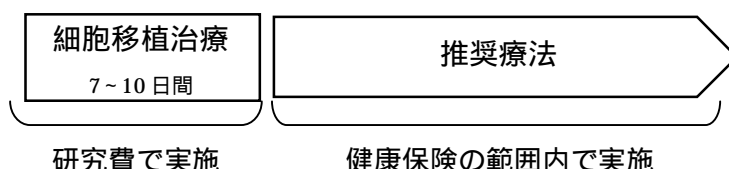
しかし、「推奨治療 + 自己血中細胞移植治療」を受ける患者さんの「自己血中細胞移植治療」にかかる費用（G-CSF 等薬剤費用，細胞採取関連費用，手術費用全般，細胞移植治療中の検査費用と入院費 等）は，本臨床試験の研究費より支払われます。

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

「推奨療法」を受ける患者さんの臨床試験の費用



「推奨療法 + 自己血中細胞移植治療」を受ける患者さんの臨床試験の費用



11. 健康被害が発生した場合

この臨床試験は，これまでの報告に基づいて科学的に計画され慎重に行われますが，もし，臨床試験の期間中あるいは終了時に，あなたに副作用などの健康被害が生じた場合には速やかに担当医師にご連絡ください。担当医師が適切な診療と治療を行います。

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