

は対照群のない小規模な試験にとどまっております、また遺伝子治療という特殊性から試料調製の煩雑さと安全性への懸念が残る。

白血病を中心とした血液悪性腫瘍においては薬剤による化学療法あるいは全身放射線照射後に自家及び同種の造血幹細胞移植が普及しており現在では年間 17,000 件以上が実施されている。当初、移植のための造血幹細胞を含む単核球細胞は全身麻酔及び自己血輸血が必要な骨髄からの採取であったが、造血幹細胞を骨髄から末梢血に動員させることの出来る G-CSF が利用可能となると末梢血からの造血幹細胞を含む単核球細胞の採取が普及してきた。

このような背景の元、別の面からのアプローチとして、Asahara らがヒトの CD34 陽性造血幹細胞中に血管内皮前駆細胞が存在し、これらを下肢虚血モデル動物に移植することにより、血管が再生されることを明らかにしたことに端を発し、造血幹細胞の傷害部位への移植に注目が集まってきた。そのような中で 2002 年、Matsubara らは重症下肢虚血患者へ骨髄由来の単核球移植を試みて、臨床上有用性があることを報告している。骨髄由来単核球細胞には、血管内皮前駆細胞 (CD34 陽性細胞) は数%しか含まれておらず、その他の細胞も同時に移植することの危険性も指摘されている。Matsubara らの報告以降、国内外の数多くの施設で、同様の手技による治療が試みられ、本邦でもすでに 10 施設以上が先進医療の認定を受けている。現在まで懸念されているような骨髄由来単核球細胞移植に伴う副作用は報告されていない。

骨髄由来単核球細胞の危険性回避、並びに効率的な血管再生を目指し、Inaba らや Asahara ら (データ未発表) は、G-CSF で動員された末梢血単核球から CD34 陽性細胞を単離・純化し、慢性重症下肢虚血患者に移植し臨床効果が確認されている。末梢血単核球からの CD34 陽性細胞単離・純化には、煩雑な操作及び費用がかかるためか、その後同様の治療研究を試みる施設は少ない。

一方、Kawamura らは CD34 陽性細胞を単離・純化することなく、G-CSF 動員による末梢血由来の単核球細胞を重症下肢虚血患者に移植することを試みた。その結果、臨床効果を認め、同時に G-CSF、アフエレンシス、あるいは移植した細胞に由来すると考えられるような重篤な副作用は報告されていない。

次いで本臨床試験において造血幹細胞動員のための G-CSF の投与量及び投与期間の設定に至った背景について記す。

G-CSF (フィルグラスチム) は 1991 年の発売以降、主に「がん化学療法による好中球減少症」を対象に世界中で用いられてきたが、2000 年本邦において「造血幹細胞の末梢血中への動員」の効能・効果が追加され、がん患者あるいは健康人ドナーに  $400\mu\text{g}/\text{m}^2$  ( $10\mu\text{g}/\text{kg}$  相当) を 1 日 1 回又は 2 回に分割し、5 日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与するという用量・用法で用いられてきた。また、Asahara らの報告以降、造血幹細胞あるいはそれを含む単核球を用いて血管を再生させるという研究が盛んに行なわれ、中には Minatoguchi らの様に単核球細胞を採取することなしに G-CSF による動員のみで心筋梗塞モデル動物の心血管再生を試み、一定の効果を確かめたという報告もなされた。その後、これらの成果を臨床に結び付けるべく心筋梗塞後の患者を初めとした心血管障害患者に、G-CSF を投与する臨床研究が幾つかなされた。

Hill らは彼らの臨床研究から G-CSF の  $10\mu\text{g}/\text{kg}$  を 5 日間投与することにより、重症心血管障害患者に心筋梗塞が引き起こされる可能性を指摘したが、対照群の設定が無く患者群もリスクが高かったため、G-CSF と心筋梗塞発症の間に明確な因果関係は判らなかつた。また、Kang らは、心筋梗塞発症後の患者に G-CSF の  $10\mu\text{g}/\text{kg}$  を 4 日間投与し、狭窄血管部にステントを挿置したところ、その後の観察でステント挿置部位に再狭窄が観察されたと報告している。ただし、その後 Kang らは G-CSF の投与量を  $5\mu\text{g}/\text{kg}$  投与日数を 3 日間とし、さらに挿置するステントを通常の bare metal から、薬剤が塗布された DES (Drug Eluting Stent) とすることで再狭窄は見られなくなると報告した。

さらに、Kuethel ら、Ince ら、Zohlhofer ら、Ripa ら、Jorgensen ら、Susuki らにより心筋梗塞を中心とした心疾患患者に、G-CSF を投与するという臨床研究が行なわれた。効果は各々の研究でまちまちの結果であったが、安全性に関してはすべての臨床研究で G-CSF に起因するものと考えられる副作用は観察されず、これらすべての報告においては対象とした心疾患患者に対する G-CSF 投与は安全で認容性ありとしている。なお、これらの臨床研究の殆どで対照群が設定されており、また G-CSF の投与量は  $10\mu\text{g}/\text{kg}$  がほとんどで、投与期間は 4 から 7 日であった。また、前出の重症下肢虚血患者に対する臨床研究では、Inaba ら、Kawamura ら、Hoshino ら、は G-CSF を  $5\mu\text{g}/\text{kg}$  で 4 日間投与することで、また Asahara ら (データ未発表)、

	<p>Huang ら, Ishida らは 10<math>\mu</math>g/kg で 5 日間投与することで, 造血幹細胞の末梢血への動員を行っていた。</p> <p>一方, 幹細胞動員に用いられる G-CSF (フィルグラスチム) の投与量・投与期間は通常 400<math>\mu</math>g/m<sup>2</sup> (10<math>\mu</math>g/kg 相当) を 5 日間 (4~6 日間) であるが, Tanaka らが実施した 10 名の健康人ドナーにおける, フィルグラスチムの投与量と造血幹細胞動員効果及び認容性を検討した臨床研究においては, 動員効果と認容性の面から 200<math>\mu</math>g/m<sup>2</sup> (5<math>\mu</math>g/kg 相当) を 5 日間皮下投与することが至適であると結論している。</p> <p>本臨床試験における G-CSF (フィルグラスチム) の投与量・投与期間を決定するにあたり, 上記 Inaba ら, Kawamura ら, Hoshino らの臨床研究において 200<math>\mu</math>g/m<sup>2</sup> (5<math>\mu</math>g/kg 相当) の用量で有効性並びに安全性が確認されたことと併せて末梢血管再生治療研究会の PAD-Retro 調査及び一般的な安全性を考慮した結果, 本臨床試験において造血幹細胞を動員するための G-CSF (フィルグラスチム) 投与量・投与期間を, 200<math>\mu</math>g/m<sup>2</sup> (5<math>\mu</math>g/kg 相当) 4 日間とした。</p> <p>以上の状況から, 下肢末梢血管障害に対する単核球細胞移植はその細胞の由来に依らず臨床効果が期待されるが, 明確に計画されランダム化された大規模な試験が存在しないため, 効果と安全性を明確に示唆するまでには至っておらず, 移植細胞由来毎に治療法を比較した試験が存在しないため, 臨床効果及び安全性の比較をすることはできない。また, 病態から考えると, 病態が進行してこれらの治療法を持ってしても, 治療効果が期待できなくなる前に, これらの治療が実施されることが望まれるが, 病態が軽症~中等症の患者に対してリスクとベネフィットは未だ明らかにされていない。</p> <p>これらを鑑み, 軽症~中等症を含み, かつ単核球細胞移植の効果が得られにくいと考える病態進行性の症例を除いた患者 (具体的には, 下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された, 慢性閉塞性動脈硬化症・パーリネーター病患者で, Fontaine 重症度分類の II・III・IV, かつ, より重症な一方の下肢が Rutherford 重症度分類の分類の 3・4 群又は 5 群に属する患者) を対象に, TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II」に準じて行われる「推奨療法」あるいは, 「推奨療法及び G-CSF 動員による末梢血から採取した自家末梢血単核球細胞移植治療」のいずれかをランダムに割り付け, この併用治療が推奨療法に比べて優越した有効性を示し, かつ同等の安全性を有することを検証することとした。</p> <p>別紙 6 : 臨床試験実施計画書 ; 3. 根拠と背景 (5 頁 9 行~6 頁 1 行, 6 頁 20 行~7 頁) 参照</p>
臨床研究の実施計画	<p>本臨床試験は, 末梢血管再生治療研究会主導による, 「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のランダム化比較試験」に参加することにより市立函館病院で実施されるものである。内容は, 既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患 (慢性閉塞性動脈硬化症・パーリネーター病) 患者で, 上記選択基準・除外基準に合致する患者を対象として, TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II」に準じて治療を行う推奨療法群あるいは推奨療法及び G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかへランダムに割り付け, この併用治療の有効性と安全性を, 推奨療法との比較によって評価する。全体のプロトコルで 144 例 (推奨療法群 72 例, 推奨療法+細胞移植治療群 72 例) が目標症例数であり, このうちの一部 (約 10 例) を担当する。試験期間は 2009 年 1 月~2012 年 1 月で, プロトコル治療は登録から 1 年間, 最終症例登録後 1 年後には一斉調査を行なう。</p> <p>別紙 6 : 試験実施計画書参照</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	<p>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</p>
手続	

	<p>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、実施医療機関ではその写し等をカルテに添付して保管する。</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；8.説明と同意（15 頁）参照</p>
説明事項	<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"> <li>1) 試験が研究を伴うこと</li> <li>2) 試験の目的</li> <li>3) 試験の方法</li> <li>4) 被験者の試験への参加予定期間</li> <li>5) 試験に参加する予定の被験者数</li> <li>6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由</li> <li>12) モニタリング又は監査担当者、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。</li> <li>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。</li> <li>14) 被験者が費用負担する場合にはその内容</li> <li>15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容</li> <li>16) 試験責任医師又は試験分担医師の氏名、職名、連絡先</li> <li>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</li> <li>18) 被験者が守るべき事項</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>21) 説明文書作成日、版</li> </ol> <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"> <li>1) 臨床試験名</li> <li>2) 説明文書作成日、版</li> <li>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</li> <li>4) 同意日、被験者の記名捺印もしくは署名欄</li> <li>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</li> </ol>

	<p>6) 実施医療機関名 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) 臨床試験名 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>別紙 5：説明同意文書；参照 別紙 6：臨床試験実施計画書；19.倫理的事項（41～42 頁）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もの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	
代諾者の選定方針	
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>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、臨床試験実施計画書等を参照のこと</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；12.有害事象・重大な事態の評価・報告（23～25 頁）、18.独立データモニタリング委員会（41 頁）、22.試験の終了と早期中止（45 頁）、27.9 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル（82～85 頁）参照</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	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。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	<p>×有 ・ ○無</p> <p>本臨床試験の G-CSF 動員自家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、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、試験責任医師、主任研究者が対応し、提供される治療等には財団法人地域医学研究基金から助成された施設研究費で支払う。ただし、被験者への金銭での補償は行わない。</p>
補償がある場合、その内容	
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	<p>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、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それをを用いる。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。</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；27.7.匿名化番号対照表（78 頁）参照</p>
その他	<p>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ほらう。データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は、試験責任医師及び試験分担医師が管理する被験者識別コード又はデータセンターが発行した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。</p>