

3. この臨床試験の目的

この臨床試験では、慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病の患者に、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従った「推奨治療のみ」、あるいは「推奨治療+自己血中細胞移植治療」のいずれかを受けていただき、「推奨治療+自己血中細胞移植治療」の有効性と安全性を調べます。

4. この臨床試験の方法

対象となる患者

- 1) 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又はバージャー病患者であること。
- 2) 非喫煙患者又は1ヶ月以上禁煙している患者
- 3) 同意取得時の年齢が20歳以上75歳以下で、患者本人から文書同意が得られていること。
- 4) 病態進行性の患者ではないこと。
- 5) 大切断が予定されている患者ではないこと。
- 6) G-CSF製剤及びアフェレシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者ではないこと。

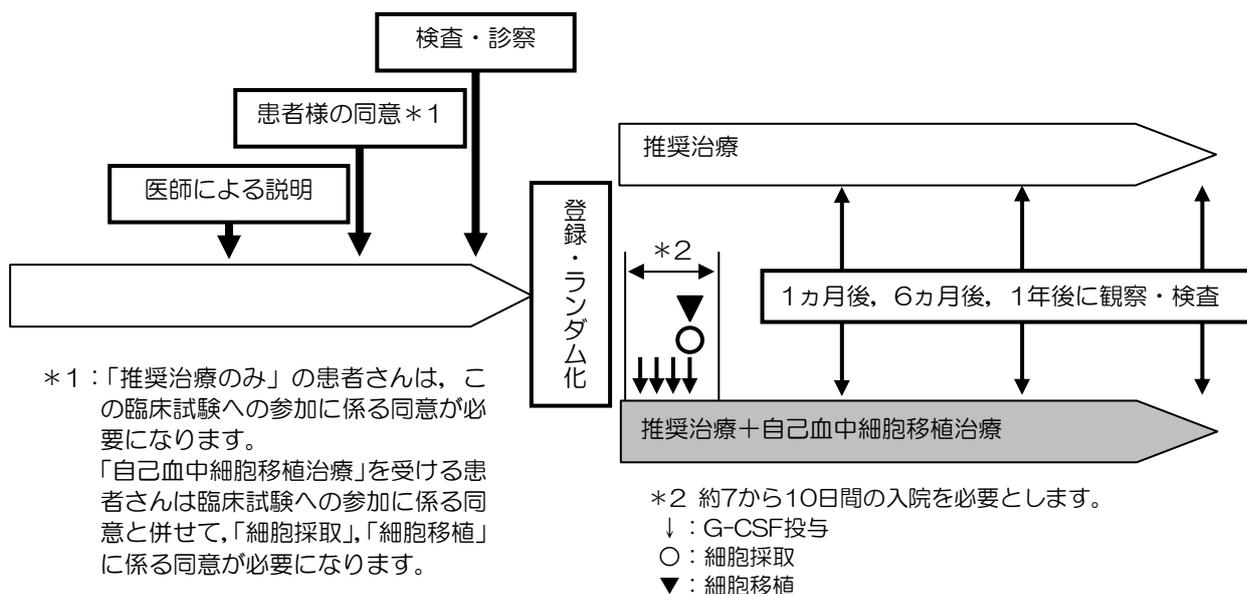
5. 治療の方法

この臨床試験で計画された治療（以下『プロトコール治療』と呼びます）のうち、被験者が「推奨治療のみ」あるいは「推奨治療+自己血中細胞移植治療」のいずれの治療を受けるかは、あらかじめ定められたルールに従って、第三者が決定します。このような方法をランダム化と言います。ランダム化によりそれぞれの治療を受ける患者のグループの特徴が似たようになり、治療の違いによる効果や安全性を正確に評価できます。この臨床試験ではそれぞれの治療をうける確率は2分の1です。

一般的に、ある治療の有効性と安全性を調べるには、別の治療と比較する必要があります。調べたい治療（以下、『試験治療』と呼びます）のみの臨床試験を行った場合、効果が認められたとしても、その効果が治療によるものなのかどうかを判別することができません。

そこでこの臨床試験では、「推奨治療+自己血中細胞移植治療」の効果や副作用を確認するために、「推奨治療のみ」と比較します。

通常、比較対照の治療として、その時点で最も優れていると考えられている薬や治療が採用されます。この臨床試験では、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従い、抗血小板薬やその他の危険因子に対する薬などを使用します。



6. 推奨治療

血流改善を目的として、抗血小板薬が頻繁に使用されます。また、危険因子として考えられている高血圧症、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症を合併する場合には、これらに対する治療が行われます。なお、これらの薬の使用方法および使用量は、被験者の状態に合わせて、医師により判断されます。

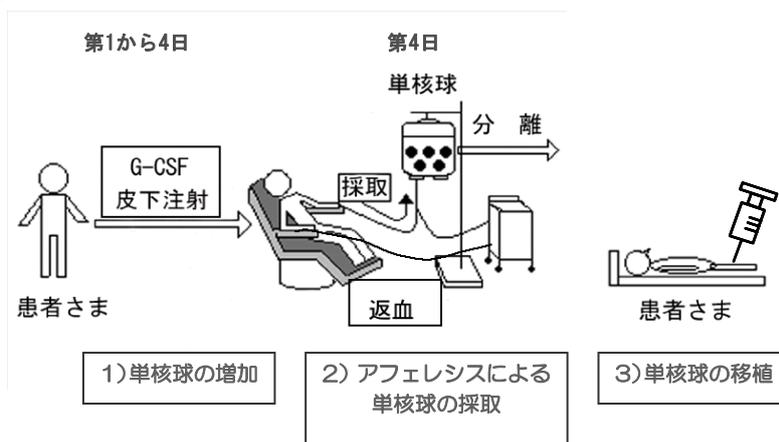
7. 推奨治療+自己血中細胞移植治療

上記の薬物治療に加え、被験者の血液中の単核球細胞という成分を病変部位に移植する治療を行います。両方の下肢に病変部位がある場合は両方の下肢に移植します。

移植のステップとして、

- 1) 自己血液中の単核球細胞を増加させるステップ
- 2) 増加させた単核球細胞を採り出すステップ
- 3) 採り出した単核球細胞を病変部位へ移植するステップ

の、大きく3つのステップからなります。同意に関して、「細胞採取」、「細胞移植」に係る同意が必要になります。なお、この治療では、厚生労働省より承認を受けている薬剤および医療機器を使用します。



1) 自己血液中の単核球細胞を増加させるステップ

G-CSF を、1日1回体表面積 m^2 あたり $200\mu g$ (体重 kg あたり $5\mu g$) を、連続4日間皮下注射します。

2) 増加させた単核球細胞を採取するステップ

皮下注射開始後4日目に血液成分分離装置を使用して、静脈から3~4時間かけて単核球細胞成分を $50\sim 100mL$ ほど採取します。なお、この装置は厚生労働省から製造販売輸入承認を受けている装置であり、医療機器として医療の現場で使用されています。

3) 採取した単核球細胞を病変部位へ移植するステップ

手術室で麻酔科医の麻酔管理のもと、採取した全ての単核球細胞を、1部位 $0.5mL$ を上限として筋肉内注射により移植します。

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対するご協力をお願い

実施責任者 : 尾原 秀明
研究機関 : 慶應義塾大学医学部
一般・消化器外科
共同研究組織名 : 末梢血管再生治療研究会
での多施設共同研究

2009年10月27日 第2.1版
2009年10月05日 第2版
2009年09月16日 第1版

0 はじめに

この文書は、当院で実施している「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のランダム化比較試験」という臨床試験について説明したものです。担当医師からこの臨床試験の説明をお聞きになり、試験の内容を十分理解して頂いた上で、この臨床試験に参加されるかどうかをあなたの自由意思で決めてください。この臨床試験に参加してもよいと考えられた場合には、「同意書」にご署名いただきますようお願い致します。

たとえ参加されなくても今後の治療において、不利益になることはなく、この臨床試験以外の最善の治療を受けることができます。

さらに、この臨床試験への参加に同意した後でも、臨床試験が開始されてからでも、あなたが参加の辞退を希望されれば、いつでも自由に辞退することができます。辞退した場合でも、あなたにはこの臨床試験治療以外の最善の治療が行われますので、治療上の不利益を被ることはありません。

なお、この臨床研究は川村明夫（札幌北榆病院 会長）が研究代表者、堀江 卓（札幌北榆病院 外科部長）が主任研究者となって全国の約 20 施設が参加し、末梢血管再生治療研究会が実施する多施設共同臨床研究です。

1 研究目的

この臨床試験では、慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病の患者さんに、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従った「推奨治療のみ」、あるいは「推奨治療 + 自己血中細胞移植治療」のいずれかを受けていただき、「推奨治療 + 自己血中細胞移植治療」の有効性と安全性を調べます。

1.1 この臨床試験の必要性

1.1.1 慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病について

あなたの病気は、末梢動脈疾患の慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病と診断されています。

慢性閉塞性動脈硬化症は、動脈硬化その他の原因のために血液の流れが悪くなり慢性の血流障害を起こすことで、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、さらには足先の潰瘍（皮膚の一部がただれてくずれた状態）、壊死（組織の一部が死んだ状態）を起こし、下肢切断に至ることもあります。

バージャー病は閉塞性血栓性血管炎と呼ばれることもあり、血栓による動脈閉塞のために血流障害を起こすことが原因で、慢性閉塞性動脈硬化症と似た症状を示します。

日本では、慢性閉塞性動脈硬化症患者さんは約 500 万人、バージャー病患者さんは約 1 万人いるといわれています。現在、生活環境の欧米化・高齢化に伴い、慢性閉塞性動脈硬化症患者さんが急速に増加しています。

1.1.2 従来の治療

慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病に対して、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従い、危険因子として考えられている高血圧症、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症を合併する場合にはこれらに対する治療が行われ、合わせて血流改善を目的として抗血小板薬が使用されます。

さらに、症状に応じて歩行等の運動療法や局所保温・炭酸泉療法、血管拡張薬などの薬物療法も実施され、喫煙者には禁煙の指導が行われます。

また、膝から上の比較的太い動脈に狭窄部位がある重症患者さんに対しては、カテーテルによる血管拡張術や血管バイパス術などの手術が実施されます。薬物治療で十分な効果が得られず外科的治療が困難な場合には、動脈硬化の原因の一つとされる血漿中の LDL コレステロールなどを除去する目的で血漿交換療法が用いられます。

しかし、これらお薬を服用しても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および足先の潰瘍の改善効果が得られない場合や、病変部位や範囲によって手術の対象とならない、または手術をしても症状が再発する場合があります、下肢の切断を余儀なくされる患者さんが年間 1 万人以上いらっしゃるのが現状です。

よって、これら難治性状態を克服するような新たな治療が望まれています。

1.1.3 新しい治療

慢性閉塞性動脈硬化症およびバージャー病に対する新しい治療として、「顆粒球増殖因子（G-CSF）動員自家末梢血単核球細胞移植」（以下、『自己血中細胞移植治療』と呼びます）があります。

これは、G-CSF という薬を使って、自己血中の血管発生を促す可能性がある細胞を集め、集めた細胞を下肢の病変部位の筋肉内に複数箇所注射することで、血流を改善させ、患者さんの症状を軽減させることを目標とした治療が提案されています。

この治療は、これまでのいくつかの臨床研究結果から有用性が示唆されており、従来の治療で効果が得られない、または手術の適応が困難な部位に病変がある患者さんに対する治療になる可能性があります。

その他の血管再生療法として、肝細胞増殖因子や血管内皮細胞増殖因子などの人工的遺伝子を注入する方法や、自分の骨髄細胞を用いた細胞移植法が報告されています。

しかし遺伝子物質による治療法は倫理面、骨髄細胞移植法は長時間全身麻酔による体力面の問題があり、我々は自己血中細胞移植治療が低侵襲で優れた治療法であると考えています。

自己血中細胞移植治療は、2005年6月に高度先進医療の認定を受け、健康保険法が改正した2006年10月からは先進医療（八十七末梢血幹細胞による血管再生治療）として、北榆会 札幌北榆病院、独立行政法人国立病院機構 千葉東病院、東京医科歯科大学医学部附属病院、国家公務員共済組合連合会 虎の門病院の4施設で実施されています。

2 研究協力の任意性と撤回の自由

この文書は、当院で実施している「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のランダム化比較試験」という臨床試験について説明したものです。担当医師からこの臨床試験の説明をお聞きになり、試験の内容を十分理解して頂いた上で、この臨床試験に参加されるかどうかをあなたの自由意思で決めてください。この臨床試験に参加してもよいと考えられた場合には、「同意書」にご署名いただきますようお願い致します。

たとえ参加されなくても今後の治療において、不利益になることはなく、この臨床試験以外の最善の治療を受けることができます。

さらに、この臨床試験への参加に同意した後でも、臨床試験が開始されてからでも、あなたが参加の辞退を希望されれば、いつでも自由に辞退することができます。辞退した場合でも、あなたにはこの臨床試験治療以外の最善の治療が行われますので、治療上の不利益を被ることはありません。

3 研究方法・研究協力事項

3.1 対象となる患者さん

以下 1)-5)の全てにあてはまる方が対象となります。

- 1) 検査で詰まった/狭くなった血管が見つかった、慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病患者さん
- 2) 医師により、この臨床試験で規定する病気の分類規準にあてはまる診断がなされた患者さん
- 3) 医師により、詰まった/狭くなった血管を手術できない、または手術しても回復が難しいと診断された患者さん
- 4) タバコを吸わない、または1ヶ月以上禁煙している患者さん
- 5) 同意取得時の年齢が20歳以上75歳以下で、ご本人から文書同意が得られた患者さん

ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象とはなりません。

- 1) 1ヶ月以内にあなたの病気が悪化している患者さん
- 2) 大切断が予定されている患者さん
- 3) 手術やこれに準じる治療から1ヶ月以上経過していない患者さん
- 4) 過去にこの臨床試験で使用するお薬や機器を用いた療法に対して重い過敏症、副作用があった患者さん
- 5) 重い心臓病、不整脈を有する患者さん
- 6) 頭や首の動脈血管が重度に狭くなっている患者さん
- 7) 心筋梗塞、脳梗塞、脳出血または一過性脳虚血発作を発症して6ヶ月経過していない患者さん
- 8) 過去に心臓病、脳梗塞または脳出血中を発症したことがあり、あなたの病気が非常に重症と

判断される，透析患者さん

- 9) 重い糖尿病網膜症を有する患者さん
- 10) がんと診断されている，または過去にがん完治と診断されてから無再発期間が3年以上経過していない患者さん
- 11) 血液検査の結果，白血球数，血小板数及び肝臓機能を示す検査値が規準を満たさない患者さん
- 12) 過去に間質性肺炎を発症したことがある，または現在発症している，もしくは間質性肺炎を起こす可能性のあるお薬を服用中の患者さん
- 13) 38 以上の発熱を伴う感染症に罹っている患者さん
- 14) 検査により脾臓の腫れが確認された患者さん
- 15) 慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病が原因ではない，歩行時のふらつき，足の痛み，皮膚潰瘍および壊疽を有する患者さん
- 16) 足に重い神経障害を有する患者さん
- 17) 重い精神障害を有する患者さん
- 18) 過去に甲状腺機能亢進症を発症したことがある，または現在発症している患者さん
- 19) 他の臨床試験に参加中の，または以前に参加した臨床試験の終了から6ヶ月以上経過していない患者さん
- 20) 妊婦，授乳婦，妊娠している可能性のある，または治療終了時まで妊娠を計画している女性患者さん，あるいはパートナーの妊娠を希望する男性患者さん

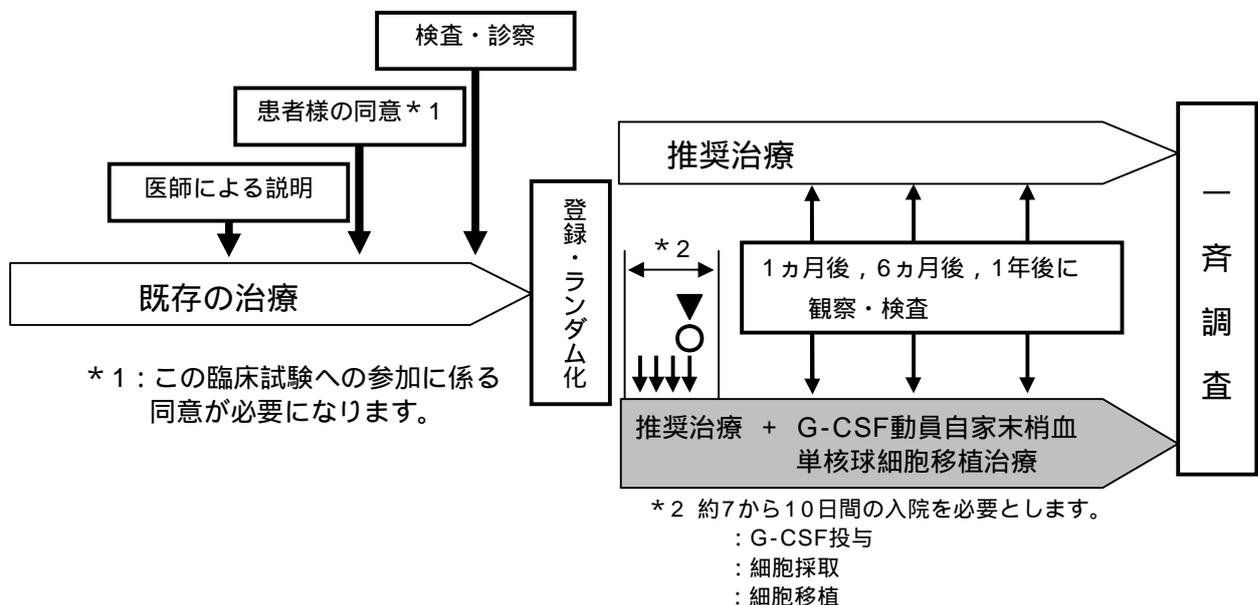
3.2 治療の方法

この臨床試験で計画された治療（以下『プロトコル治療』と呼びます）のうち，あなたが「推奨治療のみ」あるいは「推奨治療 + 自己血中細胞移植治療」のいずれの治療を受けるかは，あらかじめ定められたルールに従って，第三者が決定します。このような方法をランダム化と言います。ランダム化によりそれぞれの治療を受ける患者さんのグループの特徴が似たようになり，治療の違いによる効果や安全性を正確に評価できます。なお，ランダム化ではどちらのグループに入るかについては，患者さんの希望には添えません。この臨床試験ではそれぞれの治療をうける確率は2分の1です。

一般的に，ある治療の有効性と安全性を調べるには，別の治療と比較する必要があります。調べたい治療（以下，『試験治療』と呼びます）のみの臨床試験を行った場合，効果が認められたとしても，その効果が治療によるものなのかどうかを判別することができません。

そこでこの臨床試験では，「推奨治療 + 自己血中細胞移植治療」の効果や副作用を確認するために，「推奨治療のみ」と比較します。

通常，比較対照の治療として，その時点で最も優れていると考えられているお薬や治療が採用されます。この臨床試験では，日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従い，抗血小板薬やその他の危険因子に対するお薬などを使用します。



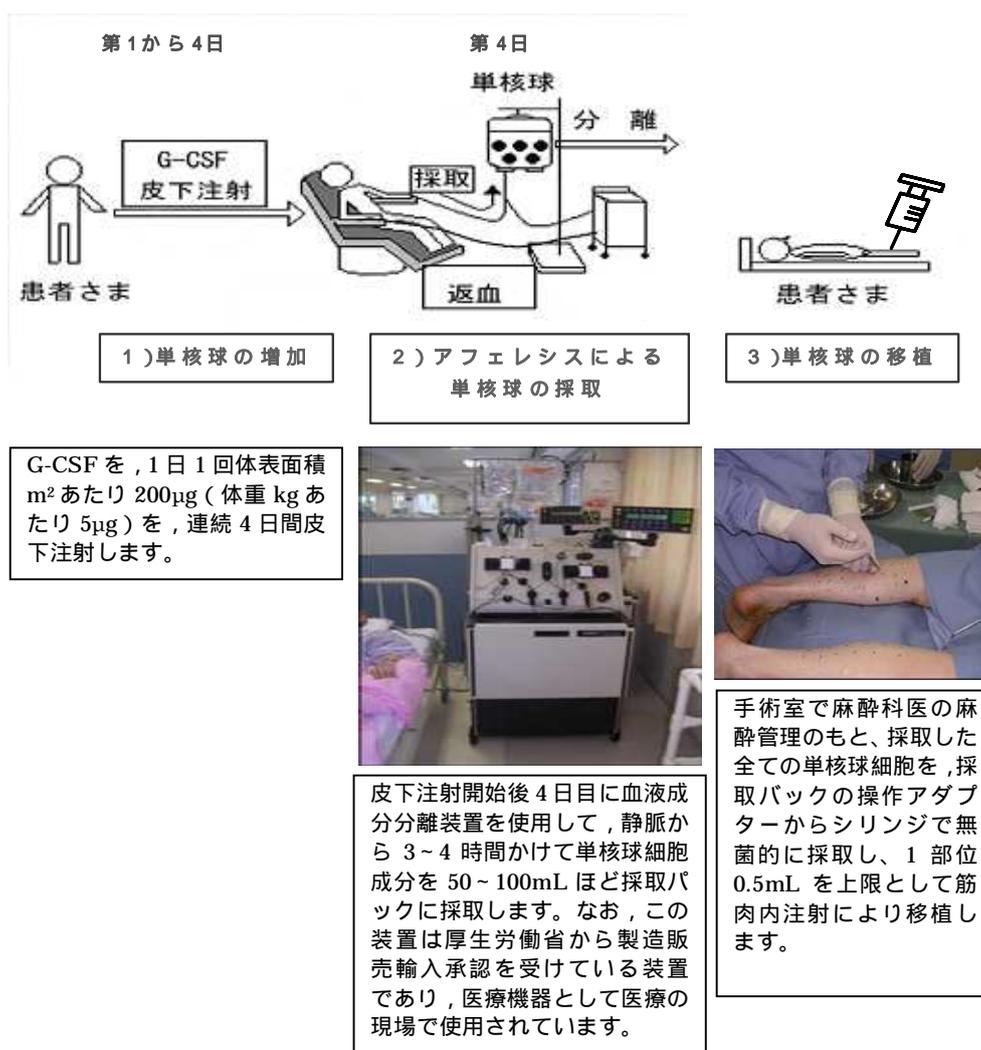
3.2.1 推奨治療

血流改善を目的として、抗血小板薬というお薬が頻繁に使用されます。また、危険因子として考えられている高血圧症，糖尿病，高脂血症，高尿酸血症を合併する場合には，これらに対する治療が行われます。なお，これらのお薬の使用法および使用量は，あなたの状態に合わせて，医師により判断されます。

3.2.2 推奨治療 + 自己血中細胞移植治療

上記の薬物治療に加え，あなたの血液中の単核球細胞という成分を病変部位に移植する治療を行います。両方の下肢に病変部位がある場合は両方の下肢に移植します。

移植のステップとして，1) 自己血液中の単核球細胞を増加させるステップ，2) 増加させた単核球細胞を採り出すステップ，3) 採り出した単核球細胞を病変部位へ移植するステップの，大きく3つのステップからなります。同意に関して，「細胞採取」，「細胞移植」に係る同意が必要になります。なお，この治療では，厚生労働省より承認を受けている薬剤および医療機器を使用します。



1) 自己血液中の単核球細胞を増加させるステップ

通常，単核球細胞は骨髄中に多く存在し，血液中にわずかしか存在していません。そこで，移植に必要な数の単核球細胞を血液中から得るため，骨髄中から単核球細胞を動員する効果がある顆粒球増殖因子 (G-CSF，販売名：グラン®) というお薬を使用します。このお薬を，1日1回体表面積 m^2 あたり $200\mu g$ (体重 kg あたり $5\mu g$) を，連続4日間皮下注射します。

2) 増加させた単核球細胞を採取するステップ

皮下注射開始後4あるいは5日目に血液成分分離装置を使用して，あなたの静脈から3～4時間かけて単核球細胞成分を $50\sim 100mL$ ほど採取します。なお，この装置は厚生労働省から製造販売輸入承認を受けている装置であり，医療機器として医療の現場で使用されています。

3) 採取した単核球細胞を病変部位へ移植するステップ

手術室で麻酔科医の麻酔管理のもと、採取した全ての単核球細胞を、1部位0.5mLを上限として、約70から150箇所筋肉内注射により移植します。

3.3 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、(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。

3.3.1 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ヵ月後，6ヵ月後，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。

3.3.2 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。

| 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 | <input type="checkbox"/> |
| 足の潰瘍・壊疽サイズ測定 | <input type="checkbox"/> |
| 医療用ウォーキング機器測定 | <input type="checkbox"/> |
| 手足の血圧測定 | <input type="checkbox"/> |
| 心電図 | <input type="checkbox"/> |
| 血液検査 | <input type="checkbox"/> |
| 脾臓検査 | <input type="checkbox"/> |

| | | | | | |
|------------------|--|--|--|--|--|
| 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、被験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。

3.4・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、使用のお薬や治療は制限されません。

4 研究協力者にもたらされる利益および不利益

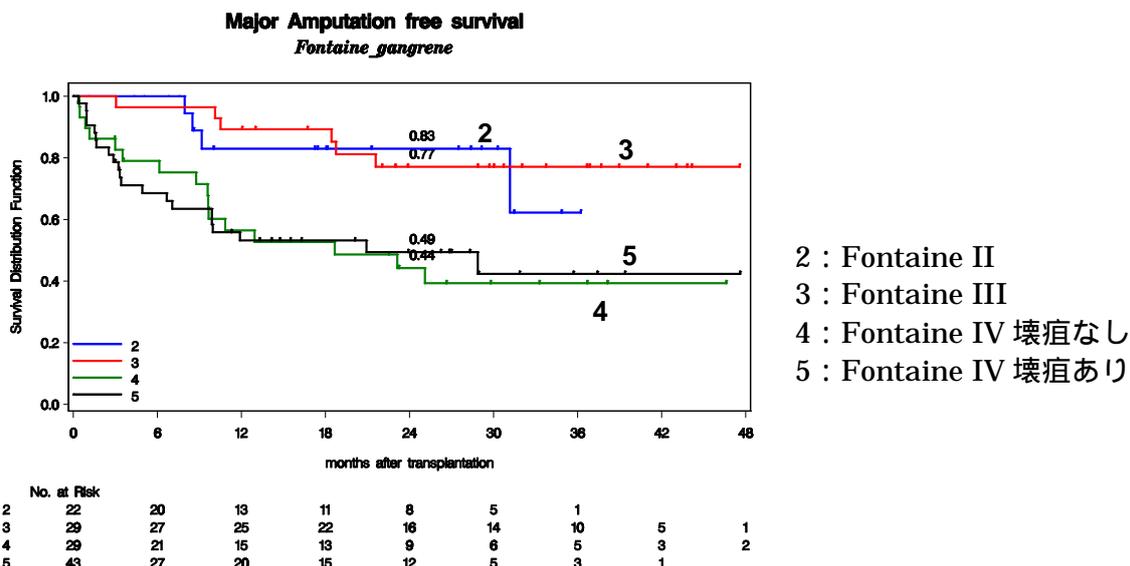
4.1 予想される効果

「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。

自己血中細胞移植治療は、この臨床試験と同じ対象の患者さんに実施した、末梢血管再生治療研究会のデータでは、重症度が低い Fontaine II・III の患者さんは約 8 割が 2 年以内の大切断を免れ、重症度が高い Fontaine IV の患者さんでも半数が 2 年以内の大切断を免れております。

Fontaine 分類 & 壊疽別下肢温生存期間 (大切断) N=123



4.2 予想される不利益

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は、保険医療の範囲で実施しますが、慢性閉塞性動脈硬化症・バジュー病の通常診療では必ずしも実施されない検査が含まれており、諸検査費用の自己負担分が発生いたします。

4.3 予想される副作用

4.3.1 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 |

4.3.2 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、健康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） 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。

5 個人情報の保護

この臨床試験では、慶應病院内で、個人情報は連結表に分離し、個人情報管理者が厳重に管理しております。慶應病院外には、あなたを特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は送信しません。

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。

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。

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。

6 研究計画書等の開示

この臨床試験を実施する前に、厚生労働大臣に研究計画を申請し、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する倫理指針に従い審査していただき承認をいただいております。また、この臨床試験の開始時に、医学雑誌編集者国際委員会（International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE）の勧告に基づいて、この臨床試験の登録を行っております。

7 協力者への結果の開示

この臨床試験の結果は、2012年頃に公表される予定です。個々の患者さんにお知らせすることはありませんが、担当医師に申し出ていただければお知らせいたします。

8 研究成果の公表

この臨床試験の結果は、2012年頃に公表される予定です。医学雑誌などに発表する場合も、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。個人が特定できないように配慮されます。

9 研究から生じる知的財産権の帰属

この臨床試験の結果により何らかの新たな知見が得られることがあります。その際に生じる特許、その他知的財産に関する権利（特許権）は、提供されたデータに対してではなく、研究者達が研究やその成果の応用を行うことによって生まれた新しいアイデアに対するものです。ですから、特許権の発生により経済的利益が生じても、あなたはその権利を主張できません。また、この臨床研究を助成している財団法人 地域医学研究基金もその権利を主張できません。この臨床試験の結果によって生じる特許、その他知的財産に関する権利は、この臨床試験に参加した医療機関または試験担当医師に帰属します。

10 研究終了後の試料取扱の方針

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。

また、慶應病院内の個人情報の連結表は、研究終了後10年間個人情報管理者が厳重に管理し、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。

11 費用負担に関する事項

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となります。

しかし、この臨床試験における試験治療期間にかかる費用、すなわち自己血中細胞移植治療に係る期間に生じた全費用は、財団法人地域医学研究基金から助成された研究費より支払われます。

さらに、推奨療法のみを受ける被験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、被験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被験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、この臨床試験の研究費より支払われます。

財団法人 地域医学研究基金は、1984年8月に設立され、医学・医療の研究者に数多くの助成金を交付しております。

財団法人 地域医学研究基金

〒321-0954 宇都宮市元今泉 2-1-3

TEL：028-635-6200、FAX：028-632-1166

この研究の研究責任者、及び研究代表者は、研究の遂行にあたって、特別な利益相反状態にはありません。

当院では、より優れた医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は、公的資金以外に企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。現代社会では医学研究の発展にとって、企業との連携は必要不可欠なものとなっており、国も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、臨床研究が企業の利益のためになされるのではないかと、研究についての説明が公正に行われないのではないかとといった疑問が生じることがあります。このような状態を「利益相反」 患者さんの利益と研究者や企業の利益が相反（衝突）している状態 と呼びます。患者さんの利益が最優先されるべきであることは当然のことですが、臨床研究においてはその判断がきわめて難しくなっています。そのような問題に対応して、ヘルシンキ宣言は、「臨床研究においては、被験予定者に対して、資金源や起こりうる利害の衝突（利益相反）について十分な説明がなされなければならない」と定めています。

12 問い合わせ先

この臨床試験について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師にご連絡ください。

研究担当責任者： 尾原 秀明

慶應義塾大学医学部 一般消化器外科 助教

住所 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 一般消化器外科 医局

電話 03(5363)3802

以上の説明文書を読み終えられて、この臨床研究に参加していただけるようであれば、同意書に署名または記名・捺印をお願い致します。ご参加は強制ではなく、あなたの自由意志です。

研究協力の同意書

慶應義塾大学
医学部長 殿

私は、「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」の研究について、____年__月__日、説明文書を用いて説明を受け、研究の目的と方法 私が協力して行う次の研究協力事項とその危険性について理解し、研究協力に同意します。

説明を受け理解した項目（ の中にご自分でレを付けて下さい。）

- 1 研究目的
- 2 研究協力の任意性と撤回の自由
- 3 研究方法・研究協力事項
 - 適格性確認のための諸検査を受けること
 - 割付結果に従った治療を受けること
 - 1・6・12ヶ月後のフォローアップ検査を受けること
 - 一斉調査に協力すること
 - 診療情報を研究者に提供すること
- 4 研究協力者にもたらされる利益および不利益
- 5 個人情報の保護
- 6 研究計画書等の開示
- 7 協力者への結果の開示
- 8 研究成果の公表
- 9 研究から生じる知的財産権の帰属
- 10 研究終了後の試料取扱の方針
- 11 費用負担に関する事項
- 12 問い合わせ先

同意日： 年 月 日

（署名または捺印） _____

住所 _____

電話 _____

研究実施責任者 尾原 秀明

説明者 氏名 _____

説明者 所属 _____

説明者 職位 _____

平成 22 年 4 月 21 日

財団法人住友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

財団法人住友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. 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
申請者：財団法人住友病院 院長 松澤佑次
申請日：平成 22 年 3 月 8 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

| | |
|--------------|---|
| 研究課題名 | 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 |
| 申請年月日 | 平成 22 年 3 月 8 日 |
| 実施施設及び研究責任者 | 実施施設：財団法人住友病院 研究責任者：阪口 勝彦 |
| 対象疾患 | 末梢動脈疾患 |
| ヒト幹細胞の種類 | G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞 |
| 実施期間及び対象症例数 | 厚生労働大臣の意見発出から 3 年間、144 例（推奨療法群 72 例，推奨療法＋細胞移植治療群 72 例） |
| 治療研究の概要 | G-CSF 皮下注射から 4 日目に自己末梢血を採取、アフエレスシスにより単核球を採取、末梢動脈疾患患肢に筋肉内注射し、末梢血管再生効果を見る。札幌北楡病院等を含む計 21 施設で多施設共同研究を予定。 |
| その他（外国での状況等） | Inaba ら、Asahara らは、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対して臨床研究を実施。一方、Kawamura ら（2005）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への移植を報告している。その他、Huang, Ishida（2005）、Hoshino（2007）による同様の臨床研究の報告がある。 |
| 新規性について | 本研究は用いる幹細胞、対象疾患としての新規性はないが、多施設臨床研究として実施され、推奨療法群あるいは 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に無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を評価するものであり、ランダム化比較試験としての新規性を認める。 |

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

1) 第1回審議

- ①開催日時： 平成22年4月2日（金）15:00～17:00
（第11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22年3月8日付けで財団法人住友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：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・バージャー病））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。

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、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

財団法人住友病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：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・バージャー病））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。