

ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

【概要・申請書・計画書】

○国立大学法人高知大学医学部

小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血による治療研究. P1

○鳥取大学医学部附属病院

自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討. P57

○東海大学医学部

細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究. P90

○財団法人先端医療振興財団 先端医療センター

急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髓単核球静脈内投与の臨床研究. . . . P127

○徳島赤十字病院

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. P159

○財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター

慢性重症下肢虚血患者に対する自家末梢血CD34陽性細胞移植による

下肢血管再生治療. P203

平成 23 年 8 月 26 日

国立大学法人高知大学医学部から申請のあった
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

国立大学法人高知大学医学部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. 小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血による治療研究

申請者：国立大学法人高知大学医学部 医学部長 脇口 宏

申請日：平成 22 年 2 月 26 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血による治療研究
申請年月日	平成22年2月26日
実施施設及び研究責任者	実施施設：国立大学法人高知大学医学部 研究責任者：杉浦 哲朗
対象疾患	小児脳性麻痺
ヒト幹細胞の種類	ヒトさい帯血幹細胞（自己）
実施期間及び対象症例数	登録期間は2010年9月1日より2014年8月31日 目標症例数は10症例
治療研究の概要	出産時に採取された自己さい帯血を治療に用いる。さい帯血から比重遠心法にて分離された単核球を、ステムセル社の細胞調製施設にて凍結保存する。保存された自己さい帯血幹細胞を脳性麻痺患児に投与し、安全性を評価するとともに、身体的機能障害及び発達障害の回復をはかる臨床研究。
その他（外国での状況等）	現在、自己さい帯血幹細胞を用いての小児脳性麻痺への治療は、米 Duke 大学の Dr. Kurtzberg 研究室で Open Study が実施されている。200 症例以上実施（2010 年 2 月）の経験があり、現在、二重盲検試験を米国 FDA に申請している。
新規性について	自己さい帯血幹細胞を脳性麻痺患者の治療に応用するという新規の臨床研究であり、米国の研究機関以外からの報告はない。

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2月26日付けで国立大学法人高知大学医学部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：脳性麻痺）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

- 臍帯血の採取が、脳性麻痺等の発症前であるなど、脳性小児麻痺が発症するか否かは出生時には必ずしも判定できないことから、このプロトコールで行うためには高知大学及びその関連施設で出生する全員の臍帯血を保存することになってしまう。そのようなことはステムセル研究所の保存のキャパシティから本当に可能か。
- ステムセル社の行為は業としての受託を行っているのではないか？費用の負担について細胞の検査等を有償としていますが、臨床研究の一環であり、細胞搬入や検査部分の費用も研究費負担とすべきである。

2) 第2回審議

- ①開催日時： 平成22年7月6日（火）15:00～17:00
（第12回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

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

- 発症頻度が低いいためすべての臍帯血保存症例を対象とするのではなく、脳性麻痺のハイリスク症例を対象とできないか。（第1回審議の返答を受けて）
- ステムセル研究所の業について十分な回答がされていない。採取、保存、

移植または投与のそれぞれの過程における費用負担を明確に示す必要がある。治療効果が明らかではない臨床研究の段階であり、被験者負担は望ましくない。従って、研究参加（採取）の段階からすべて研究費などで負担すべき。（第1回審議の返答を受けて）

3）第3回審議

①開催日時： 平成23年2月2日（水）15:00～17:30

（第14回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

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）

2. 品質・安全性について

○ 無菌室の清掃に関する手順書および衛生管理基準書を見る限りでは、本施設は製剤室としては適したものであるがCPCとはいえず、細胞を取り扱うための基準を満たすものではない。HESを使用する閉鎖系の分離方法ならば施設基準として安全性に問題はないと思われるが、Ficollを用いて開放系で分離するためには、適切なCPCで調製することで移植する臍帯血の安全性を担保すべき。

4）第4回審議

①開催日時： 平成23年5月20日（金）16:00～19:00

（第15回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

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）

0. 主な論点について

○ CPCが完備できないようですので、臍帯血の分離および凍結を臍帯血バンクで用いられているHES法に準拠したものにすべき。しかし、今回の再提出書類は日本臍帯血バンクネットワークのホームページで公開されている各基準書および技術指針を単にリントアウトしたものを添付しただけで、肝心の

どのような方法で分離するかと言う「標準作業手順書（SOP）」がまったくありません。（第3回審議の返答を受けて）

- 種々の基準書をはじめとする文書体系は、内容にやや齟齬が認められる。臍帯血のプロセッシングに習熟されることをつよく要望する。（第3回審議の返答を受けて）

5) 第5回審議

①開催日時： 平成23年7月26日（火）13:00～16:00

（第16回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

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、国立大学法人高知大学医学部からの返答が十分に尽くされているとして了承となり、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における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

（研究計画書）

- 「高知大学で産科的にハイリスク妊娠と診断される妊婦に対し、出生時に臍帯血を採取し、これを凍結保存して、出生後脳性麻痺と診断された児に解凍し自家投与する新しい臨床研究といたします。このため、出生後に脳性麻痺を発症する可能性が疑われる以下の症例を対象といたします。
 - ・ 33 週未満の低出生体重児となる可能性が高い症例
 - ・ 胎児機能不全が存在する症例
 - ・ その他、産科医が脳性麻痺を発症するリスクを強く疑う症例。」との返答を得た。
- 「本臨床研究は、高知大学のみが臨床研究機関となるため、ステムセル研究所との関連はございません。なお、本研究は高知大学の研究費と校費で負担し、被験者には負担がかりません。」との返答を得た。

（細胞品質関連書類）

- 「基準書・手順書を訂正・加筆しております」と返答あり、10カ所以上修正した。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

国立大学法人高知大学医学部からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：脳性麻痺）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。

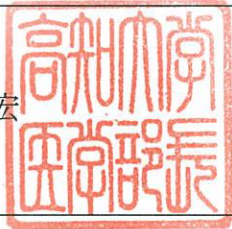
次回以降の科学技術部会に報告する。



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 22年 2月 26日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒783-8505 南国市岡豊町小蓮
	名称	国立大学法人高知大学医学部
	研究機関の長 役職名・氏名	医学部長・脇口 宏 

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
小児脳性麻痺に対する自己臍帯血 幹細胞輸血による治療研究	高知大学医学部病態情報診断学講座・ 教授・杉浦 哲朗

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

臨床研究の名称	小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血による治療研究	
研究機関		
名称	国立大学法人 高知大学医学部	
所在地	〒783-8505 高知県南国市岡豊町小連	
電話番号	(代表)088-866-5811	
FAX番号		
研究機関の長		
役職	国立大学法人 高知大学医学部長	
氏名	脇口 宏 印	
研究責任者		
所属	国立大学法人 高知大学医学部病態情報診断学講座	
役職	教授	
氏名	杉浦 哲朗 印	
連絡先 Tel/Fax	Tel: 088-880-2468 /Fax: 088-880-2462	
E-mail	sugiurat@kochi-u.ac.jp	
最終学歴	関西医科大学大学院(博士課程)終了・医学博士取得	
専攻科目	循環器病学(非観血的検査法)・臨床検査医学	
その他の研究者	別紙1参照	
臍帯血採取機関		
名称	国立大学法人 高知大学医学部	
所在地	〒783-8505 高知県南国市岡豊町小連	
電話番号	(代表)088-866-5811	
FAX番号		
研究機関の長		
役職	国立大学法人 高知大学医学部長	
氏名	脇口 宏 印	

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

研究責任者	
所属	国立大学法人 高知大学医学部病態情報診断学講座
役職	教授
氏名	杉浦 哲朗 印
連絡先 Tel/Fax	Tel: 088-880-2468 /Fax: 088-880-2462
E-mail	sugiurat@kochi-u.ac.jp
最終学歴	関西医科大学大学院(博士課程)終了・医学博士取得
専攻科目	循環器病学(非観血的検査法)・臨床検査医学
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	
所在地	
電話番号	
FAX番号	
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	
氏名	
臨床研究の目的・意義	①目的 小児脳性麻痺に対して、自己臍帯血幹細胞輸血を行い、出生時に損傷した側脳室周囲の神経細胞を賦活化し、脳性麻痺児の身体・知的障害の改善を図り、発達を促すことを目的とする。 主要評価項目は有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度及び発現期間、副次評価項目は一般神経学的診察と理学療法士による、摂食・嚥下・言語障害の評価及び頭部MRI・脳波等の臨床検査を実施する。 ②背景と根拠 小児脳障害は一旦発症すると、生涯にわたり身体・精神の機能およびQOL(生活の質)を著しく損なう難治性の疾患である。しかし、脳傷害に対する根本的な療法はなく、リハビリテーション等の対症療法を行っているのが現状である。 近年、アメリカデューク大学のJ.Kurtzberg教授を中心としたチームはまず初

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

めに先天性の代謝疾患の治療に臍帯血を利用することを試みた。この試みの代表的なものはハーラー症候群50症例、クラッペ病36症例など160症例1)2)3)4)5)に及ぶ。これらの重篤な脳神経障害を伴う疾患の治療経験とその結果が良好であったことから脳性麻痺、新生児低酸素虚血性脳症や、さらには先天性の水頭症そして急性脳障害(水没、外傷)等、難治性脳障害児に対して自己臍帯血による細胞治療の臨床研究を可能にした。

現在、デューク大学で脳性麻痺等、難治性脳障害児に関する臍帯血幹細胞治療による臨床研究のオープンスタディが2005年から開始され、2010年2月で200症例が実施されている。2009年1月17日のステムセル研究所主催の日本でのJ.Kurtzberg教授招待講演(順天堂大学医学部講堂)では、脳性麻痺の治療効果について細胞投与1年後の正式な診察評価で8例中6例に改善効果があったと発表(論文は未発表)し、有害事象は見られなかったと報告された。

同様の臨床例では、脳性麻痺児に対して自己臍帯血幹細胞輸血を行った2症例(台湾Chang Gung Childrens病院)、脳性麻痺児に非自己(アロ)臍帯血を投与することにより、8例中6例(75%)に症状の改善を認めた(メキシコのRamirezらのグループ)という報告もある6)。

アメリカの臨床研究実施及び準備状況としては、テキサス大学では外傷性脳損傷児へ自己臍帯血を使用した治療を開始、ジョージア医科大学 7)で脳性麻痺児への自己臍帯血を使用した臨床研究がFDAの認可のもとに開始、アリゾナ大学、カリフォルニア大学サンディエゴ校も同様の臨床研究の準備を進めている。

現在、アメリカを中心に自己臍帯血治療が盛んに行われつつあるが、本邦においては脳神経系再生の治療に自己臍帯血を使用したという報告はなく、札幌医科大学と国立循環器病センターで脳梗塞患者に対して自己骨髄系幹細胞の静脈投与を用いた臨床治験が開始されている。

アメリカで自己臍帯血治療が盛んに行われつつある背景には、臍帯血の民間バンクへの保管率が日本は0.3%であるのに対して、アメリカは4.5%であり、患者が自己臍帯血を保有する確率も高いことがあげられる。

そのため、日本においては、必然的に自己骨髄系幹細胞あるいは末梢血幹細胞が治療に使用されることとなる。しかしながら、骨髄の採取、

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

末梢血幹細胞採取のためのG-CSFの投与には15歳以上という年齢制限があることから、15歳以下の小児脳性麻痺への自己骨髄系あるいは末梢血幹細胞による治療は、可能性としてほとんどないと考えられ、自己臍帯血の保管は治療の選択肢を広げるという意味からも、今後の進展が期待される。

さて、臍帯血幹細胞と骨髄系幹細胞の治療効果についてであるが、虚血性あるいは外傷性脳損傷ラットに投与すると、どちらも同様に行動学的な改善効果があることが複数の施設で報告されている 8) 9) 10) 11) 12) 13)。

これらの報告によると、主として臍帯血幹細胞の体内での作用機序は、虚血による脳神経障害を受けた場合に、障害部位からは α 、 β ケモカインが分泌される14)。この時に、臍帯血幹細胞を静脈内投与すると、脳血液関門を通過し、損傷部位へ遊走する。次に臍帯血幹細胞由来のCD34陽性細胞が血管新生因子(VEGF: 血管内皮増殖因子, HGF: 肝細胞増殖因子, IGF: インシュリン様増殖因子等)を分泌するとともに、血管内皮細胞に分化・増殖し、新しく血管を形成する15)。

次に、新生した血管を通じて、障害部位の周囲の損傷した神経細胞へ酸素、栄養素を補給し修復が行われる。同時に、臍帯血中の神経前駆細胞、グリア前駆細胞が分化し、神経の再生修復が障害部位でおこなわれる。さらに、自己の神経幹細胞が刺激を受け、神経細胞に分化し、再生修復されると考えられている。脳梗塞の臨床研究は成人の脳卒中後遺症が対象として始まったが、その幹細胞投与の脳内作用機序ならびに脳の可塑性と発達の臨界期(敏感期)を考慮すると、小児脳性麻痺疾患に対して臍帯血幹細胞輸血を施行することは、成人と同等かそれ以上の効果が期待できる治療法であると予測できる。

本研究で前臨床試験を実施するにあたって、適切な脳性麻痺モデル動物を選択するため、脳性麻痺の原因を調査した。

脳性麻痺は、重篤な仮死で生まれた場合以外は未熟児・多胎児に発生頻度が多いことは疫学的に判明しているが、その原因は不明なのが現状である。

しかしながら、近年、アメリカ心臓協会・アメリカ脳卒中協会より、その原因は

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

多くのケースは出産前後の脳卒中が原因かもしれないと発表している。
また、アメリカ国立神経・脳卒中研究所では、周産期の胎児・新生児は
1/300～1/5000が脳卒中に侵され、そのうちの30%が脳性麻痺になると
推定されると発表している。

脳卒中による虚血が主な原因の一つとなっていることが明らかになって
きていることより、我々は脳性麻痺疾患に対して自己臍帯血幹細胞
輸血の安全性・有効性を確立するためにヒト臍帯血幹細胞に寛容な
免疫反応をもつNOD.CB17-Prkdc scid/J (NOD-scidマウス)の脳虚血
モデルを作成し、実験を行った。

細胞治療を目的として、治療に使用する当該細胞の開発にあたって、
最も重要な点は使用する臍帯血には主要組織適合性抗原(MHC)分子が
投与細胞表面に発現している為に投与細胞とレシピエントとが異なると当然、
免疫反応が惹起される事である。この点に於いても開発中の治療方法では
患者と投与細胞との MHCの完全一致の確認を必要としている所以である。
本件に在っては、自己の臍帯血のみを当該細胞として使用する事で、この
問題の解決をはかる事を特色としている。

さて、ヒト臍帯血細胞の安全性と有効性との証明に異種動物細胞で
証明可能かと言う問題がある。即ち、サルモデル実験にサルの臍帯血
細胞を使用して、当該ヒト臍帯血細胞の安全性と有効性を証明または、
推論可能かと言う問題である。サルやイヌやマウスの臍帯血がヒト臍帯血
と等価であるとは断言できる保証はない。

かかる理由から、われわれの考察の結果は、治療目的で使用する
細胞を異種に変更する事は好ましくないと判断した。こうした条件下での
前臨床研究のデザインにおいて、考慮した点を以下に箇条書きする。

- ①免疫学上の問題点：細胞治療の場合には、当然の事であるが生細胞
を投与する。この時、宿主の免疫系が強く関与する事が想定される。
- ② ことに細胞性免疫の関与が問題となると考察される。
- ③理想的にはT-細胞系、B-細胞系さらにはNK-細胞系も抑制されている
系統化された動物の使用が理想である。
- ④脳神経系の機能障害とその機能快復を客観的に評価可能な実験系
の確立している必要がある。

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

⑤有効性の評価に於いては、客観性の保証の為に系統化された実験動物群を使用することが望ましい。

⑥造血幹細胞での骨髓機能の再生医療の試験にはNOGマウスは、必須の実験系である事は明らかである。しかし、神経及び血管新生系の再生医療の試験にはNOD/scidマウスでも試験可能であると文献的に報告されている (16) (17) (18) (19)。

以上の諸点を考察して、NOD/scidマウスを使用することとした。

他の実験可能な諸動物、イヌ、ミニブタ、サル類で目的に適合した、免疫不全または、免疫抑制状態にある動物の存在を探索し、その入手を試みたが、現時点でこのような動物の存在を見いだすことは出来なかった。

またマウス、イヌ、サルの臍帯血の入手は困難であり、殊にサルの場合には社会的な理由から妊娠サルや新生児サル及び幼若個体を用いての試験はわが国では極めて困難である。

更に、大動物を用いての安全性の検討にたとえば、サルの臍帯血をサルに投与する試験で、ヒトの臍帯血の安全性を証明する事は不可能である。

また、免疫系の正常なサルにヒト細胞を投与投与した場合にはNK細胞等により短期間に排除される事が想定されるので、安全性の試験は成立しない。

上記の理由から大動物での安全性試験を割愛する事とした。

実験的に脳虚血に伴う脳障害を付与したNOD-scidマウスに、ヒト臍帯血幹細胞を尾静脈から投与した群では実験第1日目で顕著な脳血流量阻害を確認し、第34日には顕著な改善を見た。更に神経学的異常行動の正常化、自発運動量の改善傾向、記憶学習能力の上昇、大脳実質の修復を確認することができた。

安全性に関しては臍帯血投与マウスの解剖時の所見として肺・肝・腎・脾臓の肉眼的異常は認められなかった。

大脳全域ことに脳皮質、白質、灰白質部、海馬、上衣細胞部等総てに於いて顕著な変化は認められず、異所性増殖を呈している組織所見は全く観察されなかった。以上前臨床試験に於いてヒト臍帯血幹細胞は極めて安全であると結論した。

更に、臍帯血の他の適応症例とし、先天性の奇形児への手術の際や術後には、自己の臍帯血全血輸血は一般的に行われている。

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

さらに悪性腫瘍の治療目的では同種(アロ)臍帯血移植は広く全世界的に標準治療として確立し、骨髄移植を凌駕しつつ有る状況であるが同種臍帯血移植の場合には細胞性免疫機構が発動し時として重篤な有害事象(アナフィラキシー、遅延型アレルギー、GVHD等)を伴う場合も予想される。

また、一方自己臍帯血移植の場合には重篤な免疫反応の発症を診た事例は一例も報告されていない。自己臍帯血のステムセル分画を投与する治療方法は、その安全性に関して十分な配慮と手技の下で実施されれば、安全な医療行為である。

以上より、マウス実験結果から、投与の安全性及び神経学的、機能的な改善が見られたこと、さらに自己臍帯血幹細胞分画を投与する場合は、実施状況と安全性が証明されていることから、脳障害児への自己臍帯血幹細胞の投与は妥当な医療行為であると判断した。

本研究では、脳性麻痺に伴う身体的麻痺・感覚発達遅滞の快復の新たな治療法として、脳性麻痺児に対して、自己臍帯血幹細胞を輸血する再生医療を実施し、その安全性を評価し、副次的に有効性の評価、実施可能性を評価することを目的とした。

③意義

本研究の意義は小児脳性麻痺患者を対象とした自己臍帯血幹細胞移植の安全性を明らかにし、主症状である手足の麻痺や知的障害の改善をはかる新たな再生医療の確立の礎を築くことにある。

この治療法により、小児脳性麻痺患者の長期的な生活の質の向上および早期の社会復帰の実現に大きく寄与することが期待される。

臨床研究の対象疾患

名称	小児脳性麻痺
選定理由	小児脳障害(脳性麻痺、水頭症、低酸素虚血脳症、外傷性脳損傷等)は一旦発症すると生涯に渡り身体・精神の機能およびQOL(生活の質)を著しく損なう難治性の疾患である。しかし、脳障害に対する根本的な治療法はなく、リハビリテーション等の対症療法を行っているのが現状である。 特に小児脳性麻痺は小児脳障害の中でも発症頻度が高く、かつ、

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

		原因が早産による未熟性に基づく脳障害であることが多く、重症度の高い患者のQOLの改善が困難であるということより、これを対象とした。
被験者等の選定基準		1. 妊婦の選択基準 出生後、脳性麻痺を発症する可能性が疑われる以下の症例 1) 33週未満の低出生体重児となる可能性が高い症例 2) 胎児機能不全が存在する症例 3) その他、産科医が、児に脳性麻痺を発症する可能性を強く疑う症例 4) 文書によるインフォームドコンセントが得られている者 2. 治療を行う児の選択基準 1) 小児の身体障害の診療等を専門分野とする医師、または日本小児神経学会の定める小児神経専門医の認定を受けた医師により、脳性麻痺と診断された者 2) 自己臍帯血が使用に適する条件で保管されている者 3) 心、肺、肝、腎、血液など実質臓器に著しい障害が無い者 4) 3ヶ月以上生存可能と判断される患者 除外基準 1) 脳奇形の児 2) 染色体異常を有する児 3) 遺伝子異常を有する児 4) 先天性代謝異常の児 5) 先天異常の児 6) 重篤な感染症を有する児 7) 他の試験薬を投与中の者 8) その他、試験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した者
臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	ヒト臍帯血幹細胞
	由来	自己 生体由来
	採取、調製、移植又は 投与の方法	1) 臍帯血の採取方法 さい帯を十分にアルコール綿で拭き、臍帯血バック(CPD添加)にて採血する。

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

2) 臍帯血幹細胞の濃縮

- ①赤血球沈降剤HES40を臍帯血に1/5容にて添加後、軽遠心し赤血球を沈降
- ②遠心後、採血バッグと分離バッグ(CBP-20D:ニプロ社)を接続し上清の造血幹細胞を含む富白血球画分を分離バッグに回収。さらに遠心し、白血球画分を沈降させる。
- ③上清の血漿を排出し、最終容量を調節する。

3) 臍帯血幹細胞の凍結保存

① 凍結保護液の添加

濃縮した臍帯血に凍害保護液を緩速添加する。

凍害保護液はDMSO(クライオサーブNDM-70:ニプロ)とデキストランの混合液を使用。

凍害保護液添加後、臍帯血を凍結バッグ(フロースバッグF-025A:ニプロ)に充填。

② 凍結保存

臍帯血を凍結バッグに充填後、バッグをシールし、専用ケースに収納する。

専用ケースをプログラムフリーザーで凍結し、液体窒素タンク内にて液層保管する。

4) 臍帯血幹細胞の解凍

- ①凍結バッグを液体窒素の気層中に移動させ、5～10分静置する。
- ②凍結バッグに衝撃を与えないようにして37℃の温浴中にて急速解凍する。
- ③専用バッグを用いて血液を取り出し、凍害保護液除去を行う。

4) 保管臍帯血幹細胞の移植前検査

- ①保管臍帯血細胞が無菌であることを確認する。
- ②凍結保管してある試験用サンプルを用いて細胞と細胞ドナーの末梢血についてHLAを検査し、一致することを確認する。
- ③感染症試験(HBs抗原, HCV, HIV, HTLV-1, CMV, 梅毒)を行い、陰性であることを確認する。

5) 臍帯血投与前検査

自己臍帯血投与予定の3日前から、以下の検査を実施する。

患者の身体検査, 血液検査, 診察, 理学療法士による摂食, 嚥下,

言語障害の評価を行う。画像診断として脳波, 頭部MRI, SPECT,

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

	FDG-PETを行う。 6) 臍帯血投与前処置 患者の診察, 点滴投与の静脈ルートの確保. 前処置薬の投与: 解熱鎮痛薬 (アセトアミノフェン10mg/kg) ステロイド剤 (メチルプレドニゾロン0.5mg/kg), 鎮静剤 (ジフェニールフェイドラミン 10mg/kg). (患者の状況に応じて, 投与量を増減又は投薬しないこともある.) 7) 臍帯血幹細胞液の輸血 調製した細胞液を点滴静注する. 終了間際に細胞バックを滅菌生理食塩水 15mlで共洗いし, 共洗い液も含めて約15分間で点滴静注する. 生理食塩水の投与100mlを約1時間で点滴静注する. 細胞投与生理食塩水の点滴静注時は以下をモニタリングする. 心拍数, 心電図, 血圧. 臍帯血投与後の検査, 患者の診察.
調製(加工)行程	無
非自己由来材料使用	無 動物種()
複数機関での実施	無
他の医療機関への授与・販売	無
安全性についての評価	有害事象の有無, 種類, 重症度, 安全度, 発現頻度及び発現期間を評価する. (詳細は「臨床研究の実施計画」の「8. 有害事象の定義および評価」「9. 主要エンドポイント」を参照.
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	研究責任者らはヒト臍帯血中に存在する多能性の幹細胞に着目し, この細胞の臨床応用の可能性を検討してきた. この分野で先駆的な臨床研究を進めているアメリカデューク大学のJ. Kurtzberg博士の協力によりその詳細の提示を受けた. その上で, 前臨床研究を以下の様にデザインした. その要点は1) 実験動物に投与する細胞は当該臨床研究と全く同等な条件で分離保管し, 調整した「ヒト臍帯血細胞」とすること. 2) 宿主動物は免疫抑制状態にある事, 即ちT-細胞系, B-細胞系さらにNK活性も抑制状態にある事が望ましい. 3) 当該臨床研究の性格から, 脳神経系の機能快復

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

の有無を最も重要な評価項目とした。4) 安全性の確認として、実験最終日に免疫組織学的染色を含む病理組織学的解析を試みた。

前臨床試験のより客観性の保証から外部機関に委託する事とした。

実際のNOD/scid マウス を使用しての実験結果は極めて良好であった。

(2. 細胞品質関連書類 3. 1 非臨床試験成績参照)

即ち、安全性の検討の目的での体重測定、観測最終日に全例の剖検を

施行した結果、マクロ病理では全く異常は認められなかった。更に総ての

実験群のマウスの脳を摘出し免疫組織染色を含む病理組織学的解析を

試みた。その結果ヒト臍帯血細胞投与群に有っても、実験最終日(34日)

にはヒト細胞の存在を示唆する所見は無く、さらに投与細胞が異所性に

増殖を来している等の異常所見は脳神経系全域に於いて、全く観察

されなかった。殊に当該マウスは免疫学的には外来細胞を除去する能力

の極めて低い環境下である事から、ヒト臍帯血は安全であると結論された。

有効性に関しては、神経学的評価試験(NDS)さらにモリス水迷路試験等の

結果ヒト臍帯血細胞投与群は対照(PBS投与)群と比較して顕著な脳血流量

の回復、神経学的異常行動の正常化、自発運動量の増加、記憶学習能力の

増強等の脳神経機能の明確な改善傾向を観察した。

さらにわれわれは、予備実験に於いて、投与細胞が脳血液関門を通過して、

損傷局所に集積し血管新生を促進している事を確認している。

新生した血管を通じて、傷害部位の周囲の神経細胞への酸素や栄養素

が供給され修復過程が促進する。さらに投与細胞からのホルモンや各種

サイトカインの分泌により神経幹細胞が刺激を受け神経細胞への分化が

促進され修復起点が活性化されると考える事は極めて蓋然性の高い作業

仮説である。

新生児脳卒中後遺症による小児脳性麻痺に対して、自己臍帯血

幹細胞輸血を施行する事は、成人と同等かそれ以上の効果が期待出来る

治療法であると推測できる。実際に、小児脳傷害に対して、自己臍帯血

幹細胞輸血後、改善例や著効例が報告され始めている状況にある。6)、16)

上記の前臨床試験の結果、さらにアメリカでの臨床研究の状況から、本邦

においても、小児脳性麻痺に対する自己臍帯血移植治療による改善効果が

期待されることから、臨床研究の実施は可能と考えた。

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

研究の概要は以下の通りである(シェーマを参照)。

1.1. 目的

- 1) 自己臍帯血幹細胞の輸血による再生療法の安全性, 効果及び実施可能性の評価
- 2) 主要評価項目: 有害事象の有無・種類, 重症度, 安全性
- 3) 副次評価項目: 脳神経の修復と再生による知能・運動機能的な改善
(「9. 主要エンドポイント」参照)。

1.2. 対象

1. 妊婦の選択基準

出生後、脳性麻痺を発症する可能性が疑われる以下の症例

- 1) 33週未満の低出生体重児となる可能性が高い症例
- 2) 胎児機能不全が存在する症例
- 3) その他、産科医が、児に脳性麻痺を発症する可能性を強く疑う症例
- 4) 文書によるインフォームドコンセントが得られている者

2. 治療を行う児の選択基準

- 1) 小児の身体障害の診療等を専門分野とする医師, または日本小児神経学会の定める小児神経専門医の認定を受けた医師により, 脳性麻痺と診断された者
- 2) 自己臍帯血が使用に適する条件で保管されている者
- 3) 文書によるインフォームドコンセントが得られている者
- 4) 心, 肺, 肝, 腎, 血液など実質臓器に著しい障害が無い者
- 5) 3ヶ月以上生存可能と判断される患者

1.3. 治療

本治療は, 出生時に採取し凍結保存された本人の臍帯血を, 融解して経静脈的に投与する。(臍帯血の保存および投与方法に関しては臨床研究に用いるヒト幹細胞「臍帯血幹細胞の分離と輸血プロトコル」を参照)。

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

1.4. 目標症例数と研究期間

- 1) 目標症例数: 脳性麻痺児10症例
- 2) 登録期間: 2011年9月1日より2017年8月31日
- 3) フォローアップ期間: 最終登録終了後24ヶ月間または研究の中止まで
- 4) 研究期間: 登録開始から最終登録終了または研究の中止まで

1.5. デザインの概要

- 1) 試験の相: Phase 1
- 2) デザインの型: 単群
- 3) 対照: 無
- 4) 隠蔽化: 無

2. 本研究で用いる基準及び定義

2.1. 定義・概念および診断基準

脳性麻痺 [定義・概念] 1861年, Littleは脳性麻痺(以下C.P.)を難産早産仮死に関連付けて報告した. 文献上初めてcerebral palsyという語を用いたのはOsler(1889年)である. 定義は「受胎から新生児(生後4週以内)までの間に生じた脳の非進行性病変に基づく, 永続的な, しかし変化する運動および姿勢の異常である. その症状は満2歳までに発現する. 進行性疾患や一過性運動障害または将来正常化するであろうと思われる運動発達遅延は除外する。」である(厚生省脳性麻痺研究班1968年). したがって, 原因症状の異なる疾患群に与えられた病名である. また, 脳性障害は運動障害のみにとどまらない. そのため発達障害という考え方を軸に, 運動障害を主症状とする一群をC.P.と考える方向に向かっている. C.P.の頻度は新生児医療の進歩に伴い近年では出生1000対2前後に減少した. しかし, C.P.の原因は最近では胎児期, 新生児期の脳卒中と言われている. 仮死の重症な場合も一因とされている. また, 早期発見早期療育により中等症のものの軽症化が進み, 逆に重複障害をもつ重症児は十分な療育効果が期待できず, 両極に分かれていく傾向にある.

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

[症状] 初発症状は中～重症例では、生後まもなくから体が硬すぎるとか柔らかすぎる、手足の動きが少なくいつも同じ姿勢をとっている、哺乳力が弱い、非常に驚きやすく泣いてばかりいる、反応が鈍いなどである。

4～5ヶ月を過ぎると頸定の遅れなどの運動遅滞や、四肢の片方で動きが鈍く簡単な動作ができないなどで気づかれる。軽症例では、動きのぎこちなさ、始歩の遅れなどで1歳後半に初めて気づかされる。また、口腔や舌など口腔周辺にも運動障害があるため、摂食動作が不器用で流涎が多く、始語も遅れることが多い。

同時にいろいろな合併症をもつ場合がある。第一は知的発達または認知面の遅れで1/2位に合併する。癲癇も1/3に合併する。斜視や難聴(核黄疸で多い)は少ないが、発達や社会的自立をはかる上で左右する因子となる²⁰⁾。

[分類] 産科医療補償制度の「診断基準」のガイドラインに沿って小児の身体障害の診療等を専門分野とする医師、または日本小児神経学会の定める小児神経専門医の認定を受けた医師が診断し、脳性麻痺の分類を決定する²¹⁾。

1. 痙直型, 2. アトーゼ型, 3. 失調型, 4. 低緊張型, 5. 混合型,
6. その他.

[診断基準]

1) 重度脳性麻痺の場合

① 産科医療補償制度補償請求用専用診断書の項目にしたがって診断し、分類及び重度の評価を実施。

② 身体障害者程度等級表の肢体不自由(乳幼児以前の非進行性の脳病変による運動機能障害)の1～2級に相当する症状。

2) 軽・中度脳性麻痺の場合

① 産科医療補償制度補償請求用専用診断書の項目にしたがって診断し、分類及び軽・中度の評価を実施。

② 身体障害者程度等級表の肢体不自由(乳幼児以前の非進行性の脳病変による運動機能障害)の3～7級に相当する症状。

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

[治療] 生後6ヶ月から2歳までの小児には臍帯血幹細胞投与後も、運動障害の治療は投与前よりリハビリテーションを続けている患者はそのまま継続する。リハビリテーションを行っていない患者は病状に適したリハビリテーションを専門医の指導のもとに実施する。

言語障害や視知覚などの認知の問題、聴力障害などを伴う患者には神経心理あるいは言語病理学的アプローチよりのリハビリテーションは運動障害と同様、細胞投与後も継続あるいは新規に開始する。

[評価] 小児の発達評価は運動機能や言語・知覚・認知・情緒・社会性など、小児の有する諸機能がどのような発達過程にあるかを下記の新版K式による神経学的発達評価基準に従い観察し軽・中・重度の脳性麻痺と診断された患者は 7.観察・検査・評価項目及びスケジュールに従い、細胞投与前及び投与後の定期的検査で効果を判定する。

新版K式による神経学的発達評価基準

総合IQ 60以下 重度

60～70未満 中等度

70～80未満 軽度

80以上 正常

また、発達経過の獲得月齢(マイルストーン)を評価する。対照群は高知大学における妊娠33週未満出生の脳性麻痺児の過去の獲得月齢のデータとし、これとの比較で細胞投与による治療効果判定を実施する。

3. 本研究で用いるヒト幹細胞に関する情報

「CPC関連書類」参照

4. 適格基準

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書「被験者等の選定基準」参照。

5. 登録

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

5.1. 登録の手順

1) 同意の取得

研究責任医師または研究分担医師は、同意説明文書を提供し十分な説明を行った後、本研究への参加候補となる患者から本研究への参加の同意を文章で取得する（別紙「インフォームド・コンセントに関する手続き」参照）。

2) 被験者名簿の作成

研究責任医師、研究分担医師は、研究参加に同意を得た患者に対して、被験者識別コードを付与し、「被験者名簿」（別紙8参照）に記載する。
研究責任医師は被験者名簿を実施医療機関内で保管する。

3) スクリーニング検査の実施

研究責任医師または研究分担医師は、研究参加に同意を得た患者に対して、「7. 観察・検査・評価項目及びスケジュール」に従ってスクリーニングを実施する。

4) 症例登録票の作成

研究責任医師または研究分担医師は、患者背景及びスクリーニング結果に基づいて、「4. 適格基準」で規定する登録時の選択基準のすべての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも該当しないことを確認し、「症例登録票」（別紙8参照）に必要事項をすべて記載する。

5) 症例登録票の送付

研究責任医師または研究分担医師は、「症例登録票」を複写して診療録とともに保管し、データセンターにその原本を送付する。

6) 適格性の判定

データセンターに送付されてきた「症例登録票」の記載内容に基づいて適格性を確認する。データセンターはこの記入済み「症例登録票」を保管しておく。

7) 被験者の登録

データセンターは、適格と判断した場合には、適格と判定された被験者に「登録番号」を付与し、登録番号を記載した「症例登録確認書」を研究責任医師に送付する。この「症例登録確認書」を送付した時点で、適格と判定した患者を被験者として「登録」したものとする。不適格と判定した場合には「症例登録における不適格連絡書」を研究責任者に送付する。

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

8) プロトコル治療の開始

研究責任医師または研究分担医師は、送付されてきた「症例登録確認書」に登録完了の旨が記載されていることを確認して、登録後の必要な検査及びプロトコル治療を開始する。

研究責任医師、研究分担医師は、「症例登録確認書」又は「症例登録における不適格連絡書」を保管し、「症例登録確認書」に記載された登録番号を被験者名簿に記載する。

データセンター

事務局 高知大学医学部附属病院輸血部

所在地: 高知県南国市岡豊町小蓮

連絡先: 088-866-5811

センター長 輸血部 今村潤 **副部長**

6. 治療計画

6.1. プロトコル治療の定義

本研究におけるプロトコル治療とは、臨床研究に用いるヒト幹細胞「臍帯血幹細胞の分離と輸血プロトコル」の完遂とする。

6.2. プロトコル治療の定義の根拠

自己臍帯血幹細胞の経静脈投与そのものをプロトコル治療と定義することもできるが、その投与に必要なさいたい血幹細胞を被験者の出生時に採取することを考えると、その採取開始から治療行為の一環としての被験者への介入が開始されているとも考えることができる。それ故、本研究ではプロトコル治療を上述のように定義した。実際に、この定義に基づくプロトコル治療が脳性麻痺児の標準的治療法として確立し、脳性麻痺児に本プロトコル治療が提示された場合を想定しても、プロトコル治療を上述のように定義しておく方が自然であると考えた。

7. 観察・検査・評価項目及びスケジュール

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

7.1. 観察・検査・評価項目

研究責任医師及び研究担当医師が、被験者の状態により検査を行うこと自体に危険が伴うと判断した時は、当該検査の中止や延期等を考慮する。

7.1.1. 臨床症状の観察

7.1.1.1. 検査時期

登録前, プロトコル治療直前, プロトコル治療直後, プロトコル治療後(3, 6, 12, 18, 24ヵ月後)

7.1.1.2. 方法及び注意点

平静状態で観察する。

7.1.1.3. 観察項目

1) バイタルサイン

血圧, 脈拍, 体温

2) 臨床症状

3) 臨床症状-自覚症状

安静時息苦しさ, 労作時息切れ, 睡眠時息苦しさ, 動悸, 倦怠感, 易疲労感

4) 身体所見

7.1.2. 血液検査・尿検査

7.1.2.1. 検査時期

登録前, プロトコル治療直前, プロトコル治療直後, プロトコル治療後(3, 6, 12, 18, 24ヵ月後)

7.1.2.2. 方法及び留意点

原則として, 高知大学医学部附属病院臨床検査部にて測定を行う。

7.1.2.3. 検査項目

1) 血液学的検査

赤血球, ヘモグロビン値, 白血球数, 血小板数, 白血球分画

2) 生化学的検査

血清電解質(Na, K, Cl), BUN, クレアチニン, 総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, 抱合型ビリルビン, AST, ALT, アルカリフォスファターゼ, CRP, BNP

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

3) 尿検査

尿蛋白,尿糖(定性),潜血,ケトン,PH,沈査

7.1.3. 神経学的検査

7.1.3.1. 検査時期

登録前,プロトコル治療直前,プロトコル治療直後,プロトコル治療後(3, 6,12,18,24ヵ月後)

7.1.3.2. 方法及び留意点

原則として,高知大学医学部附属病院病態情報診断部および放射線部にて測定を行う。

7.1.3.3. 検査項目

1) 脳波

午後に施行.可能な限り睡眠導入剤を用いず,睡眠時と覚醒時で記録。

2) 頭部MRI

鎮静が必要な場合は,小児科医師立ち会いでモニタリングをしながら,経静脈的鎮静下に施行する。

3) SPECT

鎮静が必要な場合は,小児科医師立ち会いでモニタリングをしながら,経静脈的鎮静下に施行する。

4) FDG-PET

鎮静が必要な場合は,小児科医師立ち会いでモニタリングをしながら,経静脈的鎮静下に施行する。

7.1.4. 胸部X線検査

7.1.4.1. 検査時期

登録前,プロトコル治療直前,プロトコル治療直後,プロトコル治療後(3, 6,12,18,24ヵ月後)

7.1.4.2. 方法及び留意点

立位もしくは仰臥位にて,検査技師が胸部X線を撮影する。

7.1.5. 発達・知能・言語・運動機能検査

7.1.5.1. 検査時期

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

登録前,プロトコル治療直前,プロトコル治療直後,プロトコル治療後(3, 6,12,18,24ヵ月後)

7.1.5.2. 方法及び留意点

原則として,高知大学医学部附属病院小児科およびリハビリテーション部にて判定を行う。

7.1.5.3. 検査項目

1) 発達検査 (新版K式発達検査) 24)

小児科医師と臨床心理士とで判定する。

2) 知能検査 (WISC-Ⅲ知能検査) 22)

小児科医師と臨床心理士とで判定する。

3) 言語検査 (ITPA言語学習能力診断検査) 23)

小児科医師と臨床心理士とで判定する。

4) 運動障害程度(GMFM) 25)26)

リハビリテーション部整形外科医師と理学療法士とで判定する。

5) 発達経過の獲得月齢(マイルストン)の評価 27)

リハビリテーション部整形外科医師と理学療法士とで判定する。

8. 有害事象の定義及び評価

8.1. 有害事象の定義

有害事象とは(Adverse Event)とは,本臨床研究の因果関係に関わらず,本臨床研究中に生じたすべての随伴症状及び臨床検査値異常変動を示す。

重篤な有害事象(SAE: Serious Adverse Event)とは,有害事象のうち,以下のものを言う。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながる恐れのあるもの
- 3) 入院または治療のために入院期間の延長が必要とされるもの
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのあるもの
- 6) 後世代における先天性の疾病または異常

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

8.2. 有害事象の評価

研究責任医師又は研究担当医師は、被験者の有害事象を認め、有害事象の治療が必要である場合は、その旨を被験者に伝え、適切な処置を講じるとともに、当該有害事象を評価し、以下の事項を症例報告書に記載する。なお、有害事象名は、可能な限り疾患名を記載する。

- 1) 有害事象名
- 2) 発現日（又は症状・徴候の確認日）
- 3) 重症度（軽度、中等度、高度）
 - a) 「軽度」とは、無処置で研究が可能であることを指す。
 - b) 「中等度」とは、何らかの処置により研究が可能であることを指す。
 - c) 「高度」とは、研究の継続が不可能であることを指す。
- 4) 重篤性（重篤でない、重篤「重篤因子」）「8.1.有害事象の定義」を参照。
- 5) 処置の有無
- 6) 転機及びその確認日（快復「転機日」、転快「転機日」、未快復、後遺症「後遺症名」、死亡「死亡日」、不明）
- 7) プロトコル治療との因果関係（関連なし、関連あるかもしれない、おそらく関連あり、関連あり）
 - a) 「関連なし」とは、プロトコル治療と有害事象発現との間に時間的な合理性がない。又は、原疾患・合併症等、患者の影響が大きいと考えられる。
 - b) 「関連あるかもしれない」とは、プロトコル治療と有害事象発現との間に時間的な合理性がある。かつ、原疾患・合併症等、患者の要因を考えても、プロトコル治療との関連を否定できない。
 - c) 「おそらく関連あり」とは、プロトコル治療と有害事象発現との間に時間的な合理性がある。かつ、原疾患・合併症等、患者の要因を考えても、プロトコル治療との関連が考えられる。
 - d) 「関連あり」とは、プロトコル治療と有害事象発現との間に時間的な合理性がある。かつ、原疾患・合併症等、患者の要因を考えても、プロトコル治療との関連が考えられる。

研究責任医師または研究分担医師は、有害事象の予後が明らかになるまで追跡調査するが、追跡調査終了時期は研究責任医師または研究

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

分担医師の医学的判断による。

評価の時点については、「7.2. 観察・検査・報告スケジュール」を参照。

また、有害事象の報告と対応については、ヒト幹臨床研究実施計画書

「被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法」参照。

8.3. 予期される有害事象

自己臍帯血を含む生理食塩水の経静脈投与のため、副作用は

一例も報告されていない。

しかしながら、予期される患者の不利益としては、治療効果が

得られない可能性が挙げられる。

また、治療の効果の有無に関わらず、本治療プロトコルのため保管した

さい帯血幹細胞を使用することで、将来別の目的に自己さい帯血

幹細胞を使用することは不可能となる。

9. 主要エンドポイント

9.1. 主要評価項目

本研究における有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度
及び発現期間とする。

9.2. 副次評価項目

9.2.1. 脳神経の経時的変化

神経学的検査に基づいて、脳の障害部位での脳血流量の測定、神経
修復、再生を定量化し、経時的に観察する。

9.2.2. 知能・運動機能の経時的変化

検査項目を点数化し、経時的な検査結果の比較を行う。

10. 症例報告書

10.1. 症例報告書の作成及び報告

1) 研究責任医師又は研究分担医師は、登録した被験者についての症例
報告書を作成し、記名捺印又は署名の上、データセンターに提出し、その

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

写しを保存する。

2) 研究責任医師は、研究分担医師が症例報告書を作成した場合は、その内容を点検し、問題がないことを確認した上で、記名捺印又は署名する。

3) 研究責任医師は、データセンターに提出する症例報告書が、正確かつ完全で読みやすく、提出の時期が適切であること、及び被験者の識別に登録番号を用いていることを確認する。

4) 症例報告書内の医学的判断を伴わない箇所への記載及び修正は、研究責任医師または、研究分担医師の監督の下、その他のものも行っても良い。

10.2. 症例報告書の変更又は修正方法

研究分担医師が症例報告書を変更又は修正した場合には、研究責任医師はその変更又は修正内容を点検・確認する。

11. 被験者ごと研究中止基準と手順

11.1. 研究中止基準

研究責任医師又は研究分担医師は、以下のいずれかの項目に該当し、細胞の投与が困難と成った場合には治療を中止する。

- 1) 重篤な合併症を併発した場合
- 2) 患者または家族が同意の撤回を希望した場合
- 3) その他、治療担当医師が投与を中止すべきと判断した場合

11.2. 研究中止手順

研究責任医師又は研究分担医師は、研究を中止する旨を当該被験者に速やかに説明し、適切な医療の提供その他必要な措置を講じる。また、研究中止時における所定の項目を評価するとともに、中止日及びその理由を症例報告書に記載する。

12. 目標症例数と研究期間

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

12.1. 目標症例数

脳性麻痺児10症例

12.2. 研究期間

登録期間を4年とし、追跡調査を被験者ごとに自己臍帯血幹細胞投与から24ヶ月または研究の中止までとする。したがって、研究期間は登録開始から6年間または研究の中止までとなる。

12.3. 目標症例数の設定根拠

脳性麻痺児への自己臍帯血投与の臨床実績(文献発表なし)を例に挙げると、アメリカDuke大学では、8例中6例(75%)で改善が見られたとの報告がある。

しかしながら、前川喜平氏(東京慈恵会医科大学名誉教授)によると、脳性麻痺児の治療において完治はないが、リハビリなどの治療により若干の改善が見込まれるとのことであった。実際に、脳性麻痺児の運動機能評価(GMFM)の統計結果によると、脳性麻痺児のGMFM総合点の平均(軽・中・重度)は3歳以下で37.3であったが、6歳以上では59.9となり、22.6%機能が改善していると考えられる(26)。

上記をまとめると、脳性麻痺児に自己臍帯血投与をした場合、その75%は改善する可能性があり、そのうち20~25%は成長やリハビリに伴う機能の改善と考えられる。

症例設定数については、自己臍帯血投与の有効率75%、対照有効率25%とした場合に、標本数は5例となる(28)。

さらに、症例数を重度脳性麻痺と軽・中度脳性麻痺に区別して、各5例、合計10例と設定した。

13. 研究の終了

最終登録症例の追跡終了及びデータベースの固定をもって研究の終了とする。研究責任医師は、研究を終了したときは、実施医療機関の長に研究が終了した旨を文書で報告する。その後、研究責任医師は、総括報告書を作成し、実施医療機関の長に提出する。

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	14. 研究結果の公表 研究成果は最終予後解析終了後に、個人が特定できない形で専門誌に投稿される予定である。ただし、本研究方法は本邦では最初の治療法であるので、研究・治療班の班会議においてその都度検討される。 15. 費用について 費用は高知大学医学部が全額負担する。 16. 記録等の保存 本研究に関わるすべての記録のうち、被験者の同意に関する記録、症例報告書の基礎となった記録(診療録、検査データ等)は、高知大学医学部の規定に従って適切に保存する。 申請書類、臨床研究審査・評価委員会の審査記録、臨床研究実施計画書、症例報告書、使用する医療材料等の管理・回収記録等については、高知大学医学部附属病院産婦人科で適切かつ厳重に保存する。
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	別紙「被験者の同意の取得方法」参照。
説明事項	別紙「小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血」保護者への説明 文書、および同意書参照。
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	被験者の代諾者が当該臨床研究への参加を被験者の最善の利益と考え、さらに治療医師から以下3点について、 ①自己臍帯血幹細胞を保存しており、その細胞を投与することで安全面で不利益を受けることは殆どないこと、②現疾患の身体あるいは知的障害が改善することで本人の長期的なQOL(生活の質)の向上が望めること、③保護者の患児に対する介護負担の軽減につなげることができること。

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

	十分に説明を受けた上で、同意した場合には研究が必要不可欠であると した 29)。
代諾者の選定方針	別紙「被験者の同意の取得方法」参照。
被験者等に対して重大な事態が 生じた場合の対処方法	有害事象の発現に際しては、適切な救急処置を施し、被験者の安全の確保に被験者の試験参加中及びその後を通じて、臨床上問題となる試験に関連した重篤な有害事象に対して十分な医療措置を講じる。 また、研究責任者は症例報告書に有害事象名、発現日、症状の程度、重篤か否か、経過及び当該臨床研究との因果関係等を記載する。また、発生した有害事象、特に当該臨床研究との因果関係が否定できない事象については、可能な限り追跡調査を行う。 重篤な有害事象への対応について ヒト幹細胞臨床研究実施中に何らかの重篤な有害事象（当該臨床研究との重篤な有害事象（当該臨床研究と因果関係は問わない）が発現した場合の報告、当該臨床研究継続の可否の決定等は、以下に示した手順に従う。重篤な有害事象発生時の報告の流れ 1) 臍帯血幹細胞臨床研究 実施中に重篤な有害事象が発生した時、研究責任者は病院長へ直ちに報告する。病院長は関係者によるヒト幹細胞臨床研究調査会を直ちに設置し、調査する。その調査の結果（臨床研究の継続の可否）がでるまでは当該臨床研究の新規被験者の登録は中止することとする。調査委員会は該当する重篤な有害事象について当該臨床研究との因果関係及び研究継続の可否などについての調査・審議を行う。 2) ヒト幹細胞臨床研究調査会委員長は調査結果を病院長に報告する。 なお、ヒト幹細胞臨床研究調査会委員会において、当該臨床研究との因果関係が認められ、厚生労働大臣への報告の必要性が認められた場合、病院長は医学部長に報告し、医学部長は厚生労働大臣に報告を行う。 研究期間のみならず研究終了後の追跡調査において「重大な事態」が明らかになった場合も厚生労働大臣へ報告を行う。

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

臨床研究終了後の追跡調査の方法	研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無,有効性について評価を行い,カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する. なお,院内救急部や近接救急指定病院などとの連携の下,速やかに対応できる体制を構築する.臨床研究終了後の追跡調査期間は「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」にもとづき,研究終了後10年間以上とし,定期的な外来受診を促す.この期間の有害事象に関しても研究期間内と同様に扱う.
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	無
補償が有る場合,その内容	本治療により障害や疾病などの損害を被った時には誠意をもって適切な
	治療を行うが,それ以外の金銭的な補償はない.
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	治療者の同定は登録番号,イニシャルを用いて行うことにより個人情報の漏洩を防ぐ.
その他	本研究にかかわる者は被験者の個人情報の保護に最大限の努力を払わなければならない. また,本研究に関与した者は原資料の直接閲覧などにより被験者の個人情報に係る事項を知り得た場合にも,その内容をいかなる第三者に漏洩してはならない.
その他必要な事項 (細則を確認してください)	①費用
	臨床研究10例は細胞分離,保管費用,細胞の搬入,品質検査費用は全て無償とする. その他の当該臨床研究にかかる費用についても高知大学医学部が負担する.
	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
	アメリカデューク大学で脳性麻痺等,難治性脳障害児に関する臍帯血幹細胞治療による臨床研究が2005年から開始され,2010年2月で200例が実施されたが,論文は未発表である. 我が国での本研究は当大学が初めてとなる.

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

- (1). Martin PL, Carter SL, Kernan NA, Sahdev I, Wall D, Pietryga D, Wagner JE, Kurtzberg J. Results of the cord blood transplantation study (COBLT): outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006 Feb;12(2):184–94.
- (2). Kurtzberg J, Lyster AD, Sugarman J. Untying the Gordian knot: policies, practices, and ethical issues related to banking of umbilical cord blood. *J Clin Invest.* 2005 Oct;115(10):2592–7. Review.
- (3). Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, Richards KC, Allison J, Wood S, Wenger DA, Pietryga D, Wall D, Champagne M, Morse R, Krivit W, Kurtzberg J. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N Engl J Med.* 2005 May 19;352(20):2069–81.
- (4). Staba SL, Escolar ML, Poe M, Kim Y, Martin PL, Szabolcs P, Allison-Thacker J, Wood S, Wenger DA, Rubinstein P, Hopwood JJ, Krivit W, Kurtzberg J. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med.* 2004 May 6;350(19):1960–9.
- (5). McGraw P, Liang L, Escolar M, Mukundan S, Kurtzberg J, Provenzale JM. Krabbe disease treated with hematopoietic stem cell transplantation: serial assessment of anisotropy measurements—initial experience. *Radiology.* 2005 Jul;236(1):221–30.
- (6). Ramirez F, et al. Umbilical cord stem cell therapy for cerebral palsy. *Med hypotheses Res.* 2006; 2, 679–686. 2006
- (7). ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01072370. Safety and Effectness of Cord Blood Stem Cell Infusion for the Treatment of Cerebral Palsy in Children. Sponsors and Collaborators: Medical College of Georgia, United States, Georgia. Investigators Study Chair: James E Carroll, M.D.
- (8). Akihiko T, Toshihiro S, Hidekazu T, Takayoshi K, Hiroyuki N, Hiroo Y, Yoshitane T, Hiroyuki I, Yoshihiro F, David M. S, Hiroaki N, and Tomohiro M. Administration of CD34+ Cells After Stroke Enhances Neurogenesis Via Angiogenesis in a Mouse Model. *J Clin Invest* 114; 330–338, 2004.
- (9). C. Meier, J. Middelani, B. Wasielewski, S. Neuhoﬀ, A. R-Haerer, M. Gantert, H. R. Dinse, R. Dermietzel, and A. Jensen. Spastic Paresis After Perinatal Brain Damage in Rats Is Reduced by Human Cord Blood Mononuclear Cells. *Pediatr Res* 59; 244–249, 2006.
- (10). Jieli Chen et. Intravenous Administration of Human Umbilical Cord Blood Reduces Behavioral Deficits After Stroke in Rats. *Stroke* 2001; 32; 2682–2688.
- (11). Martina Vendrame et. Anti-inflammatory Effect of Human Cord Blood Cells in a Rat Model of Stroke. *Stem Cells and Development* 14: 595–604, 2005.
- (12). Wiling A. E, et al. : Intravenous versus intrasriatal cord blood administration in a rodent of stroke . *J. Neuro sci.* 73; 296–307, 2003.

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- (13). Dunyue Lu et. Intravenous Administration of Human Umbilical Cord Blood Reduces Neurological Deficit in the Rat After Traumatic Brain Injury. Cell Transplantation, Vol11, PP. 275-281, 2002.
- (14). BONA, ELSA et al. : Chemokine and Inflammatory Cell Response to Hypoxia-Ischemia in Immature Rats. Pediatric Research. 45(4, Part 1 of 2):500-509, April 1999.
- (15). Marcin Majka et al. : Numerous growth factors, cytokines, and chemokines are secreted by human CD34+cells, myeloblasts, erythroblasts, and megakaryoblasts and regulate normal hematopoiesis in an autocrine/paracrine manner. BLOOD 97(10): 3075-3085, May 2001.
- (16). Franceschini V, Bettini S, Pifferi S, Rosellini A, Menini A, Saccardi R, Ognio E, Jeffery R, Poulosom R, Revoltella RP. Human cord blood CD133+ stem cells transplanted to nod-scid mice provide conditions for regeneration of olfactory neuroepithelium after permanent damage induced by dichlobenil. Stem Cells. 2009 Apr;27(4):825-35.
- (17). Walczak P, Chen N, Eve D, Hudson J, Zigova T, Sanchez-Ramos J, Sanberg PR, Sanberg CD, Willing AE. Long-term cultured human umbilical cord neural-like cells transplanted into the striatum of NOD SCID mice. Brain Res Bull. 2007 Sep 14;74(1-3):155-63. Epub 2007 Jul 10.
- (18). Koike-Kiriyama N, Adachi Y, Minamino K, Iwasaki M, Nakano K, Koike Y, Yamada H, Mukaide H, Shigematsu A, Mizokami T, Matsumura M, Ikehara S. Human cord blood cells can differentiate into retinal nerve cells. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2007;67(4):359-65.
- (19). Ma N, Ladilov Y, Moebius JM, Ong L, Piechaczek C, Dávid A, Kaminski A, Choi YH, Li W, Egger D, Stamm C, Steinhoff G. Intramyocardial delivery of human CD133+ cells in a SCID mouse cryoinjury model: Bone marrow vs. cord blood-derived cells. Cardiovasc Res. 2006 Jul 1;71(1):158-69. Epub 2006 Apr 3.
- (20). 小児疾患の診断治療基準 P618～619. 290. 脳性麻痺. 第1版第1刷 東京医学社
- (21). 産科医療補償制度補償請求用専用診断書 財団法人日本医療機能評価機構
- (22). 日本判WISC-III 記録用紙 日本文化科学社, 1998.
- (23). ITPA 言語学習能力診断検査 記録用紙 日本文化科学社, 1993.
- (24). 新版K式発達検査2001 実施手引書, 京都国際社会福祉センター 2001.
- (25). GMFM粗大運動能力尺度(脳性麻痺児のための評価的尺度) 採点用紙 医学書院, 2000.
- (26). GMFM粗大運動能力尺度(脳性麻痺児のための評価的尺度) 付録IV 医学書院, 2000.
- (27). メルクマニュアル 第18版 日経BP社, 2006.
- (28). 縣俊彦編著「EBMのための新GCPと臨床研究」, P74 中外医学社, 1999.
- (29). 第50回世界医師会「ヘルスケアに対する子どもの権利に関するWMAオタワ宣言」1998年10月,カナダ, オタワにて採択.2009年10月,インド,ニューデリーで改正.

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙〇参照」と記載すること。

添付書類（添付した書類にチェックを入れること）

- レ ☐ 研究者の略歴及び研究業績
- レ ☐ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- レ ☐ 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
- レ ☐ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- レ ☐ 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- レ ☐ インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- ☐ その他（資料内容： _____ ）

2. 要約とシェーマ

研究課題	「小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血による治療研究」
研究機関	国立大学法人 高知大学医学部
総括責任者	杉浦 哲朗
対象疾患	小児脳性麻痺(年齢 6 ヶ月～2 歳)
ヒト幹細胞の種類	自己臍帯血幹細胞
臍帯血採血機関	国立大学法人 高知大学医学部
実施期間	2011 年 9 月 1 日より 2017 年 8 月 31 日
実施期間及び 対象症例数	症例登録期間を 4 年間とし、実施期間を最終登録症例追跡完了までの 6 年間とする。目標症例数は脳性麻痺疾患 10 例とする。
治療研究の概要	小児脳性麻痺の発達障害の回復については極めて厳しいのが現状である。小児脳性麻痺に対する自己臍帯血輸血療法は米国 Duke 大学小児科カルツバーグ博士によって開発された脳神経系の障害に対する新しい治療方法である。本研究の目的は、自己臍帯血幹細胞を小児脳性麻痺患者に投与し、安全性を評価することである。また、その意義は、脳性麻痺児に対する自己臍帯血幹細胞輸血による身体的機能障害および発達障害を回復させ、患者の生活の質の向上および早期の社会復帰を実現することである。
その他 (海外での状況や 新規性について)	現在、自己臍帯血幹細胞を用いての小児脳性麻痺への治療はアメリカでは、Duke 大学の Dr.Kurtzberg 研究室で Open Study により 200 症例以上実施(2010 年 2 月)。近々、Double Blind test を FDA に申請(Dr.Kurtzberg)予定。ジョージア医科大学の Dr.James E Carroll が

2010 年 2 月 から FDA 承認 下
(ClinicalTrials.govIdentifier:NCT01072370)で40例を実施予定。
わが国では初めての臨床研究となる。

登録患者

脳性麻痺発症に関しては、2000g 未満の低体重児における脳性麻痺の発生頻度を 1/1000 とした場合、約 40 倍以上の危険率であることが報告されている (*Neuroepidemiology* 1989;8:184-192)。高知大学は高知県の中核病院として、切迫早産・前期破水・胎児機能不全などのハイリスク妊婦を多く受け入れている。年間約 20 例の妊娠 33 週未満の低出生体重児が出生し、その中の約 10% (2 例) に脳質周囲白質軟化症が発症し、その児らが脳性麻痺を発症している。本研究は、高知大学で産科的にハイリスク妊娠と診断される妊婦に対し、出生時に臍帯血を採取し、これを凍結保存して、出生後脳性麻痺と診断された児に解凍し自家投与する新しい臨床研究とする。このようにハイリスク妊娠と診断され、この臨床研究に同意し登録した両親において、その児が生後 6 ヶ月以降 2 歳未満に脳性麻痺と診断された場合に、凍結保存した自己臍帯血を投与し治療を行う。このため、本臨床研究の開始は、児への治療時点ではなく、臍帯血採取の時点となる。臍帯血の採取場所は、高知大学産科婦人科分娩室もしくは大学内手術室である。緊急的な分娩に至ることが十分予想されるため、この同意は事前に行われる。

なお、この臨床研究は、出生後脳性麻痺と診断された児に対して行われる治療であるため、満 2 歳の時点で脳性麻痺と診断されなかった場合には治療行われない。この場合、臍帯血は採血後約 2 年まで保管されるが以後は廃棄されるか、この治療法をより向上させるための研究材料として使用される。

妊娠時登録疾患

出生後、脳性麻痺を発症する可能性が疑われる以下の症例

- ・ 33 週未満の低出生体重児となる可能性が高い場合
- ・ 胎児機能不全が存在する場合
- ・ その他、産科医が脳性麻痺を発症するリスクを強く疑う場合

脳性麻痺としての
診断と観察検査項
目及びスケジュール

1) 臨床的評価：医師による一般神経学的診察と理学療法士による
摂食・嚥下・発達・知能・言語・運動障害の評価

- (1) 発達検査 (新版 K 式発達検査)
- (2) 知能検査 (WISC-III 知能検査)
- (3) 言語検査 (ITPA 言語学習能力診断検査)
- (4) 運動障害程度 (Gross Motor Function Classification System)

2) 臨床検査

- (1) 脳波
- (2) 頭部 MRI
- (3) SPECT
- (4) FDG-PET

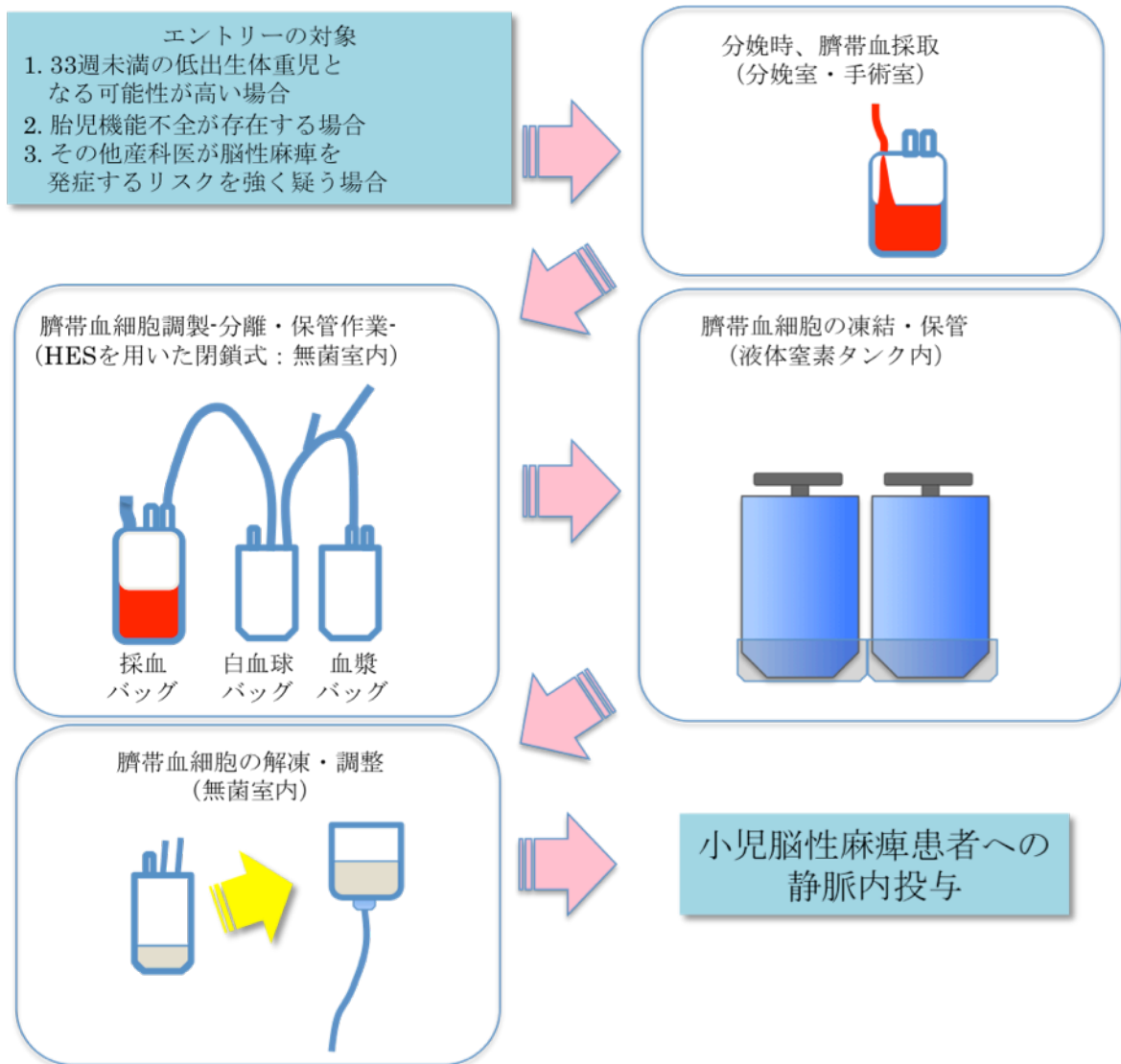
以上を移植前および移植後 3、6、12、18、24 ヶ月に行う。

主要評価項目及び
副次的評価項目

主要評価項目：有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度、
発現時間。

副次的評価項目：医師による一般神経学的検査及び理学療法士によ
る摂食・嚥下・発達・知能・言語・運動障害の評価及び頭部 MRI 等
の画像診断を行う。

臨床研究シエーマ



試験の相 Phase I

安全性の確認を主として、副次的に効果を評価する。

3. 患者説明文書・同意書
/倫理審査委員会関連書類

目次

1. 高知大学医学部附属病院の説明文書
2. 高知大学医学部附属病院の同意書
 - 1) 臨床研究への参加についての同意書
臨床研究への参加についての同意書（代諾者用）
臨床研究への参加についての同意撤回書
 - 2) 臍帯血採取の同意書
臍帯血採取の同意書（代諾者用）
 - 3) 臍帯血投与の同意書
臍帯血投与の同意書（代諾者の方用）

臨床研究に関する説明文書

この研究について

【研究の意義および目的】

本治療の概要

小児の脳性麻痺のような脳神経系の障害はいったん発症してしまうと、現在の標準的な医療では作業療法等、リハビリテーション医療以外には的確な治療方法が残念ながらありません。

この状況に対して、自己の臍帯血輸血療法が考案されました。この方法は2006年米国のデューク大学小児科のカルツバーク博士が開発した脳神経系の障害に対する新しい治療方法です。臍帯血には私たちの血液の総ての細胞を再生してくれる能力があることは既に実証されています。その後の研究から、臍帯血には神経や血管、肝臓等を再生する能力を有する細胞も多く含まれていることが明らかにされてきました。臍帯血による脳神経障害の治療を試みているデューク大学での臨床研究試験は現在まで（2010年10月）に約200症例の実施例に達し良好な結果で進行中です（現在論文発表の準備中）。しかも、自己臍帯血中の単核球分画の輸血による治療法は安全で、重篤な有害事象の発症は現在まで観察されていません。

脳性麻痺発症に関しては、2000g未満の低体重児における脳性麻痺の発生頻度を1/1000とした場合、約40倍以上の危険率であることが報告されています

（*Neuroepidemiology* 1989;8:184-192）。高知大学においては、高知県の中核病院として、切迫早産・前期破水・胎児機能不全などのハイリスク婦を多く受け入れています。その中で年間約20例の妊娠33週未満の低出生体重児が出生し、その中の約10%（2例）に脳質周囲白質軟化症と呼ばれる脳障害が発症し、その児が脳性麻痺を発症しています。そこで、高知大学では、産科的にハイリスク妊娠と診断される妊婦さんに対し、出生時に臍帯血を採取し、これを凍結保存して、出生後脳性麻痺と診断された子供さんに解凍し自家投与する新しい臨床研究を考案しました。また、このようなハイリスク妊娠と診断され、この臨床研究に同意し登録していただいたご両親において、その子供さんが不幸にして生後6ヶ月以降2歳未満に脳性麻痺と診断された場合に、凍結保存した自己臍帯血を投与し治療に役立てようとするのが目的です。このため、本臨床研究は、治療時点ではなく、臍帯血採取の時点から開始されることをご了承下さい。臍帯血の採取場所は、高知大学産科婦人科分娩室、もしくは大学内手術室となります。緊急的な分娩に至ることが十分予想されるため、この同意は事前に行われることとなります。

なお、この臨床研究は、脳性麻痺と診断されたお子さんに対して行われる治療であるため、登録された方でも満2歳の時点で脳性麻痺と診断されなかったお子さん

には、臍帯血幹細胞投与の必要はないため、治療行われません。この場合、臍帯血は採血後約2年まで保管され、以後は廃棄されるか、この治療法をより向上させるための研究材料として使用されます。

【研究の方法】

臍帯血の確認と調整方法

まず、第一に本治療に使用する細胞が間違いなく、お子さんご自身の臍帯血由来のものであることを確認する必要があります。お子さんの血液細胞と保存中の臍帯血細胞との組織適合性抗原（MHC/HLA）を照合致します。この試験に合格した細胞のみが本治療に使用可能となります。

お子さんの臍帯血からの細胞の分離・解凍・細胞液の調整など血液と細胞を取り扱う過程はすべて高知大学の無菌室内に設置されたクリーンベンチ内で行います。

お子さんの臍帯血は超低温で凍結保存されております。これを正しい方法で凍結融解し、お子さんに投与可能な状態に調整します。

本治療の進め方

本治療の施行にあたっては、まず入院の上お子さんの病気の状態や他の身体的な状況を1～2日かけて検査いたします。その検査によって治療の適応と判断されますと治療を行います。お子さんご自身の臍帯血細胞を調整し、規定の細胞数を5%自己血漿を含む15mlの注射用の生理食塩水と共に静脈から約15分掛けて、点滴投与致します。その後約100～200mlの生理食塩水を点滴いたします。この間は安静を保つ様にお願い致します。その後、4時間は適時経過観察し、翌日もしくは翌々日には帰宅していただきます。

治療後の検査と評価

本治療を実施後、一年を経過した時点で検査のために必ず来院して頂く必要があります。この検査は本治療の効果を客観的に評価するために是非とも実施させて頂きたくご協力をお願いいたします。できれば、術後6ヶ月にも検査にご協力いただける事が望ましいと考えております。

【予測される研究の結果】

現状では小児脳性麻痺に対する有効な治療法がありませんが、臍帯血幹細胞輸血を受けることにより、身体・精神の機能回復が促進される可能性があります。

【研究期間】

この研究は、平成23年2月1日より平成27年1月31日まで実施される予定です。

【研究者】

研究実施責任者／氏名： 杉浦 哲朗（所属・職名）検査部・輸血部・教授

研究者等／氏名： 脇口 宏 （所属・職名）小児科・教授

氏名： 前田 長正（所属・職名）産婦人科・准教授

【研究に関する資料の提供】

あなたのご希望に応じて、被験者の個人情報保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画および研究方法についての資料を入手または閲覧することができます。

この研究への参加について

【あなたにこの研究への参加をお願いする理由】

ハイリスク妊娠であり、出生児が脳性麻痺となる危険性が否定されないため。

【この研究により期待される利益】

予測される成果

臍帯血幹細胞輸血を施行することで、胎内および出生時に障害された側脳室周囲の神経幹細胞を賦活化し、脳障害児の身体・精神発達を促すことが期待できる。現在、神経再生の治療として、札幌医科大学と国立循環器病センターで脳梗塞患者に対して骨髄間葉系幹細胞の静脈投与を用いた臨床治験が始まっている。また、骨髄間葉系幹細胞と同様に、臍帯血幹細胞もラットの脳梗塞に投与して行動学的に改善効果があることが複数の施設で報告されている（Chen, et al. 2006, Vendrame, et al. 2005, Willing, et al. 2003：文献2-4）。これら幹細胞の作用機序として、1）神経再生作用、2）サイトカインによる神経保護効果、3）血管神経作用、4）栄養因子の放出、5）内因性の神経幹細胞の賦活化などの複数の作用機序が考えられている。脳梗塞の臨床研究は成人の脳卒中後遺症が対象として始まったが、その幹細胞投与の脳内作用機序ならびに脳の可塑性と発達の臨界期（敏感期）を考慮すると、新生児脳卒中後遺症による小児脳性麻痺に対して臍帯血幹細胞輸血を施行することは、成人と同等かそれ以上の効果が期待できる治療法であると予測できる。実際、小児脳傷害に対して臍帯血幹細胞投与後、改善例や著効例が報告され初めている（Ramirez, et al, 2006 文献1）、Wang, et al：2007 第49回米国血液学会報告、Kurtzberg, et al：2007 臨床研究実施中）。

【この研究への参加に伴う危険または不快な状態】

安全性について

1) 投与細胞について

自己の臍帯血の幹細胞分画を投与する治療方法は、原理的には自己成分輸血と同じような医療行為であります。悪性腫瘍の治療目的では同種臍帯血移植は広く全世界的に標準治療として既に確立している状況です。同種臍帯血移植の場合には他人の臍帯血を移植するので、細胞性免疫機構が発動し時として重篤な有害事象アナフィラキシー、遅延型アレルギー、移植片対宿主病：GVHD 等）を伴う場合も予想されています。

一方、自己臍帯血移植の場合には理論的にも重篤な免疫反応の発生は考えにくく発生をみた事例はこれまでのところ一例も報告されていません。自己臍帯血のステムセル分画を投与する治療方法は、その安全性に関して十分な配慮と手技の下で実施されれば、安全な医療行為であるといえます。

2) 臍帯血の細菌汚染、ウイルス感染

臍帯血は採取保存時に細菌の汚染に関する検査を実施し、検査基準に照らして、陰性の場合のみ保存されております。ウイルス感染性についての検査は、保管臍帯血が治療に使用される場合に、臍帯血提供者の末梢血の検査を実施し、感染のないことを確認した上で、治療に使用しています。

3) 凍結補助剤（DMSO）の混入

臍帯血細胞に限らず細胞を凍結保存する場合に凍結補助剤を一定量添加する必要があります。法的には安全な量が一人当たり一回 3ml までと規定されております。今回、患者さんに投与するのはその 1/10 以下、つまり 0.2ml 以下であります。しかし、最近 DMSO は特に小児の脳神経細胞に対して、選択的に細胞死を引き起こすという論文¹⁾が発表されました。そのため、投与細胞の調製時に生理食塩水で洗浄し、DMSO を除去しています。ただし、翌日患者さんの吐く息（呼気）にニンニク臭を感じられる場合があります。ただしこの場合でも短時間で消失します。

4) 免疫反応に伴う症状の出現

自己の臍帯血細胞を用いて、免疫反応が発症することは考えにくいことです。万一に備えてはおりますが、ステロイドや抗アレルギー剤等の対症療法で充分コントロール可能です。

【試料等（検体やデータ）の保存及び使用方法並びに保存期間】

研究終了後の検体の取り扱いについて

本治療の治療効果判定としての試料は、研究終了後速やかに破棄します。ただし試料提供者が同意した場合、試料は、匿名化されたまま厳重に保存され、原則として本研究のために使用されます。もし同意していただければ、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も匿名化されたまま（保存期間を記載）平成 36 年 8 月 31 日まで保管させていただきます。

将来、試料を医学研究に用いる場合には、改めて研究計画書を提出し、倫理委員会の承認を受けます。

【個人情報の取り扱い】

個人情報の保護

お子さんの診療記録（カルテ）は高知大学医学部附属病院で保存、管理し、秘密は厳守されます。治療者の同定は登録番号、イニシャル、生年月日、カルテ番号を用いて行うことにより個人情報の漏洩を防ぎます。

【研究のための費用】

費用負担について

症例対象者の細胞分離、凍結保存、解凍、細胞液の調整、品質検査は無償とします。当該臨床研究において、自己臍帯血を投与するための入院費用は、高知大学附属病院が負担します。

【研究と企業・団体との関わり】

この研究は、高知大学医学部附属病院で行う臨床研究であるため、企業・団体との関わりはありません。

【研究に伴う補償】

この研究に参加することで健康被害等の有害事象が生じる可能性はないため、研究に伴う特別な補償はありません。

ただし、この研究に参加したことによって健康被害等の有害事象が生じた場合、医療費等について特別な補償はありませんが、誠意を持って早急かつ適切な治療を行います。

【研究への参加の任意性】

この研究への参加は任意です。あなたの自由な意思が尊重されます。研究に参加しないことによって、今後の診療で不利益な対応を受けることはありません。

いったん参加に同意した場合でも、いつでも不利益を受けることなく同意を撤回することができます。その場合、提供していただいた検体やその検体を調べた結果は廃棄され、それ以降は診療情報が研究のために用いられることもありません。ただし、同意を撤回したときすでに研究成果が論文などで公表されていた場合や検体が完全に匿名化されて個人が特定できない場合などには、検体を調べた結果を廃棄できないこともあります。

【研究成果の公表】

この研究で得られた成果を専門の学会や学術雑誌に発表する可能性があります。成果を発表する場合には、研究に参加していただいた方のプライバシーに慎重に配慮します。個人を特定できる情報が公表されることはありません。

【知的財産権の帰属】

この研究の成果により特許権等の知的財産権が生じる可能性があります。その権利は、国立大学法人高知大学等の研究機関に帰属し、被験者の方には帰属しません。

【連絡先】

○ この研究に関する問い合わせ先

施設研究責任医師

氏名 杉浦 哲朗 (教授)

診療科 検査部・輸血部 連絡先 088-880-2465

担当医師

氏名 前田 長正 (准教授)

診療科 産婦人科 連絡先 088-880-2383 (PHS 36331)

以上の内容をよくお読みになってご理解いただき、この研究に参加することを同意される場合は別紙の同意書に署名または記名・押印し、日付を記入して担当者にお渡し下さい。

*この研究は高知大学医学部倫理委員会の審査を経て医学部長の承認を得ています。

引用文献

- ¹⁾ Jennifer L. H, Karen L, Kevin K. N, John W. O, Charles F. Z, Steven M, Nuri B. F. Dimethyl sulfoxide (DMSO) produces widespread apoptosis in the developing central nervous system. Neurobiology of Disease. 2009; 34: 1-10.

臨床研究への参加についての同意書

高知大学医学部長 殿

わたしは、研究名「小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血」に関する以下の事項について説明を受けました。

- ☐ 研究の意義および目的
- ☐ 研究の方法
- ☐ 予測される研究の結果
- ☐ 研究期間
- ☐ 研究を実施する研究者
- ☐ 研究に関する資料の提供
- ☐ 研究への参加をお願いする理由
- ☐ 研究により期待される利益
- ☐ 研究に伴う危険または不快な状態
- ☐ 試料等（検体やデータ）の保存及び使用方法並びに保存期間
- ☐ 個人情報の取り扱い（参加者のプライバシーの保護に最大限配慮すること）
- ☐ 研究のための費用
- ☐ 研究と企業・団体との関わり
- ☐ 研究に伴う補償または健康被害等が生じた場合の対応
- ☐ 研究への参加の任意性（研究の開始前・開始後に関わらず同意をいつでも撤回でき、撤回しても何ら不利益を受けないこと）
- ☐ 研究成果の公表
- ☐ 知的財産権の帰属
- ☐ 問い合わせ連絡先

これらの事項について確認したうえで、この研究に参加することに同意します。

平成 年 月 日

参加者署名または記名・押印 _____ 印 _____

本臨床研究に関する説明を行い、自由意思による同意が得られたことを確認します。

説明担当者氏名・職名 _____ 印 _____

同意書 1-2

臨床研究への参加についての同意書（代諾者の方用）

高知大学医学部長 殿

わたしは、研究名「小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血」に関する以下の事項について説明を受けました。

- ☐ 研究の意義および目的
- ☐ 研究の方法
- ☐ 予測される研究の結果
- ☐ 研究期間
- ☐ 研究を実施する研究者
- ☐ 研究に関する資料の提供
- ☐ 研究への参加をお願いする理由
- ☐ 研究により期待される利益
- ☐ 研究に伴う危険または不快な状態
- ☐ 試料等（検体やデータ）の保存及び使用方法並びに保存期間
- ☐ 個人情報の取り扱い（参加者のプライバシーの保護に最大限配慮すること）
- ☐ 研究のための費用
- ☐ 研究と企業・団体との関わり
- ☐ 研究に伴う補償または健康被害等が生じた場合の対応
- ☐ 研究への参加の任意性（研究の開始前・開始後に関わらず同意をいつでも撤回でき、撤回しても何ら不利益を受けないこと）
- ☐ 研究成果の公表
- ☐ 知的財産権の帰属
- ☐ 問い合わせ連絡先

これらの事項について確認したうえで、（研究参加者氏名： ）がこの研究に参加することに同意します。

平成 年 月 日

代諾者署名または記名・押印 _____ 印

研究参加者との関係（ ）

本臨床研究に関する説明を行い、自由意思による同意が得られたことを確認します。

説明担当者氏名・職名 _____ 印

同意書 1-3

同 意 撤 回 書

高知大学医学部長 殿

わたしは、研究名「小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血」への参加に同意し同意書に署名しましたが、その同意を撤回することを高知大学医学部検査部・輸血部の研究者 杉浦 哲朗 に伝え、ここに同意撤回書を提出します。

平成 年 月 日

(参加者署名または記入・押印)

氏 名 _____ 印 _____
生年月日 _____
住所・連絡先 _____

(代諾者署名または記入・押印)

代諾者氏名 _____ 印 _____
被験者（患者）との続柄 _____
生年月日 _____
住所・連絡先 _____

本研究に関する同意撤回書を受領したことを証します。

所 属 _____
担当者名 _____ 印 _____

臍帯血採取の同意書

高知大学医学部長 殿

わたしは、研究名「小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血」への参加に同意しました。

この臨床研究への参加についての説明文を確認し了承した上で、出産時に臍帯血を採取することに同意します。

平成 年 月 日

参加者署名または記名・押印_____印_____

本臨床研究に関する説明と、出産時に臍帯血を採取することの説明を行い、自由意思による同意が得られたことを確認します。

説明担当者氏名・職名_____印_____

同意書 2-2

臍帯血採取の同意書（代諾者の方用）

高知大学医学部長 殿

わたしは、研究名「小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血」への参加に同意しました。

この臨床研究への参加についての説明文を確認し了承した上で、出産時に臍帯血を採取することに同意します。

これらの事項について確認したうえで、（研究参加者氏名： _____）が

この研究に参加し、出産時に臍帯血を採取することに同意します。

平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日

代諾者署名または記名・押印 _____ 印 _____

研究参加者との関係（ _____ ）

本臨床研究に関する説明を行い、自由意思による同意が得られたことを確認します。

説明担当者氏名・職名 _____ 印 _____

同意書 3-1

臍帯血投与の同意書

高知大学医学部長 殿

わたしは、研究名「小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血」への参加に同意しました。

この臨床研究への参加についての説明文を確認し了承した上で、児に臍帯血を投与することに同意します。

平成 年 月 日

参加者署名または記名・押印_____印_____

本臨床研究に関する説明と、出産時に臍帯血を採取することの説明を行い、自由意思による同意が得られたことを確認します。

説明担当者氏名・職名_____印_____

同意書 3-2

臍帯血投与の同意書（代諾者の方用）

高知大学医学部長 殿

わたしは、研究名「小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血」への参加に同意しました。

この臨床研究への参加についての説明文を確認し了承した上で、児に臍帯血を投与することに同意します。

これらの事項について確認したうえで、（研究参加者氏名： ）が
この研究に参加し、児に臍帯血を投与することに同意します。

平成 年 月 日

代諾者署名または記名・押印 _____ 印

研究参加者との関係（ ）

本臨床研究に関する説明を行い、自由意思による同意が得られたことを確認します。

説明担当者氏名・職名 _____ 印

平成 23 年 8 月 26 日

鳥取大学医学部附属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

鳥取大学医学部附属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. 自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討
申請者：鳥取大学医学部附属病院 医学部長 豊島 良太
申請日：平成 23 年 2 月 28 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討
申請年月日	平成23年2月28日
実施施設及び研究責任者	実施施設：鳥取大学医学部附属病院 中山 敏
対象疾患	乳癌に対する乳房温存術後（術後1年以上経過した症例）の乳房変形
ヒト幹細胞の種類	ヒト皮下脂肪組織由来間質細胞（ADRCs）
実施期間、対象症例数	実施期間（平成25年3月31日まで）、5症例
治療研究の概要	この臨床研究では、乳房温存術後の陥凹変形に対し、自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳房再建術を行い、治療の安全性、乳房形態への効果、生活の質への効果を検討、評価する。 局所又は全身麻酔下に脂肪採取を行い、脂肪組織分離装置を用いてADRCsを得る。採取された細胞溶液と脂肪組織を混合し、注入用機器を用いて移植する。
その他（外国での状況等）	本治療法は、国内において九州中央病院・九州大学において実施されており、判断した理由19例の安全性・有効性が報告されている（RESTORE研究）。ヨーロッパにおいて本研究と同じADRCを用いた乳癌術後の70症例に対し、施行された乳房再建の試験であるRESTORE2のうち、半年を経過した32症例についてthe San Antonio Breast Cancer Symposium（2009）において有効性・安全性が発表された。
新規性について	本研究は、ADRCsを用いた本疾患に対する臨床研究として「ヒト幹細胞臨床研究実施計画」として初めての申請。本治療手技に関して申請機関に新規性がある。

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

1) 第1回審議

- ①開催日時： 平成23年5月20日（金）16:00～19:00
（第15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23年2月28日付けで鳥取大学医学部附属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：乳癌術後）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

- 脂肪細胞とADRCをそれぞれ分離しながら、また混合して投与する意味が明確ではないように思います。また、その混合比率について、その妥当性を含めて説明していただけるでしょうか。

2) 第2回審議

- ①開催日時： 平成23年7月26日（火）13:00～16:00
（第16回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

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）

2. 品質・安全性について

- 品質に関して：ADRCの生細胞率を60%以上とされていますが、60%の生細胞率で安全であることを説明してください。

3) 第3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、鳥取大学医学部附属病院の資料が適切に提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結果、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における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

(研究計画書)

- 「吸引脂肪を半分に分け、半分からADRCを分離・採取し、残りの脂肪半分は洗浄するのみです。これらを混合し、脂肪組織に対してADRCが増えたものを移植いたします。また、混合比率につきましては、今までの報告の安全性、ならびに有効性を鑑み、踏襲する形で計画いたしております（洗浄脂肪と、ADRCsの混合比率は、九州大学、RESTORE-2の設定が1:1であることに準ずる）。」との返答を得た。

(細胞品質関連書類)

- 「Celution®800/CRS 自動細胞処理装置の特性を検討した論文で、平均細胞生存率が86.6%の成績が得られております。被験者の状況や手技的な要因による変動を考慮し、60%以上 → 70%以上と設定いたします。」との返答を得た。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

鳥取大学医学部附属病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：乳癌術後）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。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 23 年 2 月 28 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	鳥取県米子市西町 86 番地 (郵便番号 683-8503)
	名 称	鳥取大学医学部 0859-33-1111 (電 話 番 号) 0859-38-7109 (FAX 番号) (学務・研究課)
	研究機関の長 役職名・氏名	医学部長 井上 貴央 

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
自己皮下脂肪組織由来細胞移植 による乳癌手術後の乳房再建法 の検討	鳥取大学医学部附属病院形成外科 准教授 中山 敏

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討		
研究機関			
名称	鳥取大学医学部		
所在地	〒 683-8503 鳥取県米子市西町86番地		
電話番号	0859-33-1111		
FAX番号	0859-38-7109(学務・研究課)		
研究機関の長			
役職	鳥取大学医学部長		
氏名	井上 貴央		印
研究責任者			
所属	鳥取大学医学部附属病院形成外科		
役職	准教授		
氏名	中山 敏		印
連絡先	Tel/Fax	Tel: 0859-38-6711 / Fax: 0859-38-6711	
	E-mail	toprsri@med.tottori-u.ac.jp	
最終学歴	昭和63年3月 鳥取大学医学部医学科卒業		
専攻科目	形成外科学		
その他の研究者	別紙1-2参照		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称			
所在地	〒		
電話番号			
FAX番号			
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			
氏名			
臨床研究の目的・意義	研究の背景 乳癌術後の乳房再建には、自家組織移植あるいは人工物による再建がある。自家組織である有茎あるいは遊離皮弁移植においては、大きな手術侵襲・新たに生じる傷、人工物の場合、材質・拘縮・露出・感染などの問題がある。いずれも、大きな乳房組織欠損には適しているが、乳房温存術による部分的な陥凹変形には、推奨される方法がないのが実情である。組織欠損が小さい場合、自己の脂肪注入が行われることがある。しかし、従来の脂肪注入は、生着率が50%前後と低く、石		

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

灰化、嚢胞形成をしやすく、満足のいく結果が得られていない。そこで、近年注目されているのが、自己皮下脂肪組織由来細胞移植である。この治療は、脂肪吸引で得られた脂肪組織から抽出・分離した自己の脂肪組織由来細胞を乳房内に注射し、乳房を再建する方法である。この方法は、自己の細胞を使用するため、拒絶反応が起こらず、従来の脂肪注入法と比較して、脂肪の生着率が90%前後と高く、石灰化を生じにくいと言われている。これは、一部の日本国内の臨床試験(乳癌術後患者を対象)において実施され、報告されているが、まだ一般的な治療法として安全性は確立されていない。

本研究の目的

本臨床研究では、自己脂肪組織由来細胞移植治療という新しい治療が、乳癌術後の乳房変形に問題を抱える患者の治療法として、安全であるか、また、治療により、乳房形態の改善と、患者のQOLの改善をさせる効果があるかを検討することを目的とする。

本研究の医学的・社会的意義

今回の移植は自己細胞を用いており、倫理的な側面、免疫拒絶反応の副作用などは障害とならないと考えられる。皮下脂肪は幅広い年齢層において回収可能であり、かつ骨髄細胞と異なり反復した組織採取が可能であるため、再生医療の細胞源として有望視されている。今回の臨床研究においてこの治療の有効性が充分確認されることにより先端医療として医学・社会に貢献し得ると期待される。

臨床研究の対象疾患

名称	乳癌に対する乳房温存術後(術後1年以上経過した症例)の乳房変形
選定理由	乳癌に対する乳房温存術後の乳房に陥凹変形を認める事により、QOLが著しく損なわれている症例に対し施行され、長期的な改善が認められればQOLの向上を図ることが可能であるため。

被験者等の選定基準

乳房温存術後1年以上経過した症例で、乳房に陥凹変形を認め、QOLが著しく損なわれている、局所再発および転移のない5症例。

研究の背景ならびに目的、方法、本臨床研究についての流れおよび経過、本臨床研究への参加で発生しうる効果・副作用・利益・不利益を十分に説明を受け、患者自らの意思および家族の理解に基づいて、細胞移植医療を希望する患者を対象とする。以下に、適応事項と適応除外事項を示す。

1) 適応事項

性別: 女性。妊娠中および妊娠の可能性のある女性を除く。

年齢: 20歳以上。原則として上限は設けない。患者個人の身体的条件により、“自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討”に関する小委員会において判断する。

2) 適応除外事項

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	合併症等により余命が1年以内と考えられる患者、過去3ヵ月以内にアルコールもしくは薬物依存の既往のある患者、乳癌以外の悪性新生物を有する患者及び5年以内にその既往のある患者、別途規定の諸検査により悪性腫瘍の可能性があると判断された患者、重症の糖尿病性網膜症を有する患者、重症の心臓病を有する患者、その他同意を得られない患者。 “自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討”に関する小委員会が、適応事項と適応除外事項をもとに、適応対象に該当するか審査する。 3)中止基準 移植治療前に患者の中止希望があった場合。 本臨床研究参加までに、“自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討”に関する小委員会が、不適と判断した場合。 本臨床研究に参加してから終了までに、局所的、全身的に異常を来した場合あるいは患者が本臨床研究の目的から逸脱した場合。 付記:“自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討”に関する小委員会は、鳥取大学形成外科、再生医療学、器官再生外科、麻酔・集中治療医学担当スタッフに属する医師で構成される。当委員会は、外科的分野、内科的分野、麻酔科的分野からの総合的な見地により、最終的に適応・不適応を判断する。各分野の役割を以下に示す。 外科的分野:形成外科、器官再生外科担当医 内科的分野:再生医療学担当医 麻酔・周術期分野:麻酔・集中治療医学担当医
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質細胞(Adipose tissue Derived Regenerative Cells : ADRCs)
由来	自己細胞 生体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	① 脂肪組織採取方法 所要時間:約1時間、実施場所:手術室 局所および全身麻酔下に、採取部位(腹部または臀部、大腿部)の皮下脂肪組織にチューメッセント液(麻酔溶液)(成分:生理食塩水1000ml+1%リドカイン(1%キシロカイン)2ml+0.1%アドレナリン(ボスミン)1.5ml+8.4%メイロン10ml)を適量注入する。その後、通常形成外科領域で用いられる専用のシリンジで脂肪組織を含む懸濁液を採取部位より吸引する。この際、シリンジには麻酔溶液と脂肪組織が混合された状態で吸引されるため、採取された検体総量のうち脂肪組織が約50～300ml採取されていることを確認する。 ② 脂肪組織処理方法(ADRCsの分離) 所要時間:約2～3時間、実施場所:手術室 脂肪組織分離装置(Celution® System : 米国Cytori Therapeutics, Inc)に滅菌

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

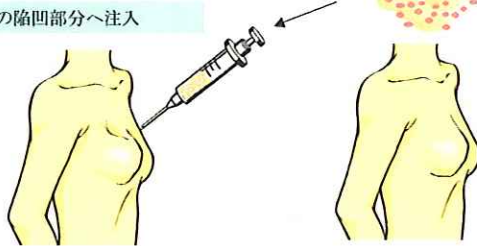
	済みディスプレイセットを装着し、採取した脂肪組織全量を脂肪組織収集容器内へ注入する。注入した脂肪組織を乳酸リンゲル液で洗浄する。その後、脂肪組織から細胞を分離する酵素(Celase TM)を加え、消化処理する。消化処理後の細胞懸濁液を遠心処理にて濃縮、酵素の洗浄を行い、ADRCsを採取する。採取された細胞溶液と洗浄後の脂肪組織を混合する。 ③ 移植方法 所要時間: 約1~2時間、実施場所: 手術室 セリューションシステム注入用機器(Celbrush; サイトリ・セラピューティクス社 別紙2)を用い、乳房の陥凹部に複数箇所注入する。
調製(加工)行程	無
非自己由来材料使用	無
複数機関での実施	無
他の医療機関への授与・販売	無
安全性についての評価	脂肪組織採取に関する安全性: 脂肪吸引手技は、1980年代に美容医療領域において部分的痩身を目的に行われ始めており、最初の報告はIllouzが行っている(Plast Reconstr Surg 1983;72)。以来吸引手技や機器の進歩によりその安全性は向上してきた。脂肪吸引による局所的合併症としては、出血、感染、血腫貯留、神経損傷などがある。また全身的合併症としては肺塞栓症、脂肪塞栓症、肺水腫、リドカイン中毒が知られており、米国での1994年から1998年における調査では約50万例の脂肪吸引中、これらを原因とする死亡例が95例(約0.02% 以下)あったと報告されている(Plast Reconstr Surg 2000;105)。しかし、上記の多くは痩身を目的として広範囲脂肪吸引が行われた、局所麻酔下における外来手術例である。今回実施する脂肪吸引手技は、あくまで脂肪組織由来間質細胞と移植脂肪の採取が目的であり、非侵襲的で丁寧な手技を要するため、合併症発症のリスクは非常に低いと考える。 Celution® 装置およびディスプレイ製品の安全性: Celution装置の電氣的安全性は、国際規格IEC 60601-1に適合し、また生物学的安全性は、国際規格ISO 10993-1に適合している。加えて、国際規格ISO 13485の品質基準を満たす工場にて製造されている。また、2007年に臨床用装置として欧州CE Markを取得している(別紙3参照)。本装置を用いた自己脂肪組織由来幹細胞治療については、本邦では九州大学および九州中央病院において乳房再建の臨床研究を実施し、重篤な副作用を含む不具合は報告されていない(日本美容外科学会会報、2008年、第30巻、151-160頁)。さらに乳癌細胞と分離装置で採取した間質細胞を培養してもがん細胞の有意の増加はなく、がん細胞増殖を促進させないことが示唆されている(the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, 2007)。脂肪組織移植に関しても発癌性に対する安全性が報告され

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	ている(Fraser JK in press)。 酵素Celase™の安全性: 本装置の処理で使用している細胞分解酵素Celase™は、欧州CE Markを取得しており、(別紙3, 4参照)、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	1) 本治療法は、国内において九州中央病院・九州大学において実施されており、19例の安全性・有効性が報告されている(RESTORE研究)。 現在までに有害事象の報告はない。 2) ヨーロッパにおいて本研究と同じADRCを用いた乳癌術後の70症例に対し、施行された乳房再建の試験であるRESTORE2のうち、半年を経過した32症例についてthe San Antonio Breast Cancer Symposium (December 2009)において有効性・安全性が発表された。 3) 前臨床安全性試験として、ブタによる検討を施行した(N=1)。 ADRCを採取し、同個体皮下に細胞を移植し、28日間の健康状態・移植部位の観察を実施。また、観察期間終了後に移植部位・他臓器の肉眼的・顕微鏡的観察を施行するも異常所見は認められなかった。 上記の臨床・前臨床試験の結果をふまえ、本試験に使用する細胞は培養プロセスを挟まない自己細胞であることから副作用の発生が極めて生じにくいと考えられ臨床試験が可能であると判断した。
臨床研究の実施計画	別紙5参照(計画書; 鳥取大学医学部倫理委員会提出書類) ① 術前処置: 治療は手術部において、全身麻酔下に行う。清潔操作方法、および抗生物質等の投与は通常の外科的術式に準ずる。 ② 手術手順(本計画書)および標準作業手順書(別紙6参照)参照 概略を下記に示す。 自己皮下脂肪組織由来細胞移植術の方法 ① 脂肪吸引 腹部・大腿部・臀部のいずれかから50～300mlの皮下脂肪を吸引します。 吸引した脂肪 ② 皮下脂肪組織由来細胞を抽出 濃縮した脂肪組織由来細胞 ③ 脂肪組織由来細胞と脂肪細胞を混合 洗浄した脂肪細胞

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

④乳房の陥凹部分へ注入



③ 評価項目

i. 主要評価項目

治療後6ヶ月および12ヶ月に、超音波検査で①乳房厚増加率、

乳房撮影用MRI検査で②乳房体積増加率を算出し評価する。

①治療部位の厚さ(大胸筋膜から乳房表面まで)の増加率

y = 術前、治療部位の厚さ(mm)

Y = 術後、治療部位の厚さ(mm)

乳房厚増加率 = $Y/y \times 100 - 100$ (%)

②乳房体積(大胸筋膜上の乳房体積)の増加率

c = 術前、健側乳房体積(cm^3)

tx= 術前、治療側乳房体積(cm^3)

C = 術後、健側乳房体積(cm^3)

eTX予測乳房体積 = $tx \times C / c$ (cm^3)

TX= 術後、治療側乳房体積(cm^3)

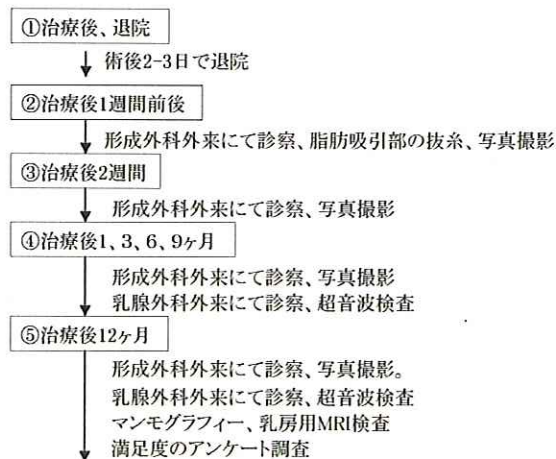
乳房増加体積 = $TX / eTX \times 100$ (%)

ii. 副次的評価項目

治療後12ヶ月に、被験者に対して、アンケートによる満足度評価を行う。

(別紙7参照)

④ 経過観察スケジュール



ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

▼ 研究段階の選択

⑥臨床研究終了

被験者等に関するインフォームド・コンセント

手続	説明書(別紙8)にて研究の背景ならびに目的、方法、本臨床研究について の流れおよび経過、本臨床研究への参加で発生しうる効果・副作用・利益・不利益を十分に説明し、患者自らの意思にて移植医療と本臨床研究への参加を希望する場合のみ施行する。また、脂肪組織由来細胞移植前に、患者より中止の意思が表明された際には直ちに臨床研究を中止する。
説明事項	説明書(別紙8)に従い、1)背景、2)目的、3)臨床研究の概要、4)方法、 5)予想される経過、6)得られた効果の情報、7)臨床研究の流れ、8)本試験の副作用、危険性、9)代替治療法について、10)費用、11)予想される利益・不利益、 12)同意と撤回について、13)不同意・同意撤回による不利益が生じない説明、 14)個人情報の保護、15)利益相反、16)相談窓口の情報を説明する。

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ししない。
代諾者の選定方針	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ししないため、不要。

被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	重篤な有害事象が発生した場合、研究責任医師および分担医師は、 被験者の安全性の確保のため、必要に応じて医療処置等の適切な処置を講じる。また、研究責任医師は、速やかに医学部長、医学部倫理審査委員会に報告し、さらに厚生労働大臣への報告を行う。
--------------------------	--

臨床研究終了後の追跡調査の方法	1) 有害事象の有無を確認する。有害事象とは、脂肪組織由来細胞移植によって起こる合併症ならびに偶発症(別紙5 6. 患者の安全確保C,D,E,F参照)である。 一般的な治療、全身麻酔および脂肪吸引によって起こる合併症ならびに偶発症(別紙5 6. 患者の安全確保A,B参照)を除く。 2) 皮下脂肪組織由来細胞移植術による治療後の全身状態と乳房形態の評価を行う。 a) 身体的所見: 両側乳房、乳房陥凹変形を写真撮影し、部位・陥凹の大きさ・乳房の形態等を記録する。治療後1週間・2週間・1ヵ月・3ヵ月・6ヵ月・9ヵ月・12ヵ月後に行う。 b) 検査所見: 血液検査、超音波検査、乳房用MRI、マンモグラフィー等にて、乳房内腫瘍の有無、乳房形態を評価する。超音波検査は、1ヵ月・3ヵ月・6ヵ月・9ヵ月・12ヵ月後、乳房用MRI・マンモグラフィーは12ヵ月後に行う。 3) 満足度の評価: 治療後12ヵ月に質問(アンケート)票(別紙7)を、配布
-----------------	--

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

郵送調査法で行う。	
1年間の臨床研究期間終了後も10年間を目安として保険診療行為として治療部位ならびに全身状態の把握を各関係部門と協力して行う。	
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	自己皮下脂肪細胞由来細胞移植による乳房の再建治療実施に起因して被験者に健康被害が生じた場合は、適切な診察と治療を行う。また、この医療費については鳥取大学医学部附属病院校費が負担する。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	保存用の検体(ADRC・血清・血漿・脂肪細胞)の保管は連結可能匿名化する。 参加者を識別コードにて匿名可し、連結情報は、厳重な管理の下(パスワードを設置したコンピュータ)、学内(形成外科学教室)にて責任者(中山敏)の責任の元、施錠して保管する。
その他	研究結果の公表においては、個人情報が特定できない形で発表する。 研究目的で採取した「試料・情報」の解析結果の本人および家族・遺族等への開示は原則的に行う。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	①当該研究に係る研究資金の調達方法 本臨床研究に関わる費用はすべて、鳥取大学医学部附属病院の研究資金で負担する。ただし、通常の一般診療に係る費用、入院費は患者自己負担となる。 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 本研究は”ヒト幹細胞臨床研究実施計画”に申請されるADRCsを用いた本疾患に対する臨床研究として本邦で初めての計画である。従来の方法は再建に脂肪組織のみを用い、他の細胞(幹細胞も含む)を移植しないが、本法は脂肪組織に大量に含まれるADRCを脂肪組織と同時移植することにより移植組織の長期維持が可能と考えられる点からも従来の治療に比し新規性がある。[同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況(別紙9)参照。]

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙○参照」と記載すること。

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- ✓ 研究者の略歴及び研究業績(別紙1-1参照)
- ✓ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況(添付書類1)
- ✓ 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果(添付書類2)
- ✓ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況(別紙9参照)
- ✓ 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨(添付書類3)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- ✓ インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式(別紙8)
- ✓ その他(資料内容:標準作業手順書 (別紙6参照))
- ✓ その他(資料内容:倫理委員会提出書類一式))
- ✓ その他(資料内容:製品概要書・製品標準書などCelution® 装置に関する資料 (別紙3参照)
- ✓ その他(資料内容: Celaseiに関する資料 (別紙4参照))

臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨

1、背景

乳癌術後の乳房再建には、自家組織移植あるいは人工物による再建があります。自家組織である皮弁移植は、手術が大きく、体の他の部位に新たな傷が生じます。人工物の場合、材質、拘縮、露出や感染などの問題があります。自己の脂肪注入が行われることがありますが、従来の脂肪注入では、生着率が 50%前後と低く、満足いく結果が得られていません。特に、乳房温存術による部分的な陥凹変形の場合、適した再建方法がないのが実情です。そこで、注目されているのが、自己皮下脂肪組織由来細胞移植です。脂肪組織由来細胞は、皮下脂肪組織に存在する間葉系細胞の一種で、成熟した脂肪細胞や血管の内皮細胞にも分化し、血管を備えた脂肪組織を構成するといわれています。自己皮下脂肪組織由来細胞移植は、脂肪の生着率が 90%と高く、石灰化を生じにくいといわれています。この治療法は、日本国内の一部の臨床試験（乳癌術後患者を対象）が報告されていますが、まだ一般的な治療法としては安全性が確立されていません。

2、目的

この臨床研究では、乳房温存術後の陥凹変形に対し、自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳房再建術を行います。そして、この治療が、乳房温存術後の乳房変形に対する治療法として、安全、そして効果があるかを以下の 3 点において評価します。

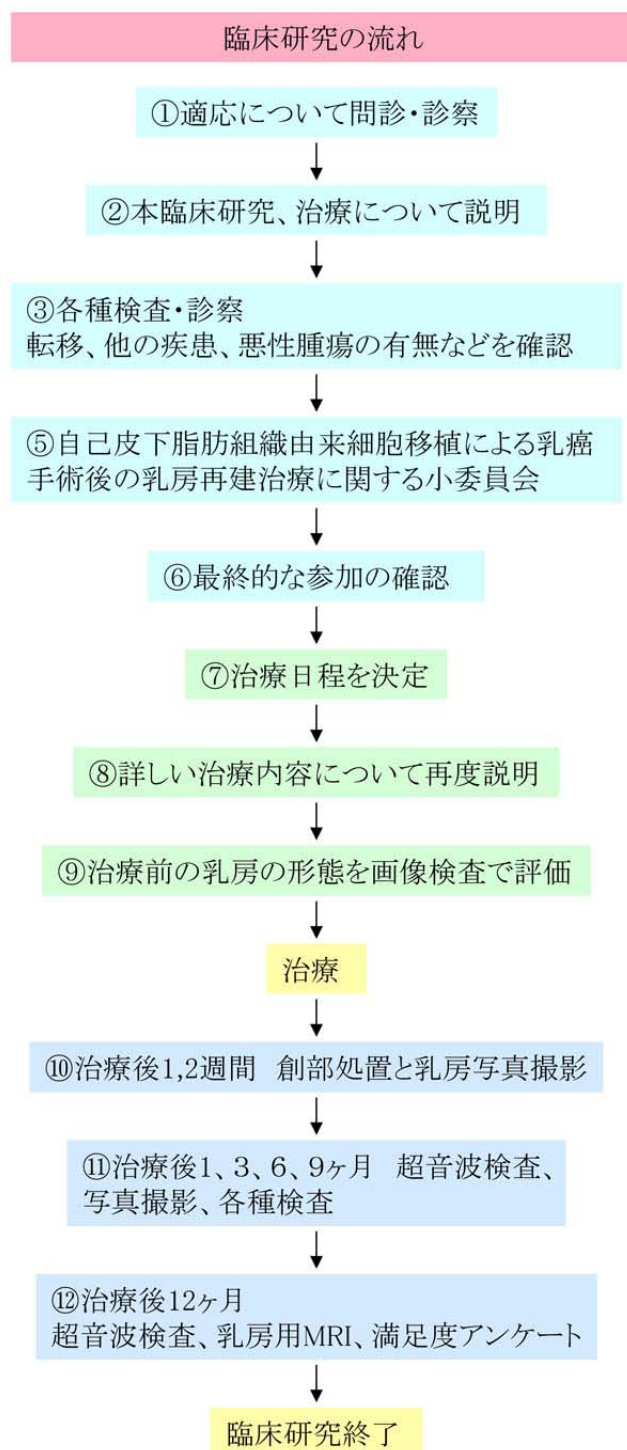
- ・ この治療によって脂肪組織由来細胞移植により、合併症および偶発症が発生しないか。
- ・ 乳房形態への効果： 自己皮下脂肪組織由来細胞移植治療が、乳房温存術後の乳房変形などの乳房形態の問題点を改善するかどうか。
- ・ 生活の質への効果：乳癌術後の乳房に関する問題点から生じる精神的・肉体的な負担が軽減され、生活の質が改善されうるかどうか。

3、臨床研究の対象と選定基準

- 1) 乳癌に対する乳房温存術後 1 年以上経過した、局所再発・転移のない 5 症例。

- 2) 20 歳以上の女性。妊娠中および妊娠の可能性ある女性を除きます。
- 3) 被験者本人の同意が得られていること。
- 4) 『自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討に関する小委員会』の承認を得られていること。

4、臨床研究の流れ



臨床研究参加まで

『自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討に関する小委員会』は、外科的、内科的および麻酔・周術期分野からの総合的な見地から、あなたが本臨床研究へ参加することが可能かどうかを判断します。

臨床研究参加～治療

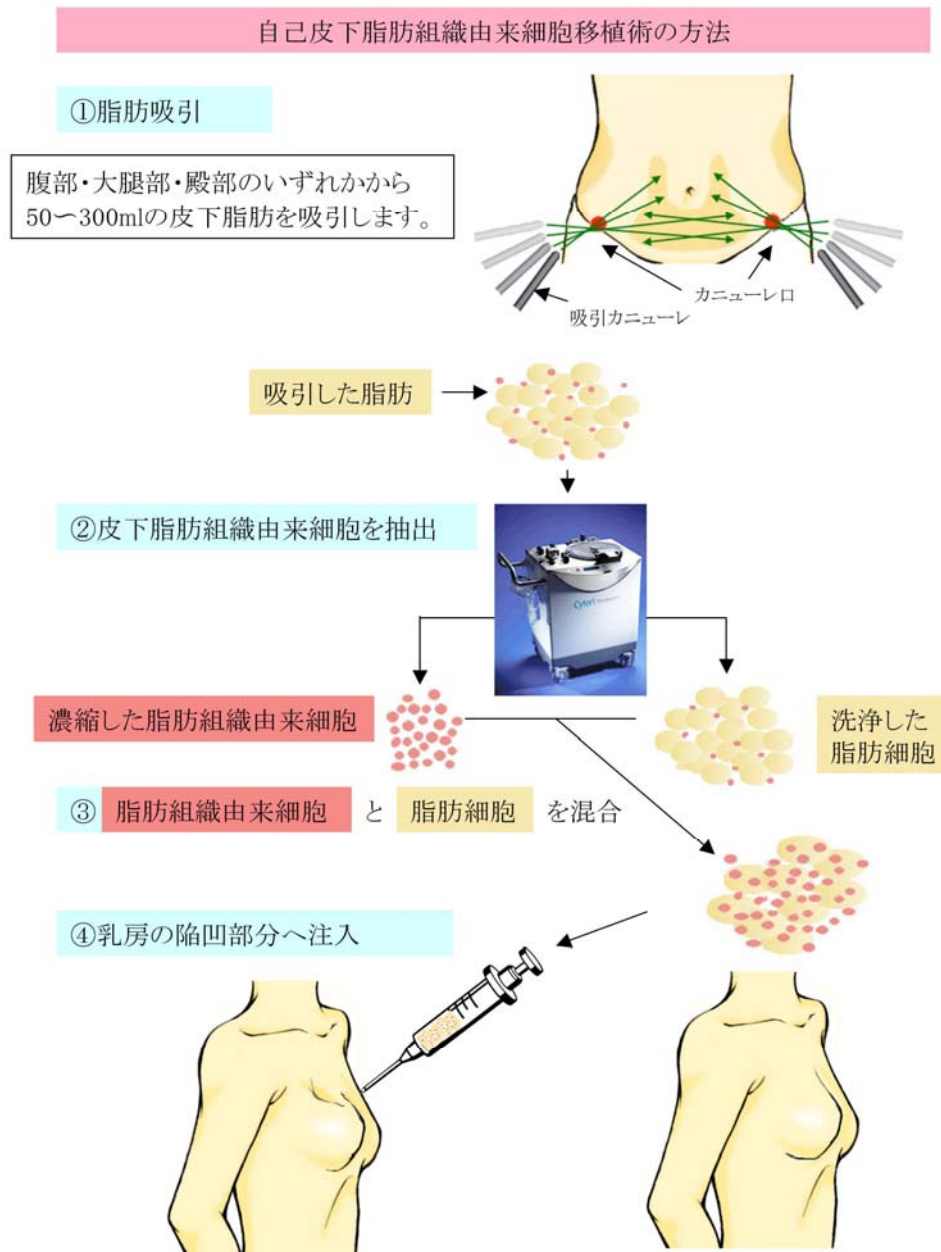
参加決定後、治療のための準備と検査を行います。治療の実際については、次頁を参照して下さい。

治療～臨床研究終了

治療後、12ヶ月の経過観察を行います。その間、治療の効果を評価するために、各種検査を行います。治療後12ヶ月目に最終評価(検査、ア

ンケート)を行い、本臨床研究は終了します。

5、自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳房再建の方法



①脂肪吸引を行います。吸引部位は腹部、大腿部、殿部のいずれかからで、50～300ml 吸引します。1～2cmの皮膚切開を数カ所行い、そこから専用のカニューレを挿入し、脂肪を吸引します。吸引後、皮膚切開線を縫合します。

②吸引した脂肪を器械に入れ、濃縮した脂肪組織由来細胞を抽出し、洗浄した脂肪細胞を分離します。

③濃縮した脂肪組織由来細胞と必要量の脂肪細胞を混合し、混合液を作ります。

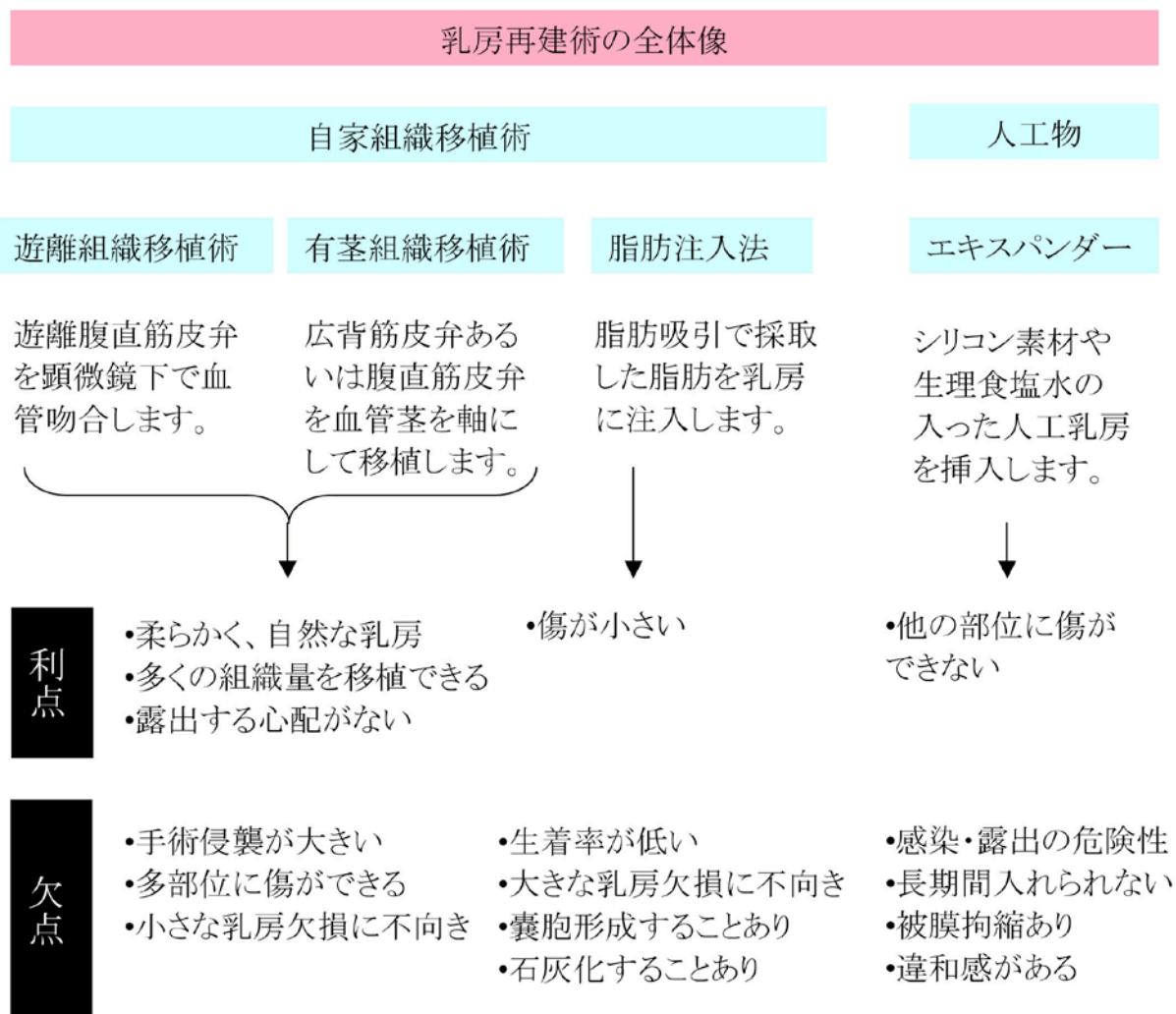
④混合液を乳房の陥凹部分に注入器で注入します。

添付資料 1

“自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討” についての説明書

臨床研究名；自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の
の検討

1、背景



乳癌術後の乳房再建には、自家組織移植あるいは人工物による再建があります。自家組織である有茎あるいは遊離皮弁移植においては、手術侵襲が大きく、

新たな傷が生じます。人工物の場合、材質、拘縮、露出や感染などの問題があります。近年では、自己の脂肪注入が行われることがあります。しかし、従来の脂肪注入では、生着率が低く(50%前後といわれます)、満足いく結果が得られていません。特に、乳房温存術による部分的な陥凹変形などの場合、推奨される方法がないのが実情です。

そこで、注目されているのが、自己皮下脂肪組織由来細胞移植です。脂肪組織由来細胞は、皮下脂肪組織に存在する間葉系細胞(組織を支える性質の細胞のこと)の一種です。この細胞の働きは、成熟した脂肪細胞や血管の内皮細胞にも分化し、血管を備えた脂肪組織を構成すると言われていています。脂肪吸引法のテクニックを用いて採取することができます。自己皮下脂肪組織由来細胞移植は、脂肪注入法と比べて、脂肪の生着率が高く(90%)、石灰化を生じにくいと言われています。あなた自身の細胞を使用するために、移植と言っても、拒絶反応が起こる可能性はありません。この治療法は、日本国内の一部の臨床試験(乳癌術後患者を対象)において実施されています。しかし、まだ一般的な治療方法として安全性は確立されていません。

2、目的

この臨床研究の目的は、以下の点になります。

- 主な目的は、自己脂肪組織由来細胞移植治療という新しい治療が、他に推奨される方法がない乳房温存術後の乳房変形に対する治療法として、安全であるかを検討することです。

その他、下記の項目も評価します。

- 自己脂肪組織由来細胞移植治療という新しい治療が、乳房温存術後の乳房変形などの乳房形態の問題点を改善するか、どうかを検討します。
- また、乳癌術後の乳房に関する問題点から生じる、あなたの精神的・肉体的

な負担が軽減され、生活の質が改善されうるかどうか、を評価します。

そこで、あなたが本臨床研究の参加に同意された場合、私たちは、あなたの乳房にご自身の脂肪組織由来細胞と脂肪細胞を注射し、乳房の陥凹変形の治療を行います。

3、本臨床研究について

すべての説明・検査・治療は鳥取大学医学部附属病院内で行われます。説明を受けた方法がまだ試験的なものであり、100%成功する保証のないことや必ずしも安全性は保証されていません。

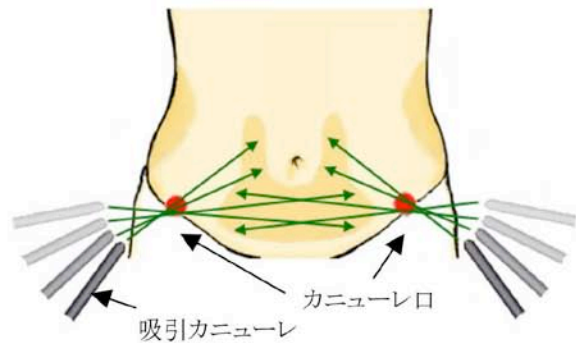
本臨床研究の実施は、あなたの同意、担当医の判断と『自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討に関する小委員会』の承認が必要です。本臨床研究への参加が決まった後、局所的、全身的に異常を来した場合あるいはあなたが医師の指示を守らない場合、担当医の判断で、本臨床研究を中止することがあります。本臨床研究中いかなる症状や徴候も報告してください。本臨床研究では、同一の方が繰り返しの参加はできません。また、医師の了解なしに薬を服用しないでください。

4、自己皮下脂肪組織由来細胞移植術の方法

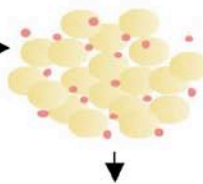
自己皮下脂肪組織由来細胞移植術の方法

①脂肪吸引

腹部・大腿部・殿部のいずれかから
50～300mlの皮下脂肪を吸引します。



吸引した脂肪



②皮下脂肪組織由来細胞を抽出



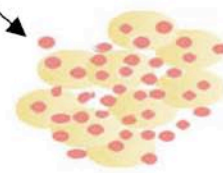
濃縮した脂肪組織由来細胞



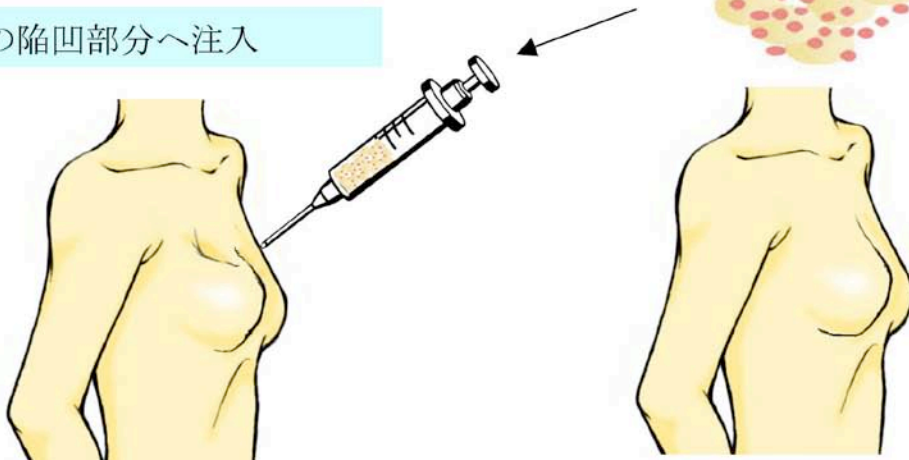
洗浄した
脂肪細胞



③ 脂肪組織由来細胞 と 脂肪細胞 を混合



④乳房の陥凹部分へ注入



この治療は、すべて全身麻酔下に行います。

①まず、脂肪吸引を行います。吸引部位は腹部、大腿部、殿部のいずれかからで、50～300ml 吸引します。脂肪吸引方法は、数カ所、1～2cmの皮膚切開を行い、カニューレ口を作ります。そこから専用のカニューレを挿入し脂肪を吸引します。丁寧に脂肪を吸引して行きますので、大きな血管に損傷を与えることはありませんが、軽い出血を伴うことがあります。吸引後、皮膚切開線を縫合します。

②吸引した脂肪を器械に入れ、濃縮した脂肪組織由来細胞を抽出し、洗浄した脂肪細胞を分離します。

③濃縮した脂肪組織由来細胞と必要量の脂肪細胞を混合し、混合液を作ります。

④混合液を乳房の陥凹部分に注入器で注入します。

5、本臨床研究の予測される経過

術後 2 週間程度は、注入した局所の発赤・腫脹・疼痛が生じます。

術後1～2 ヶ月間は、注入した局所に硬結を生じることがあります。

術後 6～9 ヶ月で、乳房形態は安定します。この期間に注入した脂肪組織の 90% が生着し、一部は吸収されます。

欠損が大きい場合、乳房局所の血行が悪い場合、術後血腫が生じた場合などでは、吸収量がより多く、治療効果が十分に得られないことがあります。

いずれにしても約 9 ヶ月で乳房形態は変わらなくなると考えられます。

6、本臨床研究によって得られる効果

同様の他施設での研究では、「術後6ヶ月後の超音波検査で、皮膚表面と大胸筋表面との厚さは、術前、平均 6.1 mmであったものが、術後、平均 14.4 mmと厚くなった。」、「拒絶反応、感染などの合併症はなかった」、「約8割の方が、乳房形態

の改善が得られる」、と報告されています。

7、本臨床研究の流れ

本臨床研究の流れについて具体的にご説明いたします。

臨床研究の参加までの流れ

①はじめに、適応か否かについて問診させていただきます

別紙の問診票に記載をして下さい。

②形成外科診察室にお呼びします。

問診票を確認し、詳しいお話を伺い、診察いたします。



③本臨床研究、治療について説明を行います。

研究の詳細、治療の内容について詳しくお話しします。



④当院乳腺外科を受診して頂きます。

再発の有無、治療内容について確認し、診察いたします。

超音波検査、マンモグラフィーなどの検査を行います。



⑤さらに詳しく各種検査・診察を行います。転移、何らかの疾患、他の悪性腫瘍の有無などを確認します。

血液検査、画像検査(全身CT、レントゲン)。

循環器内科にて心機能評価を行います。

糖尿病がある場合、眼科にて、糖尿病性網膜症の重症度を判定します。



⑥自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建治療に関する小委員会



⑦最終的な参加の確認を行います。

『自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討に関する小委員会』は、外科的、内科的および麻酔・周術期分野からの総合的な見地から、あなたが本臨床研究へ参加することが可能かどうかを判断します。

臨床研究参加から治療までの流れ

①治療日程を決定します。

術前の検査の日程、入院日、手術日を決定します。



②詳しい治療内容について再度説明を致します。

研究の詳細、治療の内容について詳しくお話しします。



③治療前の乳房の形態を評価します。

乳房用MRI撮影、超音波検査を行います。

乳房の臨床写真を撮影します。



④全身麻酔のための検査を行います。

血液検査、胸部レントゲン検査、心電図検査、呼吸機能検査を行います。

必要に応じて麻酔科外来受診を行います。



⑤入院（原則5B病棟）



治療

治療の詳細については、「4、自己皮下脂肪組織由来細胞移植術の方法」をご参照下さい。

治療後から臨床研究終了までの流れ

①治療後、退院

術後2-3日で退院します。



②治療後1週間前後

形成外科外来にて診察、脂肪吸引部の抜糸、写真撮影を行います。



③治療後2週間

形成外科外来にて診察、写真撮影を行います。



④治療後1、3、6、9ヶ月

形成外科外来にて診察、写真撮影を行います。

乳腺外科外来にて診察、超音波検査を行います。



⑤治療後12ヶ月

形成外科外来にて診察、写真撮影を行います。

乳腺外科外来にて診察、超音波検査を行います。

マンモグラフィー、乳房用MRI検査を行います。

満足度のアンケート調査にお答えいただきます。



臨床研究終了

本臨床研究の予定人数は5名です。

本臨床研究のすべてが、鳥取大学医学部附属病院内にて行われます。あなたが本臨床研究に参加する期間は、参加決定から、治療後12ヵ月間です。その後、続けて担当医師の診察を受けることは出来ます。

8、本臨床研究に参加することから予想される副作用、危険性及びその対処法について

主治医は、副作用によるいかなる症状や徴候に関しても注意深く観察します。万が一、あなたに、局所または全身に重大な健康被害が生じた場合には、最善の治療を行ないます。以下に列記した副作用が起こる可能性があります。

A. 一般的な手術に伴う危険性、合併症および偶発症。

術中に不測の出血、神経損傷などが起こる可能性があります。術後、創部感染が起こることがあり、感染の程度や原因となった菌の種類によっては、治療期間が長期化する場合があります。術後、気管支炎、肺炎、不整脈などの重篤な合併症、術後麻痺性腸閉塞、肝障害、胃十二指腸潰瘍(ストレス潰瘍)などの消化器合併症をおこすことがあります。その他、尿路感染症、使用した薬剤による副作用、局所麻酔中毒、過敏なアレルギー反応などをおこすことがあります。極めてまれな合併症に心不全、肺水腫、肺梗塞などの生命に関わる重篤な合併症が起こることがあります。

B. 脂肪吸引に伴う合併症および偶発症。

脂肪吸引部の出血、血腫、感染、皮膚弁の下垂、皮膚表面の不整、皮膚の色素沈着、瘢痕形成が起こることがあります。

C. 脂肪組織由来細胞と脂肪細胞の注入に伴う合併症および偶発症。

術後2週間程度は、注入した局所の発赤・腫脹・疼痛が生じます。術後1～2ヶ月間は、注入した局所に硬結を生じることがあります。

また、移植後約6ヶ月間、脂肪由来組織および脂肪細胞が吸収されることがあります。吸収量が多い場合、移植部分の陥凹が目立つことがあります。

D. 脂肪組織由来細胞移植による乳癌に対する危険性。

あなた自身の脂肪組織より採取した脂肪組織由来細胞を、乳房内に注入することは無害と考えられています。従来 of 検討・実験室レベルでの結果では危険性は

ないと考えられていますが、その安全性は確立されていません。本試験は全く新しい試験です。移植後に変化が起こるとする証拠もない一方で、何らかの異常が起こる可能性も完全には否定できません。日本国内で試行された臨床試験(5年間の観察期間)・動物を用いた基礎研究では、乳癌の再発を促進することは認められていません。

E. 脂肪組織由来細胞移植によるその他の疾患に対する危険性。

本臨床試験に用いる細胞はいわゆる多能性幹細胞ではありません。この細胞に類する細胞を用いて血管増生を促す研究が施行されていますが、その結果はまだ明らかになってはいません。

あらかじめ診断されていない悪性腫瘍、いわゆる微小な潜在癌や肉腫が存在した場合、細胞移植により分化した血管内皮細胞が血流を増加させることにより癌の発育を促す可能性は完全には否定できません。したがって、治療を始める前にこのような癌がないかどうかの検査を実施します。癌の有無は多くの検査で調べられますが、これらの検査で見つけることの出来ない非常に微小な癌もあります。

血管内皮細胞が、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は、糖尿病性網膜症が悪化すると考えられますが、インスリン注射を受けていない方でも起こる可能性があります。細胞移植治療前にあなたの眼底を検査し、もし糖尿病性網膜症がひどい場合はこの臨床試験に参加できません。従って、この臨床試験に参加する場合、3ヵ月後に再度眼底検査を受けて頂く必要があります。

糖尿病の方は、糖尿病のコントロールが良くても、インスリン注射や脂肪組織由来細胞移植の有無に拘わらず、糖尿病性網膜症を起こす可能性があります。

F. その他、予期できない合併症および偶発症が起こる可能性があります。

手術の際に施行する全身麻酔による副作用および合併症については、本説明書および同意書とは別に説明いたします。

9、他に考えられる治療法について

乳房温存手術後の変形はさまざまです。

欠損が大きい場合は、以下のような手術方法が考えられます。

- 1) 小さな遊離皮弁移植術
- 2) 小さな有茎皮弁移植術
- 3) 血行のない脂肪組織移植術

10、費用等について

本臨床研究に関わる費用はすべて、鳥取大学医学部附属病院の研究資金で負担します。ただし、通常の一般診療に関わる費用、入院費はあなたの自己負担となります。

11、予期される利益及び不利益について

本臨床研究に参加することによって、あなたの乳房の問題点が改善され、生活の質が改善し、精神的な負担が軽減できる可能性があります。本臨床研究参加までの診察および各種検査後に、『自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討に関する小委員会』の判断によって、あなたが本臨床研究に参加できないことがあります。また、参加までの診察および各種検査後、あなたが参加を希望しない、あるいは参加の同意を撤回される場合があります。このような場合でも、診察および各種検査に要した費用は返還されません。なお、謝金等をあなたに支払うことはなく、金銭的な利益はありません。

一方で、本臨床研究に関連した副作用、合併症および偶発症が生じることがあります。また、自己皮下脂肪組織由来細胞移植術を受けた後、この細胞を取り出すことはできません。この詳細は、「8、本臨床研究に参加することから予想される副

作用、危険性及びその対処法について」をご参照下さい。

必要があれば、担当医あるいは『自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討に関する小委員会』の判断によって、あなたの同意なしに本臨床研究を中止することがあります。

12、研究への協力の同意と同意撤回について

この臨床研究の説明を受けた上で、あなたが参加するか否かを自由な意思で決めて下さい。あなたが臨床研究に参加し、この臨床研究の実施中、新たな情報が得られたときには、必ずあなたにお知らせします。この臨床研究への参加に同意した後でも、また臨床研究が開始されてからでも、何らかの理由で同意を撤回したい時には、いつでも自由に撤回することができます。

13、研究への不同意および同意撤回による不利益がないこと

たとえこの臨床研究に参加されなくても、今後の治療に不利益になることは全くありません。また、同意を撤回した後も、現在行われている最善の治療が行われま

すし、その後の治療に不利益になることは全くありません。

14、あなたの個人情報の保護について

私たちは、あなたの個人情報を守ります。この臨床研究の効果は、将来新しい治療としての認可を得るために使用されます。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ありません。ただし、あなたとあなたの家族の許可がある場合は例外です。

臨床研究への参加は、新聞・テレビなどのマスメディアの関心を引くかもしれません。あなたとあなたの家族の許可がない限り、私たちはあなたと、あなたの家族の

個人情報を守ります。

また、あなたが臨床研究の参加に同意されますと、臨床研究の内容を確認するために、自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討に関する小委員会、厚生労働省および文部科学省が、あなたのカルテを閲覧することがあります。法律上の守秘義務に従い、あなたと、あなたの家族の個人情報を外部に漏らすことはありません。

15、利益相反について

この臨床研究を施行することにより、研究者(代表者・分担者)・研究所属機関ならびにその家族が利益関係にある企業・団体はありません。

16、相談窓口について

本臨床研究終了後も、あなたと、あなたの家族は本臨床研究担当医師に連絡を取ることができます。

代表者:

鳥取大学医学部附属病院・形成外科・准教授

中山 敏

分担研究者

鳥取大学大学院・再生医療学部門・教授

久留一郎

鳥取大学医学部・器官制御外科学・器官再生外科学・教授

西村元延

鳥取大学医学部・器官制御外科学・器官再生外科学・准教授

石黒清介

鳥取大学医学部・器官制御外科学・麻酔・集中治療医学・教授

稲垣喜三

鳥取大学大学院・再生医療学部門・助教

山本康孝

鳥取大学医学部附属病院・形成外科・助教

陶山淑子

研究総括 鳥取大学医学部附属病院・形成外科・准教授

中山 敏

事務(連絡先)

鳥取大学医学部附属病院総合診療外来(形成外科)

電話:0859-38-6692 FAX:0859-38-6690

自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の 乳房再建法の検討についての同意書

鳥取大学医学部附属病院・形成外科

准教授

中山 敏 様

私はこの度の「自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討」という研究について、別紙説明書に基づき担当医師より説明を受け、下記の点を確認した上で協力することに同意します。

- ☐ 背景
- ☐ 目的
- ☐ 本臨床研究について
- ☐ 自己皮下脂肪組織由来細胞移植術の方法
- ☐ 本臨床研究の予測される経過
- ☐ 本臨床研究によって得られる効果
- ☐ 本臨床研究の流れ
- ☐ 予想される副作用、危険性及びその対処法について
- ☐ 他に考えられる治療法について
- ☐ 費用等について
- ☐ 予期される利益及び不利益について
- ☐ 研究への協力の同意と同意撤回について
- ☐ 不同意および同意撤回による不利益がないこと
- ☐ あなたの個人情報の保護について
- ☐ 利益相反について
- ☐ 相談窓口について

同意年月日 平成 年 月 日

住所

本人署名

「確認欄」

私は本研究について説明を行い、同意が得られたことを確認しました。

平成 年 月 日

鳥取大学医学部 _____ 講座(分野)(または附属病院 _____ 科)

同意確認者署名

平成 23 年 8 月 26 日

東海大学医学部から申請のあった
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

東海大学医学部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. 細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究

申請者：東海大学医学部 医学部長 今井 裕

申請日：平成 23 年 3 月 3 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究
申請年月日	平成23年3月3日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：東海大学医学部 佐藤 正人
対象疾患	外傷または変性により生じた膝関節軟骨損傷
ヒト幹細胞の種類	軟骨細胞および滑膜細胞
実施期間、対象症例数	実施期間（試験開始から3年間）、10症例
治療研究の概要	膝関節軟骨損傷患者を対象として、関節内組織より単離した細胞を、温度応答性培養皿を用いて培養し、細胞シートを作製し、軟骨損傷が生じている部位へ移植する臨床研究。術前の関節鏡検査時に、上記診断を確定すると共に、滑膜と軟骨を少量採取し、セルプロセッシング室で細胞を単離後、温度応答性培養皿へ播種して細胞シートを作製する。安全性の評価を行うとともに、画像検査、病理検査にて軟骨再生の状態も評価する。
その他（外国での状況等）	自己細胞を使用した軟骨再生医療に関して、国外では既に20年近く前から研究が開始され、Genzyme社のAutologous Chondrocyte Implantation(ACI)は既に2万例近く世界で実施されている。国内では、広島大学で考案したアテロコラーゲンゲル包埋培養軟骨細胞移植法をJ-TEC社が治験をほぼ終了した段階にある。 しかし、いずれも小さな軟骨欠損にのみ適用される問題点がある。
新規性について	細胞シートによる関節軟骨再生医療で、骨膜を使用しない新規性がある。変形性関節症で常に混在する全層欠損と部分損傷の両方での有効性を動物実験で確認している。

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23年5月20日（金）16:00～19:00

（第15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23年3月3日付けで東海大学医学部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：膝関節軟骨損傷）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

- 変形性関節症（OA）を対象とした動物モデル実験は実施されていますか？
モデルがない場合には、申請書に添付されたモデルの妥当性を示してください。

3. 同意・説明文書について

- 患者への説明文書 P.3 の3. 臨床研究の目的では安全性と有効性をみるとありますが、その下の4. では安全性の評価に絞った表現になっています。また患者への説明文書 P.5 の「予想される効果及び副作用」で「軟骨損傷の修復が期待できます」と書いてあり有効性を強調しています。安全性メインでいくのか、有効性もある程度評価したいのか、しっかり決めて他の部分とも統一してください。

2) 第2回審議

①開催日時： 平成23年7月26日（火）13:00～16:00

（第16回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

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)

2. 品質・安全性について

○ 「培養に抗生物質を用いていることから無菌試験ではその影響がないような対応をする必要があると考えられます(メンブランフィルター法)。」へのご回答が不十分と思われます。この点について、希釈により抗生物質の濃度が低下するように工夫されていますが、検体の希釈を行うことにより検出すべき菌も希釈されてしまうことになります。局方のメンブランフィルター法は無菌試験を適用する場合に阻害物質がある場合にその阻害を避けるために工夫された方法であり、メンブランフィルター法を適用すべきと考えますが如何でしょうか？

3) 第3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、東海大学医学部の資料が適切に提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結果、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における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

(研究計画書)

○ 「OAの原因、あるいは発症機序としては遺伝的要因、外傷、加齢、酸化ストレス、力学ストレス(肥満、労働)、サイトカインなど多岐にわたり、これら全てを統合してOAを模擬できるような動物実験モデルはありません。一般的には、外傷後にOAが進行することから、関節軟骨の修復・再生を検討する場合の動物モデルとしては、自然修復が生じない損傷モデルとして、骨軟骨欠損モデルや半月板損傷モデル、前十字靱帯損傷モデル、軟骨部分損傷モデルが使用されております。これらの動物モデルとしては家兎以上の大きさの動物を用いて、治療後の評価観察期間としては2-12か月が文献上一般的です。」との返答を得た。

（細胞品質関連書類）

○ 「ご指摘の通り、今後はメンブランフィルター法を従来法に加えて適用いたします。」との返答を得た。

（同意説明文書）

○ 「安全性の評価をメインに行います」との返答を得て、修正頂いた。

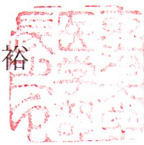
4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

東海大学医学部からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：膝関節軟骨損傷）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。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 23年 3月 3日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	神奈川県伊勢原市下糟屋143（郵便番号259-1193）	
	名称	東海大学 医学部	0463-93-1121（代表電話番号） 0463-96-4404（FAX番号）
	研究機関の長 役職名・氏名	東海大学医学部 医学部長	今井 裕 

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
細胞シートによる関節治療を目指した 臨床研究	東海大学医学部外科学系整形外科学 准教授 佐藤 正人 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究		
研究機関			
名称	東海大学医学部		
所在地	〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143		
電話番号	0463-93-1121(内線 2320)		
FAX 番号	0463-96-4404		
研究機関の長			
役職	医学部長		
氏名	今井 裕		
研究責任者			
所属	外科学系 整形外科		
役職	准教授		
氏名	佐藤 正人		
連絡先	Tel/Fax	Tel:0463-93-1121(内線 2320)/ Fax:0463-96-4404	
	E-mail	sato-m@is.icc.u-tokai.ac.jp	
最終学歴	防衛医科大学校 医学教育部 医学研究科		
専攻科目	整形外科		
その他の研究者	別紙 1 参照		
臨床研究の目的・意義	本研究の目的: 膝関節軟骨損傷患者を対象として、関節内組織より単離した細胞を、温度応答性培養皿を用いて培養、細胞シートを作製し、軟骨損傷が生じている部位へ移植する。この新規治療法の安全性をプライマリーエンドポイントとして客観的に評価する。また、各種の臨床的評価を実施して、効果に関するデータを収集する。 本研究の意義: 関節軟骨欠損を放置すると 10 年から 20 年の経過で変形性関節症(以下 OA)へ進行するとの見方が一般的である。OA は、関節の軟骨が変性・消失し痛みや機能障害を引き起こす疾患である。OA は直接生命を脅かす疾患ではないが、日常生活動作(ADL)に著しい障害を及ぼし健康寿命に多大な影響を与えている。また、日本では、膝関節だけでも OA を罹患している患者は 1000 万人以上と推定されており OA の克服は重要な課題である。疫学調査などから OA は遺伝的因子と環境因子の相互作用により発症する多因子遺		

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

伝病、生活習慣病であることが明らかとなってきた。変形性膝関節症は加齢や膝関節への負担により軽度の軟骨損傷が生じ、この軟骨損傷が拡大していくことによって生じる。軽度の軟骨損傷では自覚症状がない事が多いが、関節軟骨表面のけば立ち (fibrillation) 程度の場合でも、粘弾性と潤滑に重要な役割を担っている軟骨細胞の細胞外基質 (細胞外マトリックス) の変性が確認されており、軽度の軟骨損傷に対しても早期治療が望まれる。また、軟骨損傷が拡大して、高度の軟骨損傷となる場合、人工関節置換などの侵襲の大きな手術が必要となり、患者自身への負担は計り知れない。現在、中等度までの軟骨欠損に対しては、自己軟骨細胞移植が行われているが、正常部を2箇所犠牲にしなくてはならないこと、採取可能なドナー部位に限りがあること、高齢者では軟骨増殖能力が低いことなどの問題も指摘されており、新規の治療法の開発が待たれている。

我々は、以前より手術時に採取された軟骨組織・滑膜組織を用いて共培養することにより軟骨細胞シート作製に取り組み、軟骨細胞シートの特性やウサギ膝軟骨欠損に対する軟骨細胞シート・滑膜移植による研究を行っており有効性を確認してきた。細胞シートを積層化することにより、単層細胞シートと比べて Col2・fibronectin・SOX9・HAS2 などの軟骨再生に重要な遺伝子の発現が上昇することや、動物モデルにおいて軟骨欠損に積層化細胞シートを移植することで良好な修復再生が生じることを確認した。また、我々は軟骨細胞シート作製時に滑膜細胞との共培養を行うことで細胞増殖能が上昇することを見出し、細胞シート作製までの期間の短縮に成功した。一方、移植された細胞シートの異所への移動等を否定するために、ルシフェラーゼトランスジェニックラットの細胞で作製した細胞シートを軟骨欠損部へ移植し、経時的に体外より発光強度を IVIS system を用いて観察し、細胞シートが目的外組織へ、すなわち異所へ遊走することなく、移植された関節内に局在することを確認した。

軟骨細胞の培養には、温度応答性培養皿を用いる。温度応答性培養皿を用いると、温度降下のみで細胞を培養皿から回収できるため、細胞外マトリックス等を維持したままの高い機能を保持した細胞が回収でき、細胞をコンフルエントまで培養した場合、全細胞が連結した1枚の軟骨細胞シートとして回収することができる。得られた軟骨細胞シートは、培養の間に沈着した細胞外マトリックスを底面に保持したまま回収されるため、容易に他の表面に接着することができる。既に、細胞シートは皮膚・角膜・心筋など様々な分野で臨床応用されているが、本研究で用いる軟骨細胞シートは上皮系以外の細胞では、はじめてのものであり日本発世界初の先端技術を動員して、難治性の関節軟骨治療に適用するものである。

臨床研究の対象疾患

名称

外傷または変性により生じた膝関節軟骨損傷

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

選定理由	膝関節の軟骨損傷を有する疾患で、軟骨変性度の異なる患者に適用し、安全性を評価するために選定した。
被験者等の選定基準	選択基準 下記の選択基準を全て満たし、かつ同意能力を有する患者を対象とする。 ① 20 歳から 60 歳までの性別を問わない患者。 ② 膝関節軟骨損傷を有するもの。 ③ 関節鏡所見で軟骨損傷が Outerbridge 分類(別添 2「研究実施計画書」17.臨床評価基準 参照)Grade III 以上のもの。 ④膝関節大腿骨内顆または外顆部のいずれかに 1.0 cm² 以上 4.2cm² 未満の軟骨欠損を有し、従来骨髄刺激法やモザイクプラスティなどが適応となる患者。 除外基準 下記の除外基準に 1 つでも当てはまる患者は対象としない。 ① 患者や御家族への特別な配慮が必要となり倫理的に困難な場合。 ② 重大な合併症を有している場合。 ③ 問題となるような感染症(HBV,HCV,HIV,HTLV, FTA-ABS 等の陽性を含む)を有している場合。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	軟骨細胞および滑膜細胞
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	○組織の採取 対象患者に対して、術前関節鏡検査時と細胞シート移植時に、それぞれ事前に十分な時間をかけて患者本人と家族に対してインフォームドコンセントを行い、合計 2 回の同意書を取得して本臨床研究を行う。関節鏡検査時に軟骨損傷程度を確認し、その際に細胞シート作製のために必要な、滑膜(1 g 以上)と大腿側関節面非荷重部の軟骨(3 g 以上)を採取する。 ○細胞シート作製 ①細胞の単離 軟骨細胞:50 mL 遠沈管①に生理食塩水を 10 mL 入れ、しっかりフタをする。遠沈管①の重量を精密に量る。ディスポピンセットを用いて軟骨組織片を遠沈管①に入れ、遠沈管①の重量を測定する。組織湿重量[総重量(mg) - 風袋重量(mg)]mg を計算する。液を取り除き、生理食塩水を 30 mL 入れ、よく振る(計 2 回繰り返す)。液を取り除き、生理食塩水を 10 mL 入れる。組織片の入った遠沈管から組織片を 10 cm ディッシュに液ごと移す。ディスポメスを用いて組織片を 5 mm 角程度まで細切する。25 mL ピペットと生理食塩水を用いて、50mL チューブに組織片を移す。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	50 mL 遠沈管 1500rpm R.T.で 5 分間遠心する。上清を除き、5mg/mL コラゲナーゼ溶液を 30 mL 入れ、10 回ピペッティングする。溶液を 125 mL ボトルに移し、フタをゆるめに閉め振蕩しながら 37℃でインキュベートする。インキュベート開始 2 時間後、酵素処理の進行度を確認する。融解が足りないようなら、引き続きインキュベートを行い、開始から 4 時間まで酵素処理を続ける。酵素処理終了後 100 μm セルストレイナーを通して、懸濁液を新しい遠沈管に入れ 1500rpm R.T.で 5 分間遠心する。上清を除き、生理食塩水を 20 mL 入れ、10 回ピペッティングする。1500rpm R.T.で 5 分間遠心する。上清を除き、生理食塩水を 20 mL 入れ、10 回ピペッティングし 1500rpm R.T.で 5 分間遠心する。上清を除き、生理食塩水を X mL 入れ、10 回ピペッティングする。細胞懸濁液を 10 μL 採取し、トリパンブルー液 90 μL とよく混ぜる。懸濁液を 10 μL 採取し血球計算盤で 4 区画の細胞数をカウントする。懸濁液の濃度 [4 区画の合計 $\times 2500 \times 10$] cells/mL を計算する。細胞数 [懸濁液の濃度(cells/mL) $\times X$(mL)] cells を計算する。 滑膜細胞:50 mL 遠沈管②に生理食塩水を 5 mL 入れ、しっかりフタをする。遠沈管②の重量を精密に量る。ディスポピンセットを用いて滑膜組織片を遠沈管②に入れ、遠沈管②の重量を測定する。組織湿重量[総重量(mg) - 風袋重量(mg)]mg を計算する。液を取り除き、生理食塩水を 30 mL 入れ、よく振る(計 2 回繰り返す)。液を取り除き、生理食塩水を 10 mL 入れる。組織片の入った遠沈管から組織片を 10 cm ディッシュに液ごと移す。ディスポメスを用いて組織片を 5 mm 角程度まで細切する。25 mL ピペットと生理食塩水を用いて、50mL チューブに組織片を移す。 50 mL 遠沈管を 1500rpm R.T.で 5 分間遠心する。上清を除き、5mg/mL コラゲナーゼ溶液を 30 mL 入れ、10 回ピペッティングする。溶液を 125 mL ボトルに移し、フタをゆるめに閉め振蕩しながら 37℃でインキュベートする。インキュベート開始 1 時間後、酵素処理の進行度を確認する。融解が足りないようなら、引き続きインキュベートを行い、開始から 2 時間まで酵素処理を続ける。酵素処理終了後 100 μm セルストレイナーを通して、懸濁液を新しい遠沈管に入れ 1500rpm R.T.で 5 分間遠心する。上清を除き、生理食塩水を 20 mL 入れ、10 回ピペッティングする。1500rpm R.T.で 5 分間遠心する。上清を除き、生理食塩水を 20 mL 入れ、10 回ピペッティングし 1500rpm R.T.で 5 分間遠心する。上清を除き、生理食塩水を X mL 入れ、10 回ピペッティングする。細胞懸濁液を 10 μL 採取し、トリパンブルー液 90 μL とよく混ぜる。懸濁液を 10 μL 採取し血球計算盤で 4 区画の細胞数をカウントする。懸濁液の濃度 [4 区画の合計 $\times 2500 \times 10$] cells/mL を計算する。細胞数 [懸濁液の濃度(cells/mL) $\times X$(mL)] cells を計算する。
--	---

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	②共培養(単層細胞シート作製) 軟骨組織の分離工程前に、予め初回軟骨細胞培養用培地(「+20%FBS+AB」)を温度 37±1℃にてプレインキュベートしておく。プレインキュベートした培地内に温度応答性インサートを介して軟骨細胞 5×10⁴/cm² および滑膜細胞 1×10⁴/cm² を播種し、軟骨細胞・滑膜細胞を共培養する。炭酸ガス培養装置にて、温度 37±1℃、炭酸ガス濃度 5±1%、湿度 95±5%環境下にて培養する。 ③積層化細胞シートの作製 プレート 1 枚を室温(R.T.)に 30 分間放置する。1 枚目のインサートから培地を全て吸い取らないように取り除き、静かに PVDF サポートメンブレンを載せる。シートの端を PVDF サポートメンブレン上にまくりあげる。2 枚目のインサートから培地を取り除く。1 枚目のプレートの中央に培地を 1000 μL マイクロピペットを用いて 1 滴垂らし、なじませる。1 枚目のインサートからシートを剥離し、静かに 2 枚目のインサートに載せる。シートの端を PVDF サポートメンブレン上にまくりあげる。インサート 1 枚をインキュベーターから取り出し培地を取り除く。2 枚目のインサートからシートを剥離し、静かに 3 枚目のインサートに載せる。シートの端を PVDF サポートメンブレン上にまくりあげる。3 枚目のインサートからシートを剥離し、静かに 10cm ディッシュに置く。シート中央にリング状ウェイトを載せる。培地を 10 mL 入れ、静かにインキュベーターに戻す。これを繰り返し、必要数の積層シートを作製する。 ○移植 作製された軟骨細胞シート(最終製品)を対象患者に対して計画された予定手術時に軟骨損傷部へ移植する。軟骨損傷部の大きさに合わせて、複数枚を移植する事もある。軟骨損傷部が不良組織で充填されている場合はこれを切除して、病巣部を洗浄した後、損傷部の直上に損傷部が覆われるように細胞シートを移植する。細胞シートを周辺組織へ縫合する操作は行わない。
調製(加工)行程	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	○細胞シートの安全性評価項目 患者由来細胞(自己細胞)から作製した細胞シートの移植前の安全性を確保するために、セルプロセッシング室(CPC)での製造前、製造中の中間試験、移植前日、及び最終製品の状態を評価するために、細胞形態観察、エンドトキシン試験、マイコプラズマ否定試験、ウィルス否定試験、無菌性試験

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	を検体提出日(検査日)に実施し、移植用組織としての安全性を確認する。 (別添 2「研究実施計画書」8 研究の方法 5)評価項目の概要 参照。) ○非臨床安全性試験 (薬食発第 0208003 号 第 4 章「細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験」に係る項目) 細胞シートは、被験者由来の細胞を加工して作製し、被験者本人の体内に移植することを想定している。当加工により目的外の形質転換を起こしていないことを明らかにするため、培養期間を超えて培養した細胞について、以下のような試験を実施し、安全性を確認した。 1. CGH 解析 軟骨細胞を培養し通常の培養期間を超えても細胞に変化が認められないことを確認するため第 6 継代(P6)まで培養を行い第 2・4・6 継代(P2・P4・P6)での培養細胞の遺伝子レベルでの異常がないかを CGH 解析を用いて評価し、明らかなコピー数異常が生じないことを確認した。 2. 生体内での造腫瘍性について 培養軟骨細胞シートが生体内で腫瘍化しないことを確認するため、培養軟骨細胞シート由来の細胞をマウス皮下に移植し、腫瘍形成について観察を行った。 ヌードマウス(BALB/cAJcl-nu/nu)の皮下に軟骨細胞シート(1.6×10^6 cells/匹)、軟骨細胞シート+滑膜細胞(3.2×10^6 cells/匹)を 200 μl の生理食塩水に懸濁した状態で 2 群に分けて注入した。評価は 9 週、12 週、及び経過観察群として 24 週の期間で移植部位を病理組織学的に観察した。9 週、12 週、24 週いずれの時期においても腫瘍形成は確認されなかったが、移植細胞自体も消失し確認されなかった。 そこで、WHO の基準に則りスキッドマウス(C.B-17/1cr-scid/scidJcl)の皮下に軟骨細胞(1.0×10^7 cells/匹)、軟骨細胞+滑膜細胞(2.0×10^7 cells/匹)を移植した。Sham 群も作製し計 3 群として 3 週、12 週、及び経過観察として 24 週で評価を行った。 WHO 基準では 12 週までの評価であるが、24 週まで長期的に経過観察を実施した。その結果、3 週及び 12 週では移植部へ軟骨細胞の残存が確認され、病理組織学的にも腫瘍化は否定された。24 週では移植細胞の残存を認められなかった。 (別添 8「製品標準書」6 非臨床安全性試験-6.2.1, 表 12,13 参照。)
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	私共は、これまでに関節軟骨の修復・再生に関して基礎的研究を主に家兎並びにミニブタを用いて行なってきた。例えば、組織工学的手法による軟骨再生に適した担体作製に関する研究¹、至適細胞外環境の構築に関する研究^{2,3}、組織工学的に作製した軟骨の同種移植による修復・再生に関する

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	研究^{6,7}、並びに軟骨細胞シート移植による軟骨修復・再生に関する研究^{6-8,11}などである。これらの研究から軟骨の修復・再生におけるホスト(レシピエント)側の細胞とドナー側の細胞との相互作用の重要性を確認し、組織修復・再生に必要最小限の軟骨誘導イニシエーター(組織工学的軟骨)があれば、ホスト(レシピエント)側の細胞が主導的に修復促進することを見出した^{4,10}。そして、従来修復困難と考えられてきた関節軟骨部分損傷に対して、温度応答性培養皿で作製した積層化軟骨細胞シートによる関節軟骨修復再生効果を世界で初めて報告し⁶、修復能力に富んだ積層化軟骨細胞シートの特性を明らかにした^{7,12}。また、ミニブタを用いた全層欠損モデルにおいても軟骨修復効果を確認し、積層化細胞シートは関節軟骨部分損傷と全層欠損の双方に効果があることを確認した¹³。 以上の一連の研究により、変形性関節症において常に混在しながら存在する両タイプの軟骨損傷に対して、細胞シートによる治療効果を示したもので、細胞シート工学という日本オリジナルな技術により、将来的には、変形性関節症の治療にまで踏み込んだ軟骨再生医療として期待できるものである。 1) Sato M. et al, J Biomed Mater Res A 2003; 64(2):248-256. 2) Ishihara M. et al, Biomaterials 2002; 23(3):833-840. 3) Ishihara M. et al, J Biomed Mater Res 2001; 56(4):536-544. 4) Masuoka K. et al, J Biomed Mater Res B 2005; 75(1):177-84. 5) Sato M. et al, J Biomed Mater Res B 2007 Mar 23;83(1):181-8. 6) Kaneshiro K. et al. Biochem Biophys Res Commun. 2006 Oct 20; 349(2): 723-31. 7) Kaneshiro N, et. Al. Eur Cell Mater. 2007 May 22; 13: 87-92. 8) 国際出願番号 : PCT/JP2006/303759 出願日: 2006 年 2 月 28 日 出願人:(株)セルシード, 発明者 : 佐藤正人他 9) Nagai T. et al, Tissue Engineering - Part A. 2008; 14 (7), 1183-1193. 10) Nagai T. et al, Tissue Engineering - Part A 2008; 14 (7):1225-1235. 11) Sato, M. et al Med Biol Eng Comput. 2008; 46 (8):735-743. 12) Mitani, G. et al BMC Biotechnology 2009 9:17 13) Sato, M. et al J Jpn Orthop Assoc 2008 82(8) S930. 動物を対象とした前臨床試験により細胞シートの有効性を確認でき、新規治療法となり得ることが期待されたため、平成 21 年 10 月以降、臨床研究審査委員会の承認の下、「細胞シートの安全性並びに性状評価に関する研究」を実施してきた(別添 8「製品標準書参照」)。その結果、患者由来細胞を使用して作製した移植用培養組織としての細胞シートの安全性の確認と製造方法が確定できた。実際にセルプロセッシング室内でヒト培養軟骨細胞シートの試験製造を 2 度に渡り実施しており、医の倫理委員会の承認も得られた。 よって、本臨床研究が実施可能であると判断した。
臨床研究の実施計画	対象疾患:外傷または変性により生じた膝関節軟骨損傷 方法:対象患者に対して、術前関節鏡検査時と細胞シート移植時に、それぞれ

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	れ事前に十分な時間をかけて患者本人と家族に対してインフォームドコンセントを行い、合計 2 回の同意書を取得して本臨床研究を行う。 関節鏡検査時に軟骨損傷程度を確認し、その際に細胞シート作製のために必要な、滑膜(1 g 以上)と大腿側関節面非荷重部の軟骨(3 g 以上)を採取する。手術室からセルプロセッシング室へ採取した組織を運搬し、同室内で細胞を単離し、温度応答性培養皿を用いて細胞シートを作製する。 作製された軟骨細胞シート(最終製品)を対象患者に対して計画された予定手術時に軟骨損傷部へ移植する。軟骨損傷部の大きさに合わせて、複数枚を移植する事もある。軟骨損傷部が不良組織で充填されている場合はこれを切除して、病巣部を洗浄した後、損傷部の直上に損傷部が覆われるように細胞シートを移植する。 評価項目: 1.安全性:有害事象の発生の有無 2.有効性:術前、術後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年における臨床評価、単純レントゲン写真、MRI 検査。術後 1 年の時点での関節鏡、超音波法、病理検査による評価(別添 2「研究実施計画書」9 術後検査・評価項目とスケジュール参照)。 エンドポイント:細胞シート移植後 1 年まで 研究実施予定期間:承認後～3 年間 予定症例数:10 例 東海大学医学部付属病院における年間の関節軟骨損傷に対する手術件数は 30 例程度であるが、選択基準等を鑑み、また培養期間に約 3 週間を要し、この間クロスコンタミネーションの防止からセルプロセッシング室には他の被験者の細胞を持ちこまないように実施するため、当該実施期間で適当と思われる症例数を予定症例数とした。なお、プライマリーエンドポイントである安全性の評価が十分に達成できたと判断した場合、本臨床研究は、予定症例数に達しなくても終了する。
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	1)被験者の選定 研究責任医師及び分担医師は、被験者の健康状態、症状、年齢、同意能力等を考慮し、被験者を本臨床試験の対象とすることの適否を慎重に検討する。 2)同意取得 研究責任医師及び分担医師は、本臨床試験の対象として適切と判断した被験者に対して、本臨床試験の説明を十分に行い、文書による同意を取得する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	3)適格性判定 研究責任医師及び分担医師は、「選択規準」及び「除外規準」に基づく検査を実施し、適格性を判定する。 諸検査の結果、対象者となりえると判断された場合、入院後、病棟において、本人並びに家族へ説明書と各種画像並びに動画等を用いたコンピュータプレゼンテーションを併用して、術前関節鏡検査施行前と細胞シート移植前に、十分なインフォームドコンセントを実施し、2回の同意を確認する。
説明事項	以下の項目について説明する。(別添 3「同意書参照」) 1.臨床研究とは 2.細胞シートについて 3.臨床研究の目的 4.臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間 5.臨床研究の方法 6.あなたに守っていただきたいこと 7.予想される効果(利益)及び副作用(不利益) 8.臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて 9.他の治療方法について 10.臨床研究が中止される場合 11.細胞シートに関する新しい情報の提供について 12.あなたの人権・プライバシーの保護について 13.臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について 14.費用の負担について 15.利益相反について 16.この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先
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。
代諾者の選定方針	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	有害事象取り扱い 1)症状または疾患 手術後に発現した、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候、症状または疾患は、有害事象として扱う。合併症の程度が悪化した場合も、有害事象として扱う。なお、有効性評価指標の程度が悪化した場合は、有害事象として扱わない。 2)他覚所見 臨床研究開始前検査値*と比較し、最終検査日までに、異常化(正常→異常、異常→さらに異常)を示した場合は、有害事象として扱う。また、臨床研

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

究開始前検査値*が欠測しており、細胞移植投与後に異常値となった場合は、有害事象として取り扱う。ただし、欠測している場合は、同意取得日の 30 日前までの値を判断の参考値として利用する。

*：同意取得後、観察期に実施された検査値（複数回実施されたものは、治療期開始時に近い値とする）

本研究実施計画書に規定された項目、規定されていない項目を問わず、有害事象とされたものについては、発現時、最大悪化時、転帰判定時及び関連性の判定に必要と考えられたデータについてカルテに記載する。

3) 有害事象の記録と調査

有害事象が発現した場合は、その症状または疾患、他覚所見の内容、発現日、程度、重篤度、処置の有無およびその内容、転帰およびその判定日、本臨床研究との関連性およびその理由をカルテに記載する。なお、疾患名を記載する場合、その疾患に付随する症状は、有害事象として記載しない。

治療中に観察された症状または疾患、他覚所見において、有害事象が認められた場合は、本臨床研究との因果関係の有無に係わらず、原則として正常化または有害事象として促えないレベルに回復するまで追跡調査を行う。ただし、研究責任医師または分担医師が回復と判断した場合はその限りではない。その場合は回復と判断した根拠をカルテに記載するものとする。器質的な障害（脳梗塞・心筋梗塞など）で不可逆的な有害事象が認められた場合は、症状が安定または固定するまで追跡調査を行うこととする。

4) 有害事象の分類

有害事象の程度は、以下の基準で分類する。

- ①軽 度：患者の日常生活を損なわない程度
- ②中等度：患者の日常生活に支障があるが、かなり我慢すれば活動が行える程度
- ③高 度：患者の日常生活の遂行を大きく妨げる程度

有害事象の転帰は、以下の基準で分類する。

- ①回復：正常化または有害事象として促えないレベルまでに回復したもの
- ②継続：その時点で回復に至っていないもの
- ③不明（死亡）：患者死亡のため転帰が不明だったもの

5) 有害事象と本臨床研究との関連性の判定

本臨床研究との関連性は、被験者の状態、治療との時間関係、その他の要因による可能性等を勘案し、以下の関連性の判定基準に従い判定する。

- ①明らかに関連あり
- ②おそらく関連あり
- ③関連があるかもしれない
- ④関連なし

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	有害事象については、本臨床研究との関連性が①～③と判定されたものを本臨床研究との関連性が否定できない有害事象、本臨床研究との関連性が④と判定されたものを本研究との関連性が否定できる有害事象とする。 6) 重篤な有害事象 治療中に、本臨床研究との因果関係の有無にかかわらず重篤な有害事象が発現した場合、研究責任医師または研究分担医師は、被験者に対して直ちに適切な処置を行う。研究責任医師は、速やかに医学部長、病院長及び医の倫理委員長に報告する。また、本臨床研究が10例に満たなくても、研究を中止する。 【重篤な有害事象】 1) 死亡 2) 死亡につながる恐れのある症例 3) 障害 4) 障害につながる恐れのある症例 5) 1)から4)に掲げる症例に準じて重篤である症例 6) 後世代における先天性疾病または異常 7) 新たな情報の提供 実施者は本臨床研究の安全性に関する新たな情報を得た場合には、速やかに病院長、医学部長、臨床研究責任医師および分担医師に文書で報告する。臨床研究責任医師および分担医師は被験者へ追加説明し、必要に応じて説明文書・同意文書の改定を行う。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	通常の手術療法の術後経過観察と同様に、外来診療にて、原則として5年以上のフォローアップを実施する。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	④ 無
補償が有る場合、その内容	臨床研究賠償責任保険に加入しており、その補償範囲内での補償が可能である。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	細胞シートの作製は、被験者を一人ずつ行うので、臨床研究責任者及び研究分担者を含めて整形外科に所属する医師は全て被験者が誰であるかを知ってしまう事、また、臨床データ(カルテ情報や術前術後の検査データ、画像データ)は全て電子カルテに保存されるので、患者情報に関しては、東海大学医学部付属病院に勤務している医師であれば、業務上アクセス可能なものである為、本臨床研究に特化した匿名化は行わない。しかし、一般の入院患者と同様の匿名性は維持されており、個人情報の管理は患者IDによって管理される。また、臨床試験終了後のデータ等は連結可能匿名化し、臨床データの解析や学会発表時などには、個人情報の保護に努め、被験者の

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	プライバシーを保護する。
その他	本研究で得られた細胞は手術でしか得られない大変な貴重なものであり、本研究終了後に余剰となった試料(軟骨細胞、滑膜細胞)は、被験者の同意を得た上で(同意書参照)、連結不可能匿名化して他の研究に用いることがある。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	① 当該研究に係る研究資金の調達方法
	本臨床研究は、厚生労働省科学研究補助金 再生医療実用化研究事業からの研究資金を充てるものとする。
	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 自己細胞を使用した軟骨再生医療に関しては、国外では既に 20 年近く前から、Genzyme 社の Autologous Chondrocyte Implantation(ACI)が既に 2 万例近く世界で実施されているが、小さな軟骨欠損にのみ適用されている。この手法では骨膜を使用するため、その石灰化や肥厚がしばしば問題になっている。さらに健常部を 2 箇所犠牲にするなど手術的側面からも問題が多く、治療成績も骨髄刺激法と有意差がないとする報告もあり、評価は分かれている。国内では、広島大学で考案したアテロコラーゲンゲル包埋培養軟骨細胞移植法を J-TEC が治験をほぼ終了し、保険収載前段階にある。信州大学では、Type I collagen を担体とする培養自己骨髄間葉系細胞移植による軟骨欠損修復が臨床応用されている。しかしながら、いずれも骨膜を使用して、小さな軟骨欠損に適用されるもので従来の ACI と同様の問題点を抱えている。 当該研究の新規性は下記 4 点である。 ・細胞シートによる関節軟骨再生医療(上皮系以外の組織で世界初)である。 ・骨膜を使用しない。 ・変形性関節症で常に混在する 2 種類の軟骨損傷型(全層欠損と部分損傷)の両方での有効性を動物実験で確認している。 ・従来から行われている外傷性の軟骨損傷だけでなく、変性による軟骨損傷にも適用する。

添付書類

- 研究者の略歴及び研究業績(別紙 1、別紙 2)
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況(別添 12: CPC 概要、別添 13: 衛生管理基準書 - 改訂、別添 14: バリデーション基準書)
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果(別紙 3)
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況(別紙 4)
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨(別紙 5 - 改訂版)
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式(別添 3: 同意書(説明文書) - Ver.2)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- その他(資料内容:別紙 6:倫理委員会の承認書)
- その他(資料内容:別添 1:臨床研究等審査申請書 - 改訂版)
- その他(資料内容:別添 2:研究実施計画書 - 改訂版)
- その他(資料内容:別添 4:臨床研究責任者・分担者・協力者・履歴書)
- その他(資料内容:別添 5:臨床研究業務分担リスト)
- その他(資料内容:別添 6:参考文献)
- その他(資料内容:別添 7:東海大学伊勢原キャンパス利益相反マネジメント委員会;臨床研究等に係る利益相反自己申告書)
- その他(資料内容:別添 8:ヒト培養軟骨細胞シート製品標準書 - 改訂版-2)
- その他(資料内容:別添 9:ヒト培養軟骨細胞シート作業標準書 -第 2 版)
- その他(資料内容:別添 10:ヒト培養軟骨シート品質検査標準書・記録書 -第 2 版)
- その他(資料内容:別添 11:細胞移植再生医療運営委員会活動報告・委員会名簿)
- その他(資料内容:別添 15:逸脱管理手順書)
- その他(資料内容:別添 16:東海大学医学部医の倫理委員会規程)

研究の概要

1. 目的

膝関節軟骨損傷患者を対象として、関節内組織より単離した細胞を、温度応答性培養皿を用いて培養し、細胞シートを作製し、軟骨損傷が生じている部位へ移植する。この新規治療法の安全性をプライマリーエンドポイントとして客観的に評価する。また、各種の臨床的評価を実施して、効果に関するデータを収集する。

2. 研究対象

外傷または変性により生じた膝関節軟骨損傷

3. 研究方法

術前の関節鏡検査時に、上記診断を確定すると共に、滑膜と軟骨を少量採取する。採取した組織をセルプロセッシング室へ運搬し、そこで細胞を単離後、温度応答性培養皿へ播種して細胞シートを作製する（ヒト培養軟骨細胞シート製品標準書及び品質管理標準書・記録書参照）。軟骨損傷部の不良組織を切除し洗浄後、細胞シートを移植する。術後評価としては、臨床評価基準をもとに評価する。また、単純レントゲン写真、MRI、関節鏡、レーザー誘起超音響法、生検による病理検査などを術後プロトコールに従って実施し、術後の軟骨再生状態を評価する。

4. 研究期間および予定症例数

承認後から3年間

10症例

*プライマリーエンドポイントである安全性の評価が十分に達成できたと判断した場合、本臨床研究は、予定症例数に達しなくても終了する。

5. 研究組織

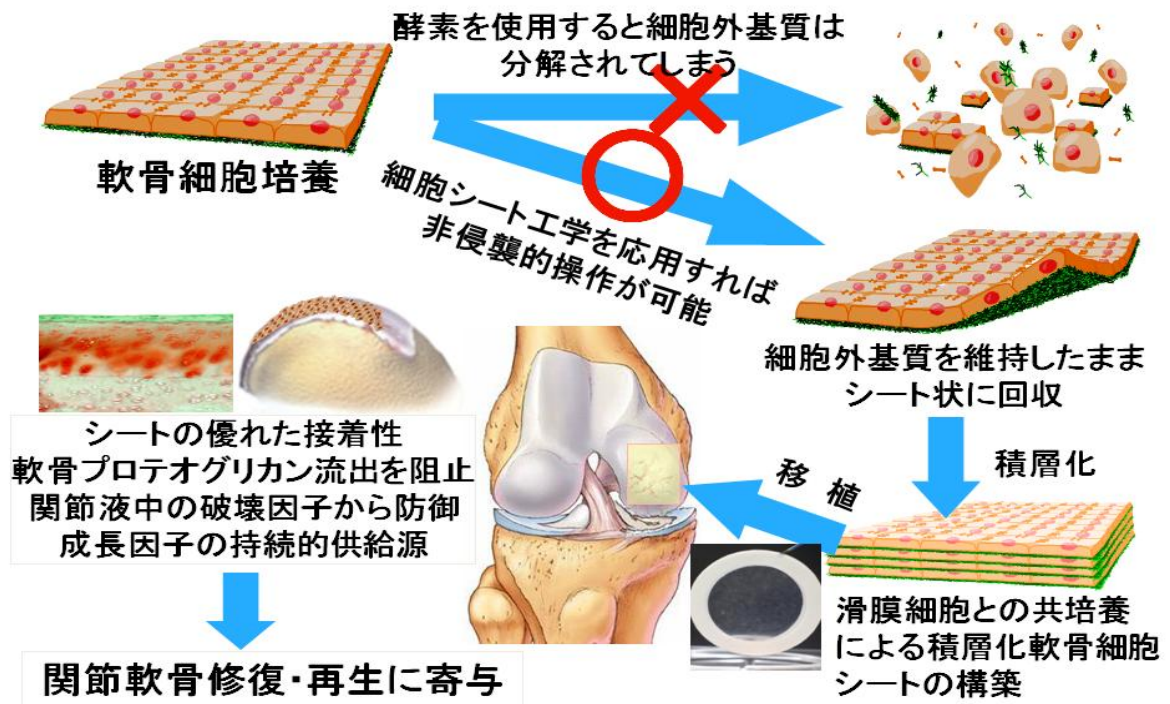
東海大学医学部外科学系整形外科学

東海大学医学部基盤診療学系再生医療科

東海大学医学部附属病院整形外科

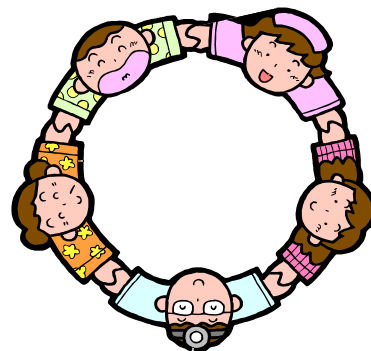
東海大学医学部附属病院診療協力部セルプロセッシング室

細胞シートによる関節軟骨修復・再生



患者さまへ

「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」 の参加に関する説明文書



《はじめに》

この説明文書は変形性関節症や骨軟骨損傷などの病気で、関節の痛みがある患者さまに対して、細胞シートの移植治療を行う目的で、患者様から手術の際に関節の組織を御提供頂くことで行える臨床研究について述べたものです。この臨床研究は手術の際に関節の組織を患者さまから御提供頂き、それから培養して移植用の細胞シートを作製後軟骨損傷部へ移植するものです。この説明文書は、この臨床研究の内容を理解し、十分に考えた上で、この臨床研究への参加を決めていただくために、患者さまに向けて書かれたものです。

- ① この臨床研究に参加するかどうかは患者さま本人の意思により決めていただくことで、決して強制されるものではありません。
- ② いったん同意されてもいつでも同意を取り消すことができます。
- ③ この臨床研究に参加されない場合でも、臨床研究の途中で同意を取り消された場合でも、我々は患者さまに対して現時点で考えられる最善の治療を行いますので、あなたが不利益を受けることはありません。

これら3つのことをご理解のうえ、この臨床研究に参加するかどうかを、ご検討ください。



東海大学医学部附属病院 整形外科 ver.2
2011年6月24日作成

目次

1. 臨床研究とは.....	3
2. 細胞シートについて.....	3
3. 臨床研究の目的.....	3
4. 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間.....	3
5. 臨床研究の方法.....	4
6. あなたに守っていただきたいこと.....	5
7. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）.....	5
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて.....	6
9. 他の治療方法について.....	6
10. 臨床研究が中止される場合.....	6
11. 細胞シートに関する新しい情報の提供について.....	7
12. あなたの人権・プライバシーの保護について.....	7
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について.....	7
14. 費用の負担について.....	7
15. 利益相反について.....	7
16. この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先.....	7

1. 臨床研究とは

最近の医学の進歩には目覚ましいものがあることはご存知のことと思います。病気を持つ患者さまへの治療は、病気を予防したり、治したり、症状を軽くしたりするという好ましい作用（治療効果）をもつ一方、好ましくない作用（副作用・合併症）が現れる場合もあります。病気の予防あるいは治療にあたっては、治療効果に優れ副作用・合併症の少ないことが望まれます。そのために不可欠なのが、患者さまを対象として治療方法の有効性や副作用・合併症を調べる臨床研究です。このような臨床研究の結果、広く一般の患者さまが“時代に即した新しい治療”を受けることが出来るようになるのです。

臨床研究は、参加される患者さまの安全とプライバシーを守る為に厚生労働省が定めた「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成18年7月3日施行、平成22年11月1日全部改正 平成22年厚生労働省告示第380号）並びに薬食機発1215第1号「次世代医療機器評価指標の公表について」の別添1「関節軟骨再生に関する評価指標」（平成22年12月15日厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知）を遵守し、「臨床研究実施計画書」に基づいて行われます。この説明文書は、臨床研究に参加される患者様に、臨床研究の内容を十分に理解して頂いた上で、参加されるか否かを決めて頂くための文書です。

この臨床研究を行うことについては、本学の医の倫理委員会でその科学性、倫理性に関する十分な審査が行われ、その結果実施することの承認が得られています。

2. 細胞シートについて

この臨床研究で患者さまの軟骨損傷部に移植を行うのは細胞シートというものです。既に角膜の再生や心筋の再生に有効であることが確認され、実際に患者さまへの移植も臨床応用されているものです。私共は、傷んだ関節軟骨の治療にも、この細胞シートの移植が有効であると見込んで、関節を損傷した動物モデルを用いて研究を重ねてきました。その結果、細胞シートを移植すると軟骨損傷が治ったり、それ以上悪くなるのを防いだりする効果があることを見出しました。ラットとウサギとミニブタを使った動物実験で確認してきました。細胞シートは患者さまから取り出した細胞を培養することにより作製しますが、培養により細胞の性質が失われてこないか、培養細胞の染色体に異常が出てこないか、あるいは腫瘍ができてこないかなどの確認も行っております。今回は、患者さまから頂く関節組織を用い細胞シートを作製し軟骨損傷部へ移植することが目的であります。

3. 臨床研究の目的

この臨床研究は、「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」といいます。この臨床研究の目的は、関節軟骨損傷の治療を行うために、患者さまから手術の際に関節組織（軟骨、滑膜等）の一部を御提供頂き、それから実際に移植で使う軟骨細胞シートを作製して、患者さまの軟骨損傷部へ移植します。この新規治療法の安全性をプライマリーエンドポイントとして客観的に評価します。また、各種の臨床的評価を実施して、効果に関するデータを収集します。

4. 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間

この臨床研究は当院に入院する患者さまのうち10名の患者さまに参加していただく予定です。あなたがこの臨床研究への参加に同意した日から、細胞シート移植後約1年の期間が臨床研究参加期間となります。なお、安全性の評価が十分に達成できたと判断した場合、目標症例数に達しなくても終了することがあります。

5. 臨床研究の方法

今回の臨床研究の対象となる患者様は、関節の病気または怪我のために、手術の適応となった方に限ります。臨床研究に参加され、手術をお受けになるにあたって、患者さまの治療と安全が最優先に行われるものであることをお約束いたします。

（１）手術

対象となる手術は、骨切り術、靱帯再建術、関節鏡視下手術などです。手術そのものに関する詳しい説明は主治医より別にお話いたします。まず関節鏡を用いて関節内を確認し軟骨の損傷の程度を確認します。その後関節内に存在する軟骨組織、滑膜組織などを一部採取し移植用軟骨細胞シートを作製します。軟骨細胞シートは後日軟骨損傷部へ移植を行い軟骨損傷の修復の具合を定期的に確認していく予定です。

（２）組織の御提供について

関節鏡手術の際に患者さまの関節内の組織の一部を御提供頂くことをお願い申し上げます。この組織の一部を用いて、培養して実際に移植で使う細胞シートを作製し、軟骨損傷部へ移植することが今回の研究です。

（３）細胞シートの移植

患者さまの関節内組織より作製した細胞シートを軟骨損傷部に移植します。関節包を切開、または関節鏡を用いて軟骨損傷部を確認し、損傷部を覆うように作製した細胞シートを移植します。移植後の軟骨修復については定期的に評価していきます。

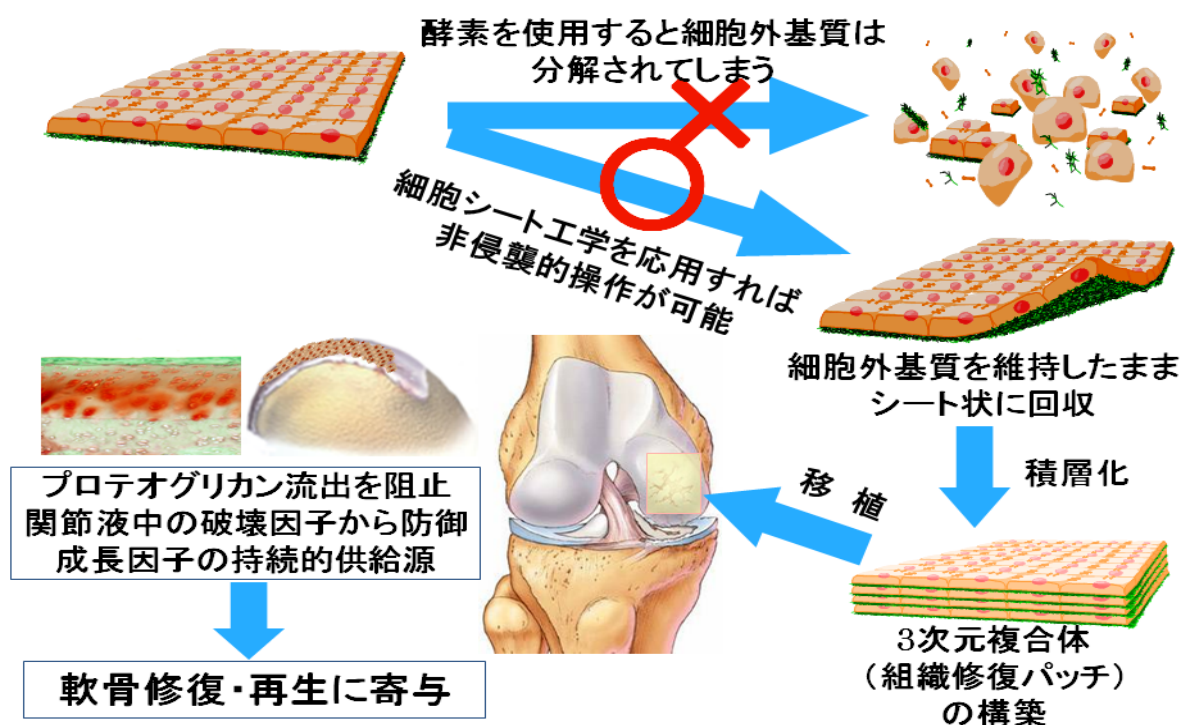
（４）術後評価

術後の評価は、臨床評価基準に従って評価します。レントゲン、MRI、関節鏡、超音波法などを用いて定期的に評価を行います。関節鏡は術後約1年後に施行し損傷軟骨の状態を評価します。

（５）実験終了後の試料の処理

本研究で得られた細胞は手術でしか得られない大変な貴重なものであり臨床研究終了後に余剰となった試料は連結不可能匿名化して、他の研究に用いることがあります。プライバシーに関するあなたの個人情報は厳重に保護されます。

細胞シート工学を応用した関節軟骨修復・再生



6. 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た場合、患者さまが本来受ける手術に追加して行う処置は、関節鏡検査時に軟骨1gと滑膜3gを採取させていただくことと、作製した細胞シートを手術時に軟骨損傷部へ移植するということです。これらの処置は通常の検査や手術の時に短時間に実施可能なものです。患者さまは、通常通りに手術を受けていただくのみとなります。手術後の安静度も入院期間も通常の手術の場合と同様になりますので、特別なことは全くありません。

7. 予想される効果及び副作用

この臨床研究は患者さまの関節内組織の一部を御提供いただき、細胞シートを作製後軟骨損傷部へ移植を行うものです。動物実験の結果からは、軟骨損傷の修復を確認しました。しかしながら、ヒトへの臨床応用は初めてなものであるため、予期しない結果が生じる場合があります。各種の臨床的評価を実施することで、効果に関するデータを収集します。細胞シートの組織は患者さま本人の組織であり移植による拒絶反応はないと考えられます。また、関節軟骨には血管、神経がありませんし、細胞シートの設置時に縫合等の特別な処置をするわけでもありません。したがって、細胞シート移植時に通常の手術以上に大きな副作用が生じることは考えにくいものです。感染や血栓症などの発生の可能性が考えられますが、やはり通常の手術と比べて頻度は変わらないものと考えられます。予期せぬ合併症が生じた場合は速やかに適切な対応をさせていただきます。

*ウシ胎児血清（FBS）使用のリスク

細胞シートを作製する培養時にFBSを使用しております。このFBSは、狂牛病（BSE）の発生していないニュージーランドを原産国とし、すべて厳格な輸入基準に基づいて製造されています。分析証明書も発行されています。Gibco / Invitrogen cell culture社の動物血清は収集から最終的な製品まで、GMP基準を遵守して作製されています。本臨床研究では、軟骨細胞の増殖性能が良好であることを確認できたFBSの同一ロットのものを全て使用し、さらに輸入後、国内で35グ

イの γ （ガンマ）線照射を実施してFBSを滅菌しており、安全性の高いものを使用しております。しかしながら、異種の動物由来製品であるために、BSEや現状では認知されていない感染症等の将来的な発症が全くゼロになるとは言い切れません。

* 抗生剤使用のリスク

細胞シートを作製する培養時に抗生物質を使用しております。これは約3週間の培養期間中に細菌から細胞を守るために使用しております。これにより、感染症のない細胞シートの作製が可能となります。抗生物質の一般的な副作用には、胃のむかつき、下痢、さらに場合によっては、腎臓、肝臓などの器官の機能を障害するような重い副作用を起こすこともあります。血液検査でこのような有害反応が出ていないか調べることができます。移植時の細胞シートに残っている抗生物質は、通常の内服や点滴で投与する場合よりも極めて低いものであことがわかっております。しかしながら、どんなにわずかな量であっても抗生物質がアレルギー反応を起こすこともあります。軽いものでは、かゆみのある発疹や軽い喘鳴（ぜいめい）、重いものにはアナフィラキシーショックと呼ばれる命にかかわるアレルギー反応があり、これはのどの腫れ、呼吸困難、血圧低下などを起こします。移植時の細胞シートに残っている抗生物質は極めて低いものですが、これらの副作用のリスクをゼロにすることはできません。

* 感染のリスク

移植する細胞シートはセルプロセッシング室という衛生管理が厳重にチェックされた部屋で作製されており、細菌やマイコプラズマ等が混入する確率は低いものです。細胞シートの品質管理は厳重にチェックされておりますが、万が一、細胞シートに問題があることが移植後に判明した場合は、速やかに患者さまへお知らせするとともに、必要な処置（抗生剤投与、関節鏡での洗浄、移植細胞シートの除去、経過観察など）を行います。

8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて

この臨床研究に参加するかしないかはあなたの自由意思によります。参加をお断りになられても、不利益を受けることはありません。たとえそれが臨床研究中であっても、あなたはいつでも参加をやめることができます。ただし、その場合は担当医師に申し出てください。これは、あなたの健康管理に万全の注意をはらうためです。なお、臨床研究の途中で同意を取り消された場合でも、現時点で考えられる最善の治療を行いますので、あなたにとって何ら不利益を受けることはありません。あなたのデータは他の患者様と同様、電子カルテ内にのみ残ります。

9. 他の治療方法について

軟骨損傷に対する他の治療法としては、ヒアルロン酸やステロイドの関節内注射があります。また、関節鏡視下手術や骨髄刺激法、骨切り術等があります。「臨床研究」の参加を希望しない場合、これらの手術の詳しい内容は主治医からお話します。

10. 臨床研究が中止される場合

この臨床研究への参加に同意していただいても、次の場合には臨床研究を中止させていただきます。

- (1) 患者様やご家族より参加取りやめの申し出があった場合
- (2) 手術中の所見により組織の採取が不適當であると考えられた場合
- (3) 手術中に不測の合併症等が生じた場合
- (4) 担当医師の判断で臨床研究への参加・継続を中止したほうが良いと判断した場合
- (5) 何らかの理由により臨床研究実施を中止した場合

なお、この臨床研究への参加・継続を中止した場合にも、通常の治療が最優先されることに変

わりありません。

1 1. 細胞シートに関する新しい情報の提供について

臨床研究に参加された後に、患者様やご家族の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合（例えば、他の患者さんで合併症等の報告が新たに発生した）、できる限り早くお伝えし、臨床研究への参加継続の意思の確認をいたします。特に重要な情報の場合は、文書でお知らせいたします。

1 2. あなたの人権・プライバシーの保護について

当病院以外の専門の医師にも判断してもらうため、第3者機関の医師が、あなたの画像診断フィルム（X線やMRIのフィルムなど）を確認することがあります。これらの関係者には守秘義務がありますので、いずれの場合も、プライバシーに関するあなたの個人情報は厳重に保護されます。なお、同意文書に署名又は記名捺印されることによって、あなたの医療記録や画像診断フィルムを閲覧することを承諾していただいたことになります。さらにこの臨床研究に参加することにより得られた結果は、学会で発表されることがあったり、医学雑誌に掲載されることもあります。この場合にも、プライバシーに関するあなたの個人情報は厳重に保護されます。

1 3. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について

この臨床研究が原因と考えられる何らかの健康被害が発生した場合、すぐに担当医師にご連絡ください。また、この臨床研究に伴う合併症により入院が長期化した場合の治療費については、今回の研究の場合、国が定めた医薬品副作用被害救済制度の適用にはなりません。臨床研究賠償責任保険には加入しておりますので、その補償範囲内での補償が可能です。

1 4. 費用の負担について

保険給付の適応となる医療費は、あなたの健康保険から給付されます。この臨床研究に参加された場合、細胞シート作製と細胞シート移植に関しての諸費用は、当方で負担いたします。

1 5. 利益相反について

臨床研究責任者は、株式会社セルシードから研究費を受領し、細胞シート製造方法の最適化や培養器材の改良等の共同研究を実施しております。東海大学伊勢原キャンパス利益相反マネジメント委員会へ申請し、承認されております。この利益相反の状態の存在が、あなたに何ら危険を及ぼすものとは考えられません。また、今回の臨床研究の実施に関して影響を及ぼすようなことは一切ありません。

1 6. この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

この臨床研究について分からないことやさらに詳しい説明が欲しい場合、いつもと違う症状が現れた場合、心配なことがある場合、気がかりなことがある場合は、いつでもご連絡ください。

1) 臨床研究責任医師；

氏名； 佐藤 正人 （職名；准教授）

連絡先；0463-93-1121

2) 臨床研究分担(担当)医師；

氏名； 三谷 玄弥 （職名；講師）

連絡先；0463-93-1121

3) 臨床研究分担(担当)医師；

氏名； 鵜養 拓 （職名；医師）

連絡先；0463-93-1121

《おわりに》

以上の説明を十分にご理解いただけましたでしょうか。

この臨床研究について考えていただき、参加してもよいとお考えになりましたら、「同意文書」にお名前と日付をご記入ください。もしも分かりにくい内容やご不明な点があった場合やさらに詳しい説明が必要でしたら担当医師までご遠慮なくおたずねください。

《MEMO欄》

【カルテ保管用】

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

(IDカード欄)

同意書

私は「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」の臨床研究について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で“✓”をつけてください）

- ☐ 臨床研究とは
- ☐ 細胞シートについて
- ☐ 臨床研究の目的
- ☐ 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ あなたに守っていただきたいこと
- ☐ 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- ☐ 他の治療方法について
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- ☐ あなたの人権・プライバシーの保護について
- ☐ 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担について
- ☐ 利益相反について
- ☐ この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/臨床研究参加者名(自筆署名)； (本人)

・臨床研究後の細胞の取扱いに関して

あなたの細胞を医学の発展のために他の研究に使用することに同意します。

患者さま/臨床研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」の臨床研究について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

【責任医師保管用】

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

(IDカード欄)

同意書

私は「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」の臨床研究について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で“✓”をつけてください）

- ☐ 臨床研究とは
- ☐ 細胞シートについて
- ☐ 臨床研究の目的
- ☐ 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ あなたに守っていただきたいこと
- ☐ 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- ☐ 他の治療方法について
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- ☐ あなたの人権・プライバシーの保護について
- ☐ 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担について
- ☐ 利益相反について
- ☐ この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

同意日： 年 月 日

患者さま/臨床研究参加者名(自筆署名)； (本人)

・臨床研究後の細胞の取扱いに関して

あなたの細胞を医学の発展のために他の研究に使用することに同意します。

患者さま/臨床研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」の臨床研究について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日： 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

同 意 書

私は「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」の臨床研究について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で“✓”をつけてください）

- ☐ 臨床研究とは
- ☐ 細胞シートについて
- ☐ 臨床研究の目的
- ☐ 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ あなたに守っていただきたいこと
- ☐ 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- ☐ 他の治療方法について
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- ☐ あなたの人権・プライバシーの保護について
- ☐ 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担について
- ☐ 利益相反について
- ☐ この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

同意日： 年 月 日

患者さま/臨床研究参加者名(自筆署名)； (本人)

- ・ 臨床研究後の細胞の取扱いに関して
あなたの細胞を医学の発展のために他の研究に使用することに同意します。

患者さま/臨床研究参加者名(自筆署名)； (本人)

整形外科の「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」の臨床研究について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日： 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

【患者様用】

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

(I D カード欄)

同 意 書

私は「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」の臨床研究について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（□の中にご自分で“✓”をつけてください）

- ☐ 臨床研究とは
- ☐ 細胞シートについて
- ☐ 臨床研究の目的
- ☐ 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ あなたに守っていただきたいこと
- ☐ 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- ☐ 他の治療方法について
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- ☐ あなたの人権・プライバシーの保護について
- ☐ 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担について
- ☐ 利益相反について
- ☐ この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/臨床研究参加者名(自筆署名)； (本人)

・臨床研究後の細胞の取扱いに関して

あなたの細胞を医学の発展のために他の研究に使用することに同意します。

患者さま/臨床研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」の臨床研究について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

【カルテ保管用】

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

(I D カード欄)

同 意 書

私は「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」の臨床研究について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（□の中にご自分で“✓”をつけてください）

- ☐ 臨床研究とは
- ☐ 細胞シートについて
- ☐ 臨床研究の目的
- ☐ 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ あなたに守っていただきたいこと
- ☐ 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- ☐ 他の治療方法について
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- ☐ あなたの人権・プライバシーの保護について
- ☐ 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担について
- ☐ 利益相反について
- ☐ この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/臨床研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」の臨床研究について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

【責任医師保管用】

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

(IDカード欄)

同意書

私は「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」の臨床研究について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（□の中にご自分で“✓”をつけてください）

- ☐ 臨床研究とは
- ☐ 細胞シートについて
- ☐ 臨床研究の目的
- ☐ 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ あなたに守っていただきたいこと
- ☐ 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- ☐ 他の治療方法について
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- ☐ あなたの人権・プライバシーの保護について
- ☐ 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担について
- ☐ 利益相反について
- ☐ この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/臨床研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」の臨床研究について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

同 意 書

私は「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」の臨床研究について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（□の中にご自分で“✓”をつけてください）

- ☐ 臨床研究とは
- ☐ 細胞シートについて
- ☐ 臨床研究の目的
- ☐ 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ あなたに守っていただきたいこと
- ☐ 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- ☐ 他の治療方法について
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- ☐ あなたの人権・プライバシーの保護について
- ☐ 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担について
- ☐ 利益相反について
- ☐ この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/臨床研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」の臨床研究について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

【患者様用】

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

(I D カード欄)

同 意 書

私は「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」の臨床研究について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（□の中にご自分で“✓”をつけてください）

- ☐ 臨床研究とは
- ☐ 細胞シートについて
- ☐ 臨床研究の目的
- ☐ 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ あなたに守っていただきたいこと
- ☐ 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- ☐ 他の治療方法について
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- ☐ あなたの人権・プライバシーの保護について
- ☐ 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担について
- ☐ 利益相反について
- ☐ この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/臨床研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」の臨床研究について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

平成 23 年 8 月 26 日

先端医療振興財団先端医療センターから申請のあった
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

先端医療振興財団先端医療センター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. 急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床研究
申請者：先端医療振興財団先端医療センター センター長 鍋島 陽一
申請日：平成 23 年 4 月 22 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床研究
申請年月日	平成23年4月22日
実施施設及び研究責任者	実施施設：先端医療センター 坂井 信幸
対象疾患	心原性脳塞栓症
ヒト幹細胞の種類	ヒト自己骨髄単核球
実施期間、対象症例数	承認日から3年間、12症例
治療研究の概要	心原性脳塞栓症は重篤な後遺症を残すが、現在のところ有効な治療法は発症3時間以内の血栓溶解療法のみである。本臨床試験は脳梗塞発症7-10日後の患者に対し、自己骨髄細胞を採取し、骨髄単核球分画を経静脈的に投与し神経機能回復効果と安全性を評価する。
その他（外国での状況等）	韓国において慢性期脳梗塞患者に対して骨髄間質細胞移植が行われている。日本では札幌医科大学で骨髄間質細胞を投与する同様な臨床試験が12例行われており、特に副作用は報告されていない。また共同研究を行う国立循環器病研究センターにおいて、自己骨髄単核球移植が8例行われ、有害事象はまだ報告無し。
新規性について	慢性期脳梗塞患者に対して骨髄間質細胞の投与は行われているが、亜急性期に骨髄単核球移植による再生療法の検討は新規性がある。

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

1) 第1回審議

- ①開催日時： 平成23年5月20日（金）16:00～19:00
（第15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23年4月22日付けで先端医療振興財団先端医療センター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：脳塞栓症）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

- 今回の共同研究では先端医療センターは高用量投与の部分にだけ関わるように考えられます。そうすると安全性をみているところではあるのに、よりリスクの高い部分だけを多施設で行うことになり、これは認めることは出来ません。国立循環器病センターと相談の上、再検討をお願い致します。

2) 第2回審議

- ①開催日時： 平成23年7月26日（火）13:00～16:00
（第16回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

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）

3. 同意・説明文書について

- 患者説明文書においては（別紙 6-1）、4 ページ目などにも、先端医療センターでは高用量しか行わないことを記載すべき（患者説明文書を最後まで読まないと、低用量に当たる可能性があるという患者が誤認してしまう可能性がある）。

3) 第3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、先端医療振興財団先端医療センターの資料が適切に提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結果、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における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

(研究計画書)

- 「国立循環器病研究センターでは既に低用量6症例の安全性に関する結論が「研究継続に問題なし」とでています（報告書、サマリーあり）。また高用量にすると危険性が上昇する可能性は低いです。」との返答。さらに同意書にも「低用量群の安全性は国立循環器病研究センターでのデータ」と明記した。

(同意説明文書)

- 「この臨床研究は国立循環器病研究センターですで行われており、25mlの骨髄採取による低用量群は全症例、国立循環器病研究センターで実施されています。従って、先端医療センターでは、50mlの骨髄採取による高用量群のみを実施することになります。」と明記。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

先端医療振興財団先端医療センターからのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：脳塞栓症）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。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 23 年 4 月 22 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2丁目2番 TEL: 078-304-5200 FAX: 078-304-5990
	名称	財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター
	研究機関の長 役職名・氏名	先端医療センター長 鍋島 陽 

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
急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究	脳血管内治療科 部長 坂井 信幸 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床研究		
研究機関			
名称	財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター		
所在地	〒650-0047 神戸市中央区港島南町 2-2		
電話番号	078-304-5200		
FAX番号	078-304-5990		
研究機関の長			
役職	財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター長		
氏名	鍋島 陽一 		
研究責任者			
所属	先端医療センター 脳血管内治療科 (神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科 兼務)		
役職	部長		
氏名	坂井信幸 		
連絡先 Tel/Fax	Tel: 078-304-5200 / Fax: 078-304-5990		
E-mail	n.sakai@siren.ocn.ne.jp		
最終学歴	平成5年2月 関西医科大学大学院医学研究科		
専攻科目	脳神経外科		
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	国立循環器病研究センター		
所在地	〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号		
電話番号	06-6833-5012		
FAX番号	06-6833-9865		
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	国立循環器病研究センター 理事長		
氏名	橋本 信夫		
臨床研究の目的・意義	近年、従来の治療法では対処できなかった難治性の虚血性心疾患や末梢動脈閉塞症に対し、再生医療学的手法を用いた新たな治療法の臨床応用が開始され、その臨床効果が示唆されている。特に、自己骨髄単核球を投与する様々な臨床試験で、有効性が示されるとともに、現在までのところ重篤な有害事象は報告されていない。また、脳梗塞モデルを使った検討では、骨髄単核球等を用いた梗塞後の静脈投与により、①脳梗塞により傷害された神経機能の改善効果、②脳梗塞容量の減少効果、③血管および神経再生の促進効果、等が多数の施設より示されている。本臨床試験は、心原性脳塞栓症患者に対し、自己骨髄単核球細胞の静脈内投与を行い、その安全性と神経機能の回復効果を評価することを目的としている。本治療法が確立されれば、現状で有効な治療法がない心原性脳塞栓症において、骨髄単核球移植を受けることにより、神経機能回復が見込まれ、患者が受ける恩恵は大きなものとなる。さらに、神経機能再生には障害部位における自己組織修復機能の活性化が極めて重要であることが明らかになりつつあり、本研究は脳の分野における再生医療の発展に関しても、非常に大きな意義を有している。		

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の対象疾患	
名称	心原性脳塞栓症
選定理由	心原性脳塞栓症は、心疾患に起因する塞栓による急性虚血性脳疾患である。本疾患は全脳梗塞中20%程度を占めるが、他の脳梗塞型に比べ、発症が急激で、かつ高い頻度で重篤な後遺症を残すことが特徴である。3000症例以上の患者の解析においても、退院時の40%以上が要介助であり、入院中死亡が18.6%であった。本疾患に対する有効な治療としては、発症3時間以内の血栓溶解療法のみであり、それに変わる治療法は確立していない。しかも、時間的制約やその他の理由により、血栓溶解療法の適応となる症例は少なく、多くの患者において恒久的かつ重篤な後遺症が残る。これらの状況を鑑み、血栓溶解療法に変わる新たな治療法を開発することは喫緊の社会的課題であり、上記の疾患を選定した。
被験者の選定基準	<選択基準> ①心原性脳塞栓症と診断されている。 ②年齢が20歳以上75歳以下である。 ③発症後7日目の時点でNIHSSが10点以上である。 ④来院時に比し、発症7日後のNIHSS改善度が5点以下である。 ⑤発症後10日以内に骨髓単核球細胞採取が可能である。 ⑥本人または代諾者から文書による同意が得られている。 <除外規準> ①CTにて脳内出血、くも膜下出血あるいは神経症状の悪化を伴う出血性梗塞が認められる。 ②開頭減圧術を予定している。 ③急性心筋梗塞を併発している。 ④出血性素因あるいは血液凝固異常を合併している。 ⑤血小板減少症を有する。(発症後の検査で血小板数≤ 10万/mm³) ⑥腎機能障害を合併している。(発症後の検査で血清クレアチニン≥ 2.0 mg/dl) ⑦治療を要する悪性腫瘍を有する。 - i 腹部CT検査、ii 胸部X検査、iii 便潜血検査、iv 腫瘍マーカー(CEA、Ca19-9)検査を行う。 ⑧コントロールされていない糖尿病性増殖性網膜症がある。 ⑨感染性心内膜炎が疑われる。 ⑩HBV、HCV、HIV、HTLV陽性である。 ⑪他の臨床試験に参加している。 ⑫担当医師の判断により、当試験への参入が不適切と考えられる。
被験者の選定基準	目標症例数は、骨髓採取量25ml(低用量群)および、骨髓採取量50ml(高用量群)の各6症例で合計12症例、実施期間は承認後3年間とする。 [附録]脳梗塞患者を心原性脳梗塞と診断する方法 心原性脳塞栓症の診断基準 A. 必須項目: 塞栓源となる心疾患の検出 機械弁、心房細動を伴う僧帽弁狭窄、心房細動(lone Af以外)、左心耳血栓、洞不全症候群、心筋梗塞、左室血栓、拡張型心筋症、左室壁運動の部分的消失、僧帽弁逸脱、僧帽弁輪石灰化、心房細動を伴わない僧帽弁狭窄、左房内乱流(smoke)、心房中隔瘤、卵円孔開存、心房粗動、lone Af、生体弁、鬱血性心不全、左室壁運動の部分的低下

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	B. 二次項目 1. 神経症候の突発完成 2. 多臓器への塞栓(既往、併発) 3. 特徴的なCT・MRI所見 1) 複数血管支配領域の脳皮質または小脳梗塞 2) 出血性梗塞(早期、皮質部広汎、基底核部) 4. 特徴的な脳血管撮影所見 1) 再開通現象(閉塞部位の末梢への移動、消失) 2) 栓子陰影 C. 補助的項目 1. 異なる血管領域のTIAの前駆 2. 特異な脳卒中症候群 global aphasia without hemiparesis、spectacular shrinking deficit、top of the basilar syndrome、isolated PCA syndrome 3. CT・MRI所見 1) 境界明瞭な皮質梗塞 2) 出血性梗塞(B3-2の特徴以外のもの) 4. 脳血管撮影所見 1) アテローム硬化性血管病変の欠如 2) 遠位分枝閉塞 3) 梗塞巣の広がりの説明できる血管閉塞所見の欠如 A+B2項目以上またはA+B1項目+C2項目以上を満たす場合を確定診断とする。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	自己骨髄単核球細胞
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	骨髄細胞保存液(RPMI1640 培地 100ml+ヘパリンナトリウム2000単位に混和する)を準備する。採取容器に骨髄細胞保存液:3mlおよびACD-A液:4ml(低用量群)又は骨髄細胞保存液:6mlおよびACD-A液:8ml(高用量群)を入れておく。吸引用注射器には骨髄細胞保存液を1mlずつ分注する。先端医療センター病院手術室において局所麻酔にて行い骨髄細胞を採取する(不穏、疼痛が強い場合は静脈麻酔を追加する)。患者の両側腸骨、左右各3-5箇所、合計6-10箇所より、骨髄穿刺針を用いて1回に数ml~十数ml吸引し低用量群では25ml、高用量群では50ml採取する。採取後、検体に識別コード及び登録番号を付し、主治医が先端医療センター細胞培養センター(セルプロセッシングセンター)に搬出する。
	単核球分離操作は主治医の責任の下、先端医療センターのスタッフと共に先端医療センター細胞培養センターで行う。4倍量のヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地を採取した骨髄に混和させ希釈する。遠心チューブにFicoll-Paque PREMIUMと希釈した骨髄が3:4の割合になるように加え、比重遠心法(400G、40分、室温)にて単核球を分離する。分離した単核球にヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地を加え、遠心(150G、10分、室温)、上清を除去し単核球の洗浄を行う。さらにヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地を加え、遠心(100G、10分、室温)、上清を除去する単核球の洗浄操作を2回繰り返す。得られた単核球細胞をヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地に懸濁し、一部を使用して細胞数測定をおこなう。懸濁した骨髄単核球細胞をチューブ等にて保存し、先端医療センター病院へ搬入する。以上の操作により分離された骨髄単核球細胞は、先端医療センター病院病棟にて末梢静脈より経静脈的に2ml/minの注入速度でシリンジポンプを用いて投与される。無菌性の担保のため、手術室で採取した骨髄細胞は主治医が滅菌チューブにて搬入し、開封及び細胞の処理は先端医療センター細胞培養センター(セルプロセッシングセンター)内の安全キャビネット内で行う。また、処理された細胞は滅菌されたシリンジに詰めた状態で主治医が搬出する。搬出後の細胞は、先端医療センター病院で無菌的に静注される。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

調製(加工)行程	有(無)
非自己由来材料使用	有(無) 動物種(ヒト)
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	担当医師は①細胞投与2時間後、24時間後、7日後、30日後に有害事象に関する全般的な評価(症例報告書参照)を行うとともに、②細胞投与24時間後、7日後、30日後における神経症状の悪化に関する評価(NIHSSおよびJSS)、③細胞投与24時間後、7日後における脳出血等に関する評価(Brain CT)、を行い症例報告書に記載する。 有害事象が発生した時は、担当医師は速やかに研究責任者および独立症例検討委員会へ有害事象名、細胞移植日、発現日、処置、記載時の転記等に関して報告する。研究責任者は骨髓細胞採取あるいは細胞移植との因果関係に関して調査し、可能な限り回復まで追跡調査を行う。 骨髓細胞精製の各操作段階において、安全性検査を実施する。単核球分離のため骨髓採取に用いる容器・その他の機材は全て滅菌されたものを使用し、無特に骨髓は滅菌処理が出来ないため、搬送に際し取り扱いに注意する。移植後に有害事象の発生が生じたときのために、骨髓採取及び単核球分離に使用する試薬類と分離した単核球細胞は、細菌・真菌検査を行う。非自己由来成分を含有する試薬は骨髓を希釈時に用いる血清アルブミン(ヒト)となる。ヘパリンおよびヒト血清アルブミンは日本薬局方のものを採用し安全性を確保する。使用する患者には有効性、安全性等の適切な説明を行い、理解を得る。ACD-A液も日本薬局方のものを使用する。液体培地(RPMI1640: GIBCO カタログ番号11835)はフィルター滅菌処理済のものを採用する。
安全性についての評価	比重遠心法で使用するFicoll(Ficoll-Paque PREMIUM: GE Healthcare) は、エンドキシン検査がされているものを使用する。最終産物は、チューブ等に密閉し、先端医療センター病院に搬入する。使用した細胞、試薬は、その一部を後証品として冷凍保存し5年間保存する。特定生物由来製品のヒト血清アルブミンを使用していることもあり、使用記録は少なくとも10年間保存する。細菌、真菌検査に関しては、全自動微生物培養検出装置(バクテアラート 3D 微生物培養検査システム、日本ビオメリュー株式会社)を用いて行う。微生物を液体培地で培養し、産生されるCO₂を自動的・経時的に測定する装置である。国立循環器病センターと産総研において、現在までに心不全患者に対して、細胞培養技術を用いた自己骨髓由来間葉系細胞移植が行われており、すべての症例で細菌、真菌検査は陰性であり、術後感染症等の問題は発生していない。本研究では細胞精製後速やかに移植を行うので、細菌、真菌検査の結果を待たずに細胞移植を行うが、培養操作がないため、さらに細菌や真菌の増殖のリスクは非常に低いと考えている。また、陽性症例が検出された場合は、独立症例検討委員会に報告し、追跡調査を行う。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	前臨床研究ではヒト病態に近い自己血栓によるカニクイザル塞栓モデルを開発し、脳梗塞後の骨髓採取およびその静脈内投与に関する検討を行った(合計5頭)。全身麻酔下において血管撮像装置およびPETを使用し超選択的カテーテル法により自己血栓を中大脳動脈より投与することにより中大脳動脈領域の脳梗塞を作成した。脳梗塞の確認はMRIを用いて行った。脳梗塞作成後7日後に両側腸骨より骨髓液の採取(10ml)を採取し、上記プロトコルに基づきFicollを使った骨髓単核球細胞の精製後、静脈より自己骨髓由来単核球細胞の投与を行った。FDG-PETを用いた細胞の追跡では投与骨髓単核球細胞は肺にはほとんど集積しておらず、主に脾臓にその集積が観察されたが、投与後1時間の時点においても末梢血中のCD34陽性細胞(血管血球系幹細胞分画)は約2.5倍の増加が観察された。骨髓単核球細胞投与後においても神経症状の順調な回復が観察されると共に、血液学的検査や血液生化学検査においても異常所見を認めなかった。長期(最長20カ月)にわたる追跡においても脳出血、脳梗塞再発など、細胞投与に伴う副作用は観察されていない。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	また、精製単核球の安定性を検討するため産業技術総合科学研究所細胞プロセッシングセンターにて上記プロトコルに基づきヒト由来骨髄単核球の精製を行い、その安定性(生存率)に関する検討をヌクレオカウンター測定により行った結果、精製ヒト骨髄単核球は精製12時間後においては99%以上、66時間後においても98%以上と高い生存率を示した。さらに、韓国における脳梗塞患者に対する骨髄由来間質細胞を用いた臨床試験においては、比較的少量の骨髄間質細胞の慢性期脳梗塞患者(本研究ではより効果的な亜急性期に細胞投与を行う)に対する静脈内投与において、その有効性及び安全性が報告されている。以上の結果より、本臨床研究は有効な治療法がなくかつ重篤な予後が予想される重症心原性脳塞栓症患者に対する治療効果が期待できるとともに、かつ安全に施行可能であると考えている。
臨床研究の実施計画	別紙、「急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床応用に関する第Ⅰ-Ⅱ相臨床試験」研究計画書参照
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	患者本人(ただし患者本人が理解、判断不能の場合は家族)に十分な説明を行い、同意できない場合には本臨床試験に参加する必要のないこと、また参加を拒否しても何ら不利益を被ることはないことを理解していただき、添付の同意書および説明書を示しながら説明し同意を得る。同意が得られた場合には署名してもらう。また同意の意思はいつでも撤回できることも明確に伝える。また、患者の同意を取る際に過大な期待を与えないように、説明同意文書の表現を慎重にする。
説明事項	研究への協力の任意性と撤回の自由 臨床試験とは この臨床試験の必要性 この臨床試験の研究目的
説明事項	この臨床試験の研究内容 参加する期間 参加人数 この臨床試験実施計画書の開示 予想される合併症および健康被害 健康被害が発生した場合の対処 この試験に参加しない場合の、他の治療法 研究協力者にもたらされる利益及び不利益 試験の費用負担について 知的所有権に関すること 倫理的配慮 個人情報の保護 余った細胞の取り扱いについて 新たな情報が得られた場合 試験参加の中止について 参加に伴い守っていただきたい事項
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	骨髄単核球移植が可能である病態にある対象疾患を有する患者本人が、障害によりインフォームド・コンセントを与えることが困難な場合がある。当センター(脳内科Bグループ)におけるhistorical controlにおいて、本臨床試験の適格基準に合致する患者群の退院時の転帰は、予後良好群であるmRS=0,1,2が全て0%であり、かろうじて自力歩行可能な mRS=3が3%、その他はすべて歩行にも介助が必要なレベルあるいは死亡退院であり(mRS=4;48%, mRS=5;37%, mRS=6;12%)、疾患自体の予後が非常に重篤である。これらの疾患に対する新しい治療法の確立は社会的見地からも喫緊の課題であると考えている。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

代諾者の選定方針	対象患者にとって最も近い血族者に依頼する。血族者がいない場合はその他最も近い親族者とする。
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	有害事象が発生した時は、担当医師は速やかに研究責任者および独立症例検討委員会へ有害事象名、細胞移植日、発現日、処置、記載時の転記等に関して報告する。研究責任者は骨髄細胞採取あるいは細胞移植との因果関係に関して調査し、可能な限り回復まで追跡調査を行う。本臨床試験の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研究責任者、試験分担医師が対応する。ただし、金銭での補償は行わない。補償に関する事項に関しては、説明文書に明記し、十分な説明を行う。
臨床研究終了後の追跡調査の	細胞投与後3ヵ月後に神経学的評価(NIHSS、JSS、mRS、BI)を行うとともに、細胞投与後6ヶ月後には神経学的評価とともにMRI、PETを用いた画像評価を行い、長期的な安全性に関する検討を行う。
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	本臨床試験期間中に副作用が発生した場合、その治療費を負担するが、補償の対象となる死亡・後遺障害に対しては契約している保険の規定に従い補償金を支払う(別紙11)。但し、その他の被験者への金銭での補償は行わない。本項に示した健康被害であっても、①本臨床試験との関連性を否定された場合、②被験者の故意もしくは重過失により生じた場合、または③効能不発揮(細胞移植が効かなかった)の場合には補償は行わない。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	症例登録時に匿名化を行い、以後は被験者識別コードにて管理を行う。被験者と識別コードに関する連結情報は、施錠のうえ厳重な管理を文書にて行う。
その他	① 集積データ・解析データ 患者個人情報は記載しない。 ② データの保管方法とその件数 12名分の症例登録票、症例報告書は施錠の上保管する。これらのデータには個人情報は一切記載されない。特に被験者と識別コードに関する連結情報は、施錠のうえ厳重な管理を文書にて行う。 ③ データの保存媒体の安全管理方法 ワイヤー固定およびアクセス制御されたPC端末において、匿名化された臨床データの解析を行う。PC端末においては、個人情報は一切記載しない ④ 匿名化の方法およびそのタイミング 症例登録時に匿名化を行い、以後は被験者識別コードにて管理を行う。 ⑤ 利用目的を変更された場合の、その対処方法 個人情報の取得に明示された利用目的の変更が合理的な範囲を超えると判断できる場合には、再同意を取得する。 ⑥ 被験者の個人情報を利用させたくない旨の表明の機会 同意取得時に、被験者の個人情報利用の可否を確認し、自身の情報は利用して欲しくない旨の申し出があった場合には、エントリーをしない。 ⑦ 症例登録票・症例報告書の送付先、データ管理 先端医療センターにおける症例登録票は主任研究者にFAXにて送信し、主任研究者が確認の後、症例のエントリーを行い、症例報告書は書留あるいは担当者が直接持参する。国立循環器病研究センターおよび先端医療センターでのエントリー症例の症例登録票および症例報告書は主任研究者が保管する。データは国立循環器病研究センター先端医療・治験推進部DM/統計室が管理する。 《データ送付先》 国立循環器病研究センター脳神経内科 長束 一行(主任研究者) 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号 TEL: 06-6833-5004(内線2322), FAX 06-6835-5137 E-mail: nagatuka@hsp.ncvc.go.jp

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

その他必要な事項 (細則を確認してください)	①当該研究に係る研究資金の調達方法 ・資金源および財政上の関係 本研究は、国立循環器病研究センターにおいては「循環器病研究開発費：脳梗塞 患者に対する細胞治療の発展とその普及、主任研究者：田口明彦」、先端医療センターにおいては「先端医療振興財団研究費」からの支出を行う。本臨床試験は当該研究費の研究計画の内容あるいは適正な使途に沿ったものである。主任研究者と当該試験において使用する製品の製造元との間には、開示すべき重要な財政上の関係はない。 ・試験治療に関する費用 この臨床試験において、麻酔、骨髄液採取、調整、移植に係る費用は、研究費で負担する。 ②既に実施されているヒト骨髄単核球臨床研究と比較して新規性が認められる急性期虚血性循環器疾患患者に対する骨髄採取および単核球の血管内投与に関しては多くの症例報告があるが、本研究は脳梗塞患者を治療対象としている。
-----------------------------------	--

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙〇参照」と記載すること。

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- ☒ 別紙1: 研究者の略歴及び研究業績(研究者一覧および主な研究者の略歴、業績)
- ☒ 別紙2: 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- ☒ 別紙3: 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果(精製単核球の品質)
- ☒ 別紙4: 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- ☒ 別紙5: 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- ☒ 別紙6: インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
[特定生物由来製品使用(アルブミン製剤)に関する説明と同意書含む]
- ☒ 別紙7: 研究計画書
(症例登録票・症例報告書含む)
- ☒ 別紙8: 自己骨髄単核球の採取と移植の標準業務手順書
- ☒ 別紙9: 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル
(先端医療センター・重篤な有害事象報告書含む)
- ☒ 別紙10: 倫理審査委員会(再生医療審査委員会)等における審査の過程及び結果を示す書類(写し)
- ☒ 別紙11: 倫理審査委員会(再生医療審査委員会)規程等
(再生医療審査委員会・委員名簿、生命倫理に関する識見を有する者・略歴・参考資料①②含む)
- ☒ 別紙12: 保険内容・損保ジャパン(株)保険料見積もり/国立循環器病センターにて一括契約
- ☒ 別紙13: 共同研究機関の指針への適合について

急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究

現在わが国においては、急速な高齢化社会を迎えており、それに伴う要介護者の急激な増加は極めて深刻な社会問題です。特に 65 歳以上の寝たきり患者の約半数が脳卒中など脳の疾患を有しており、これらの疾患に対する有効な治療法の開発は非常に重要な課題です。本臨床研究では脳卒中の中でも特に重篤な症状を呈することの多い心原性脳塞栓症患者※¹を対象として、脳梗塞発症約 1 週間後に自分の骨髄細胞を採取し、その中の骨髄単核球※²を静脈の中に注射し、その安全性および有効性(神経機能回復効果)に関する検討を行います。自分の骨髄単核球を用いた臨床研究は既に、重症の虚血性心疾患※³や閉塞性動脈硬化症※⁴を対象に行われておりますが、まだ脳卒中を対象とした臨床試験はほとんど行われていません。動物実験において骨髄単核球を静脈から投与した結果、①脳梗塞によって傷つけられた神経機能の改善、②脳梗塞範囲の減少、③血管再生による血流の増加、などの効果が報告されており、こうした動物実験の結果を根拠として、現在行なわれている標準的な治療よりも後遺症からの回復が良いという点で優れた効果を示す可能性が考えられているため、安全性に注意しながら今回の臨床研究を行います。

※ 1 : 心原性脳塞栓症－心臓にできた血液の塊が脳血管に流れ込み、脳の血管を閉塞することによりおこる。

※ 2 : 骨髄単核球－骨髄中にある白血球に含まれる成分のひとつ。

※ 3 : 虚血性心疾患－狭心症や心筋梗塞のことで、動脈硬化や血栓のために心臓の血管が狭くなって、心臓を動かす血液が不足して起こる。

※ 4 : 閉塞性動脈硬化症－動脈硬化のために足の血管が細くなったり、つまったりして、十分な血流が保てなくなる病気。

研究の概要

自己骨髄単核球による、血管再生を介した内因性神経再生促進

主な適格規準:重症心原性脳梗塞患者

- ・心原性脳塞栓症と診断
- ・年齢が20歳以上75歳以下である
- ・発症後10日以内に骨髄単核球細胞投与可能
- ・発症7日目のNIHSSが10点以上
- ・来院時に比し、発症7日目のNIHSS改善度が5点以下

インフォームドコンセント

登録・漸増法
症例数:12
(低用量群:6 高用量群:6)

骨髄液採取
低用量群 25mL
高用量群 50mL

骨髄単核球分離

骨髄(単核球)細胞の静脈内投与

試験の相

第 1/2a 相、用量漸増法

Primary Endpoint

① 安全性

脳梗塞 7 日後と比し投与1ヵ月後における
NIHSS 悪化症例の頻度

② 有効性

投与1ヵ月後の NIHSS の改善度

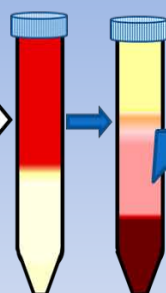
進捗状況

低用量群(6 例)終了(安全性:問題なし)
高用量群 2 例エントリー済み



患者の両側腸骨より骨髄穿刺針を用いて、骨髄液の採取する。
低用量群: 25mL
高容量群: 50mL

骨髄液の希釈

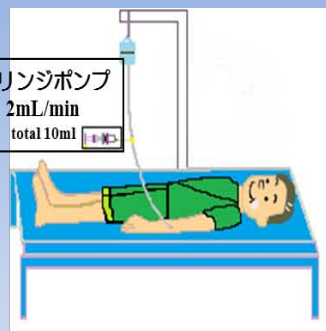


遠心分離

洗浄
遠心分離



病棟へ搬入



シリンジポンプ
2mL/min
total 10mL

単核球細胞の静脈内投与

患者さんへ
“急性期心原性脳塞栓症患者に対する
自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究 “
についてのご説明

1. はじめに：研究への協力の任意性と撤回の自由

この文書は、当センターで実施している「急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究」について説明したものです。担当医師からこの臨床研究の説明をお聞きになり、臨床研究の内容を十分理解して頂いた上で、この臨床研究に参加されるかどうかをあなたの自由意志で決めて下さい。この臨床研究に参加しても良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いたします。

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ありません。また、いったん同意されても自由に参加をとりやめることができ、その場合は本臨床研究治療以外の最善の治療を行います。その場合は採取した血液やあなたの検査結果などは破棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、調査結果などを破棄することができない場合があります。

2. 臨床研究とはどういうものですか？

医学におけるお薬や治療の技術は、病気で苦しんでいる患者さんの病気を治したり、症状を軽くしたりするという好ましい作用（治療効果）をもつ一方、好ましくない作用（副作用・合併症）が現れる場合があります。そのため、私たちは治療効果に優れ、より副作用・合併症の少ない治療を提供するために、様々な研究に取り組んでいます。

ある疾患に新しいお薬や治療法が使えるようになるまでには、それらが対象疾患に有効で安全であることを確かめる為に、いろいろな臨床研究を段階的に行う必要があります。臨床研究は、まず、動物を対象とした試験（非臨床研究）を行った後に、人を対象とした試験（臨床研究）へと進んでいきます。臨床研究は、その内容を十分に理解して頂いた上で、参加することに同意された健康な方や患者さんにのみ行われる研究的な治療のことです。

これらの臨床研究を行うことにより、新しい治療法の有効性(効果)およ

び安全性(副作用)が明らかになった場合には、将来あなたと同じ病気の方の治療に大きく役立つことになります。

3. この臨床研究はなぜ必要なのでしょう？

《心原性脳塞栓について》

あなたの病気は、心原性脳塞栓症と診断されています。脳卒中の一つである脳梗塞には、脳血栓と脳塞栓があります。脳血栓は、脳の血管内に血液の塊(血栓)ができて詰まった状態です。一方、脳塞栓は、脳以外の部分にできた血栓が脳に流れ込んで詰まった状態です。心原性塞栓症とは、脳塞栓のうち、あなたの心臓にできた血栓が脳の血管に詰まって起こったものをいいます。この病気は、突然、半身が麻痺したり、しゃべれなくなったりして発症し、多くの患者さんに重い後遺症が残ります。日本では毎年約 5 万人が心原性脳塞栓症と診断されており、新たな治療法を開発することが差し迫った社会的課題です。

心原性脳塞栓症に対して用いられる治療法として、発症後超急性期(発症してから 3 時間以内)の血栓溶解療法があります。しかし、時間的な制約やその他の理由により、血栓溶解療法の適応となる患者様は少ないのが現状です。現在のあなたの病状に対しては、この治療法は適切ではないと判断しています。現時点でご提供できる治療法としましては、通常の抗脳浮腫療法等の対症療法が中心となります。

こうした現状の中で、心原性脳塞栓症に対する新しい治療法として、自己骨髄単核球(*1)を静脈内に投与する治療法が提案されています。

既に、重症の虚血性心疾患(*2)や閉塞性動脈硬化症(*3)の患者さんを対象に、骨髄単核球を投与する臨床研究は行われていますが、まだ脳塞栓症の患者様を対象とした臨床研究はほとんど行われておりません。

動物実験において、マウスに骨髄単核球を静脈から投与した結果、障害された血管内皮細胞の保護とそれによる微小循環の改善により、①脳梗塞によって傷つけられた神経機能の改善、②脳梗塞範囲の減少、③血管再生による血流の増加が報告されています。国立循環器病センターが行っている実験においても同様の効果が認められており、その中で脳出血、脳梗塞あるいはけいれんを誘発するといった有害な作用は起こっておりません。こうした動物実験の結果を根拠として、今回の試験治療は、現在行われている標準的な治療よりも後遺症からの回復が良いという点で優れた効果を示す可能性が考えられています。ただし、これらの動物実験のデータはマウスなど小動物(げっ歯類)脳梗塞モデルでの結果であり、霊長類であるヒトでの治療効果を直接示唆するものではありません。

- *1：自己骨髄単核球　－ご自身の骨髄中にある白血球に含まれる成分。
- *2：虚血性心疾患　－狭心症や心筋梗塞のことで、動脈硬化や血栓のために心臓の血管が狭くなって、心臓を動かす血液が不足して起こる。
- *3：閉塞性動脈硬化症－動脈硬化のために足の血管が細くなったり、詰まったりして十分な血流が保てなくなる病気。

4. この臨床研究の目的は何ですか？：研究目的

この臨床研究では、心原性塞栓症の患者様さんの自己骨髄単核球を静脈内に投与し、その安全性を評価することを主な目的としています、またそれとともに、その有効性に関する検討を行います。

5. どのようにこの臨床研究は行われるのですか？：研究内容

《対象となる方》　以下の①～⑥の全てに当てはまる方

- ① 心原性塞栓症と診断されている。
- ② 年齢が 20 歳以上 75 歳以下である。
- ③ NIHSS（*4）が 10 点以上である。
- ④ 発症後 10 日以内に骨髄単核球細胞採取が可能と考えられる。
- ⑤ 発症時に比し、登録時の NIHSS 改善度が 5 点以下である。
- ⑥ 本人または代諾者から文書による同意が得られている。

*4：NIHSS-脳卒中を評価するアメリカの基準

《臨床研究のスケジュール》

はじめに、この研究の対象者として適切かどうかを判断する検査を行います。検査の結果、適切と判断された場合には当該臨床研究を開始します。

予定参加期間は、来院～細胞移植まで最長 4 日間（発症後 7 日目～10 日目）、細胞移植後 6 ヶ月間の計 6 ヶ月と 4 日間となります。入院期間は、細胞移植後 1 ヶ月です。その後は、あなたの状態を診察して担当医師が判断します。

同意を戴いた患者さんで、さまざまな検査の結果や全身状態の変化などにより、この治療法を行うことができなかった場合は、患者さんの状態を診察しながら入院期間を決定します。

診察評価時期・検査のスケジュール・観察項目は、以下のスケジュールの通りです。スケジュールにある診察・検査は、この臨床研究に必要なデータを収集するために必要な検査です。あなたの状態に応じて、スケジュー

ール以外の診察・検査が行われる場合があります。

《登録前および骨髄液採取前》

次頁のスケジュール表に従って検査を行います。特定のウイルス感染症がある患者さんは、骨髄細胞の精製が先端医療センターの細胞処理施設で認められておりません。HBV（B 型肝炎ウイルス）、HCV（C 型肝炎ウイルス）、HIV（エイズウイルス）、HTLV（ヒト T 細胞向性ウイルス[白血病の原因となるウイルス]）の検査を行い、これらのウイルスの感染の有無の確認を行います。

《骨髄液の採取》

局所麻酔を行った後に、腰の骨（腸骨）に専用の針を刺して注射器を使って骨髄液を採取します。

左右各 2-3 カ所、合計 4-6 カ所から、骨髄穿刺針と吸引用注射器を用いて 1 回に数 ml～10 数 ml を採取します。

《採取する骨髄液量》

25ml（低用量 群）または 50ml（高用量 群）

この臨床研究には合計 12 名の患者さんに参加して頂く予定です。なお、採取する骨髄液の量は、参加される患者さんの順番で決まっており、最初の 6 名の患者さんは 25ml、その後の 6 名の患者さんは 50ml となります。患者さんご自身あるいは担当医師自身が決定することはできません。

《骨髄液の採取後～細胞移植前》

次頁のスケジュール表に従って検査を行います。なお、採取した骨髄液は、すぐに先端医療センター内の細胞処理施設に運ばれ、骨髄単核球を分離します。

《細胞移植時》

末梢静脈から骨髄単核球を 10ml または 20ml 投与します。

《細胞移植後》

次頁のスケジュール表に従って検査を行います。

《併用禁止治療法》

以下の治療法は、本臨床研究の評価に影響しますので、治療上やむを得ない場合を除き移植後 1 ヶ月間は実施しません。

- ・ 血管内治療（経皮的血管形成術（* 5）、ステント留置術（* 6）、局所線溶療法（* 7）

- ・ 外科治療（頸動脈内膜剥離術（* 8）、バイパス手術（* 9）など）

- ・ 低体温療法（* 10）

- ・ 高圧酸素療法

・開頭減圧術

・効果の確立していない試験的療法

*5：経皮的血管形成術-血管が狭くなったり(狭窄)ふさがってしまったり(閉塞)している部位をバルーンカテーテル(先端に風船がついている)で広げる治療

*6：ステント留置術-金属製・編目の筒で狭くなった血管を広げる治療

*7：局所線溶療法 -カテーテルを用いて、血管が閉塞している部位に直接血栓溶解剤を投与する治療

*8：頸動脈内膜剥離術-頸動脈を切り開いて、血管の内壁の狭くなった部分を切り取る手術

*9：バイパス手術-顔の皮膚の血管と脳の中の血管を直接つなぐ手術

*10：低体温療法-脳内を流れる血液の温度を下げて、脳温を下げる治療法

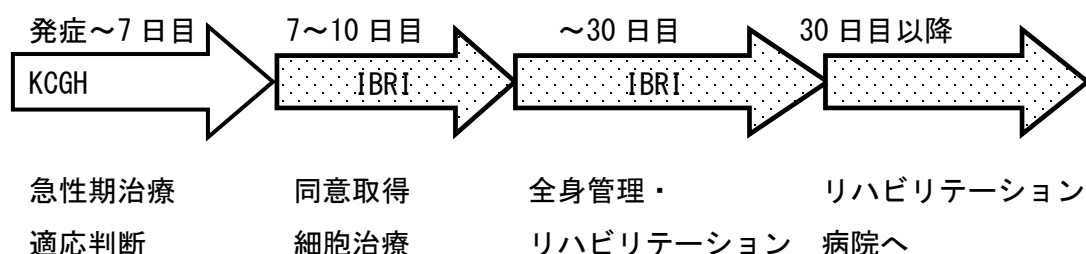
《併用薬について》

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下さい。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。

なお、担当医師の判断により、この病気の再発予防に必要な薬を新たに服用して頂くことがあります。

《入院後の流れ》

KCGH：神戸市立医療センター中央市民病院、IBRI：先端医療センター



* 基本的に上記の流れとなりますが、急変し手術や集中治療が必要になった時には、神戸市立医療センター中央市民病院に転院する場合があります。

スケジュール

○：必須 △：必要に応じて実施

項目		登録前		脳梗塞 発症 3、4 日目	骨髄液採取前		骨髄液採取後 骨髄投与前 3hr 以内	細胞移植後							
					48hr以内	24hr以内		2 時間後	24 時間 後	7 日後	30 日後	3 ヶ月後	6 ヶ月後		
		来院時	登録時												
				登録後～細胞移植 30 日後までは入院											
被験者背景、眼底、悪性腫瘍の検索		○													
血圧、脈拍、体温		○	○		○		○		○		○				
一般臨床検査 血液学、血液生化学、凝固系		○	○		○				○		○				
血中酸素飽和度									○						
有害事象評価									○		○				
NIHSS		○	○						○		○		○		○
JSS									○		○		○		○
mRS		○											○		○
BI													○		○
SPECT						○							○		
頸動脈エコーまたは頸動脈 MRA		△													
心エコーまたは心電図		△													
頭部 CT		○						○			○				
MRI	DWL, ADC, Perfusion, T2, MRA			△											
	T1, T2, FLAIR, ADC, MRA											○		○	○
PET					△								○		△
血中サイトカイン濃度					○							○			
末梢血中 CD34 陽性細胞数					○							○			

6. 参加する期間はどのくらいですか？

予定参加期間は、登録してから治療開始後 6 ヶ月間の約 26 週間です。

7. 何人ぐらい参加するのでしょうか？

国立循環器病研究センターあるいは先端医療センター（神戸市）に入院された合計 12 名の患者さんに参加していただく予定です。また、本研究の安全性および有効性に関しては、過去に国立循環器病研究センターにおいて心原性脳塞栓症で入院された患者さんのデータと比較、検討を行います。

8. この臨床研究実施計画書の開示

あなたが、この臨床研究の内容をもっと詳しく知りたいと希望されれば、この臨床研究の計画書をご覧頂くことができます。

9. 予想される合併症および健康被害

この病気の通常の経過として以下のような合併症が起こる可能性があります。

- ① 出血性梗塞（脳塞栓症の経過中全体の 30%程度は出血性高速度を合併し、また全体の 5-10%は血腫型出血となり著明な症状悪化を伴う）
- ② 脳梗塞再発（発症 2 週間以内の再発率は 10-20%）
- ③ 死亡（脳塞栓症の 10%以上が死亡退院）
- ④ 脳浮腫：脳梗塞巣の浮腫に伴う頭蓋内圧亢進による、神経症状の悪化（ほぼ全例に脳浮腫が出現）
- ⑤ 感染症：呼吸器感染症や泌尿器感染症等（約 10%の患者が肺炎などの重篤な感染症を合併する）
- ⑥ 消化管出血（脳血管障害患者の約 3%が消化管出血を起こしその半数が重篤な症状を呈する）
- ⑦ 肺や他臓器における塞栓症（脳血管障害患者の約 10%に肺塞栓症を合併する危険性がある）
- ⑧ けいれん発作（脳血管障害患者の約 3%がけいれん発作を起こす）
- ⑨ 血圧低下、血圧上昇による全身状態および神経症状の悪化（頻度不明）
- ⑩ 呼吸状態の悪化（頻度不明）

また、今回計画されている治療によって起こる可能性がある健康被害は、以下の通りです。ただし、その他にも予想外の健康被害が起こる可能性も否定できません。

- ① 麻酔に伴うアレルギー反応、ショック、死亡（全身麻酔による骨髄採取における死亡例の報告はこれまでに日本で数例報告されている）
- ② 骨髄採取に伴う、血圧低下、不整脈による症状悪化（全身麻酔下における総量 500ml 程度の骨髄液の採取においては 5-7%の症例に血圧低下が報告されている）
- ③ 骨髄採取に伴う、血圧上昇に伴う脳出血（頻度不明）
- ④ 骨髄採取に伴う、既存疾患の悪化（頻度不明）
- ⑤ 骨髄採取に伴う、疼痛による不穏およびそれに伴う外傷（頻度不明）
- ⑥ 穿刺部よりの出血、穿刺針による他臓器の損傷（頻度：まれ）
- ⑦ 採取針の破損による障害（0.1%未満）
- ⑧ 片麻痺や軽度の知覚低下（頻度：まれ）
- ⑨ 採取部位の皮膚炎（頻度：まれ）
- ⑩ 菌血症・化膿性仙腸関節炎（頻度：まれ）
- ⑪ 筋膜性腰痛症（0.1%未満）
- ⑫ 細胞投与に伴う肺塞栓症、感染症（頻度不明）
- ⑬ 抗生物質投与に伴うアレルギー反応、ショック（0.1%未満）
- ⑭ 特定生物由来製品（ヒトアルブミン）使用による感染症や過敏症（頻度：まれ）
- ⑮ ヘパリンの一時中断による血栓症の再発（頻度：まれ）

神戸市医療センター中央市民病院、先端医療センターでは、この病気の患者さんには入院時より血液をさらさらにして血栓ができにくいようにする薬（ヘパリン）を点滴することがあります。骨髄を採取する際、出血を防ぐために、骨髄採取約 3 時間前に、このお薬の点滴を一旦中止します。一時的ではありますが、このお薬の点滴を中止しますので、その間にまた血栓ができる可能性があります。

10. 健康被害が発生した場合

この臨床研究は、科学的な根拠に基づいて計画され慎重に行われますが、もし、臨床研究の期間中あるいは終了時にあなたに健康被害が生じた場合には、速やかに担当医が適切な診断と治療を行います。また、この研究で使用する自

己骨髓単核球細胞により生じた死亡・後遺障害に対しては契約している保険の規定に従い補償金をお支払いします。但し、健康被害であっても、①本臨床試験との関連性を否定された場合、②あなたの故意もしくは重過失により生じた場合、または③効能不発揮（細胞移植治療の効果がなかった等）の場合には補償は行いません。また、その他の金銭的な補償はありません。

11. この臨床研究に参加しない場合の、他の治療法

この臨床研究に参加しない場合でも、この計画されている治療法以外の、現時点でご提供できる最善の治療を行います。

12. 研究協力者にもたらされる利益及び不利益

利益：

現状では心原性脳塞栓症には有効な治療法はありませんが、骨髓単核球移植を受けることにより、慢性期の機能回復が促進される可能性があります。

不利益：

1. 骨髓採取およびその移植により、先ほど説明させていただいたように合併症や健康被害が生じる可能性があります。
2. この治療法は新しい治療法のため、その他にも予期しない健康被害が生じる可能性があります。

13. 臨床研究の費用負担について

この研究は研究費の助成を受けて実施します。同意書をいただいた後は保険外となり、それ以降の今回の入院に関わる費用や細胞治療実施に必要な費用などは研究費から支出されます。研究にご協力いただくことでの患者さんの費用負担はありません。ただし、一旦退院した後にかかる費用は、患者さんご自身の保険での診療となります。

14. 知的所有権に関すること

臨床研究の結果について、個々の患者さんにお知らせすることはありませんが、知りたい場合は、担当医師に申し出て下さい。

本臨床研究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、研究者は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。そのため、特許権の発生により経済的利益が生じて、あなたはその権利を主張できません。本臨床研究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、研究者に帰属します。

15. 倫理的配慮

この研究は、倫理委員会で研究計画書の内容および実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面が審議され承認されています。また、研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮を致します。

16. 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得た事に関して秘密を守る義務があります。病院スタッフには、この臨床研究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。

また、この臨床研究で得られた情報を取りまとめるために、当院以外の期間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、この臨床研究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。また、この研究で利用される個人情報は、行政機関個人情報保護法に基づき適正に管理いたします。

この同意書に署名されますと、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になります。

17. 余った細胞の取り扱いについて

この研究において発生した余剰細胞は、有害事象発生時における事後調査のため、先端医療センターに5年間保存しますが、研究目的での細胞培養は行いません。その後は完全に処分します。

18. 新たな情報が得られた場合

臨床研究の参加期間に、本臨床研究の内容に関して、あなた（または代諾者）の臨床研究参加への意志に影響を与える可能性のある情報等、新たな情報が得られた時には、速やかに担当医師からお知らせします。その際、臨床研究参加を継続するかどうかについて再度お考え下さい。情報によっては、新たな同意書にご署名いただく場合があります。

19. 臨床研究参加の中止について

以下の場合、担当医師からあなたに臨床研究中止をお願いすることがあります。

- ① 神経症状の悪化（登録時に比し、NIHSS 5 点以上悪化）を来し、再梗塞、脳ヘルニアの悪化あるいは出血性梗塞の発症が疑われる場合。
- ② 来院時に比し、NIHSS 改善度が 6 点以上ある場合。
- ③ 本人または代諾者が同意を撤回した場合。
- ④ 登録後、適格基準を満たしていないことが判明した場合。
- ⑤ 全身状態の悪化またはその他の理由により、担当医師が臨床研究を中止するべきだと判断した場合。

20. 参加に伴い守っていただきたい事項

- ◆ 担当医師の指示に従って下さい。
- ◆ 各種検査・処置を受ける際には指示を守って下さい。

21. 研究組織

本臨床研究は、先端医療センターにおいては先端医療振興財団からの助成金を受けて行います。

- ・ 主任研究者：所属 国立循環器病研究センター 脳神経内科
職・氏名 部長・ 長束 一行
- ・ 研究責任者：所属 先端医療センター 脳血管内治療科
職・氏名 部長・ 坂井 信幸

22. 問い合わせ

この臨床研究について、心配なことや、分からないこと、何か異常を感じら

れた時は、いつでも遠慮無く担当医師に申し出て下さい。

・ 担当診療科 脳血管内治療科

・試験担当医師 職・氏名 医長・ 坂井 千秋

・連絡先電話番号 078-304-5200 (内線 6117)

(時間外電話番号) 090-4043-6780

(説明者)

所属

氏名

(署名または記名・押印)

急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する
臨床研究への協力に関する同意書（採取用）

先端医療センター 病院長 殿

私は、当該臨床研究の目的、内容、安全性および危険性等について別紙に基づき説明しました。

平成 年 月 日
説明者

所属

氏名 _____

（署名または記名、押印）

私（ ）は、「急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究」（主任研究者 坂井信幸）に関して、その目的、内容、利益および不利益を含む下記の事項について担当者から説明文書を用いて説明を受け、理解し、骨髄穿刺針を用いて両側腸骨の後腸骨棘より骨髄液を採取することに同意します。

また、同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、そのことによって何ら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。

については、私自身の自由意志により研究への協力に同意いたします。

☐ 研究への協力の任意性と撤回の自由	☐ この臨床研究に参加しない場合の、他の治療法
☐ 臨床研究とは	☐ 研究協力者にもたらされる利益および不利益
☐ この臨床研究の必要性	☐ 臨床研究の費用負担について
☐ この臨床研究の研究目的	☐ 知的所有権に関すること
☐ この臨床研究の研究内容	☐ 倫理的配慮
☐ 参加する期間	☐ 個人情報保護の保護
☐ 参加人数	☐ 余った細胞の取り扱いについて
☐ この臨床研究実施計画書の開示	☐ 新たな情報が得られた場合
☐ 予想される合併症および健康被害	☐ 臨床研究参加の中止について
☐ 健康被害が発生した場合の対処	☐ 参加に伴い守って頂きたい事項

平成 年 月 日

本人 氏名 _____

（署名または記名、押印）

（代諾者の場合）氏名 _____ （本人との関係 _____）

（署名または記名、押印）

住所 _____

電話番号 _____（ ） _____ - _____

急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する
臨床研究への協力に関する同意書（移植用）

先端医療センター 病院長 殿

私は、当該臨床研究の目的、内容、安全性および危険性等について別紙に基づき説明しました。

平成 年 月 日
説明者

所属

氏名 _____

（署名または記名、押印）

私（ ）は、「急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究」（主任研究者 坂井信幸）に関して、その目的、内容、利益および不利益を含む下記の事項について担当者から説明文書を用いて説明を受け、理解し、**末梢静脈より骨髄単核球の移植を受けることに同意します。**

また、同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、そのことによって何ら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。

については、私自身の自由意志により研究への協力に同意いたします。

☐ 研究への協力の任意性と撤回の自由	☐ この臨床研究に参加しない場合の、他の治療法
☐ 臨床研究とは	☐ 研究協力者にもたらされる利益および不利益
☐ この臨床研究の必要性	☐ 臨床研究の費用負担について
☐ この臨床研究の研究目的	☐ 知的所有権に関すること
☐ この臨床研究の研究内容	☐ 倫理的配慮
☐ 参加する期間	☐ 個人情報保護の保護
☐ 参加人数	☐ 余った細胞の取り扱いについて
☐ この臨床研究実施計画書の開示	☐ 新たな情報が得られた場合
☐ 予想される合併症および健康被害	☐ 臨床研究参加の中止について
☐ 健康被害が発生した場合の対処	☐ 参加に伴い守って頂きたい事項

平成 年 月 日

本人 氏名 _____

（署名または記名、押印）

（代諾者の場合）氏名 _____ （本人との関係 _____）

（署名または記名、押印）

住所 _____

電話番号 _____（ ） _____ - _____

試料等の取扱い(破棄・変更)依頼書

先端医療センター 病院長 殿

私()は、貴センターの「急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究」(主任研究者 長束一行)に関して協力することに同意しておりましたが、この度、前回の同意に関して下記のとおり一部変更しますので、対象となる私の試料の取扱い及びそれに付随する全ての情報を適切に処理して頂きますようお願いいたします。

記

☐ 当該研究中の試料及び情報を全て破棄、削除してください。

☐ 当該研究終了後の試料及び情報を全て破棄、削除してください。

平成 年 月 日

本人氏名 _____
(署名または記名・押印)

(代諾者の場合)
氏 名 _____ (本人との関係)
(署名または記名・押印)

住 所 _____

電話番号 () - _____

(以下は先端医療センターが記入します。試料等の廃棄が完了後、本用紙の写しをお送り致します。)

上記のごとく、 _____ 様 (ID番号 _____) から申し出がありましたので、当該研究のために収集した試料の廃棄及びそれに付随する全ての情報の削除等の手続きをお願いします。

研究計画責任者 : _____ (署名または記名・押印)

同意の説明を行った医師 : _____

上記の個人情報および同意書が無効化されたことを確認しました。

平成 年 月 日

個人情報管理者 : _____ (署名または記名・押印)

上記の検体が廃棄されたことを確認しました。

平成 年 月 日

検体管理責任者 : _____ (署名または記名・押印)

上記の情報が削除されたことを確認しました。

平成 年 月 日

解析責任者 : _____ (署名または記名・押印)

 _____ 様の試料の廃棄およびそれに付随する全ての情報の削除・無効化の手続きが全て完了したことを確認しました。

平成 年 月 日

研究責任者 : _____ (署名または記名・押印)

急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する
臨床研究への協力に関する同意撤回書

先端医療センター 病院長 殿

私は、上記臨床研究への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日： 年 月 日 本人署名： _____

(代諾者の場合)

同意撤回日： 年 月 日 代諾者署名： _____

本人との続柄： _____

試験責任医師または分担医師確認日：

年 月 日 確認者： _____

(署名または記名、押印)

特定生物由来製品使用に関する説明と同意書

患者ID _____
患者氏名 _____ 様
生年月日 _____

〒650-0047 神戸市中央区港島南町2丁目2番



先端医療センター

Phone: 078-304-5200

Fax: 078-306-0729

先端医療センター病院長様

私はこの度、血液製剤などヒトの臓器から作られた特定生物由来製品による治療を受けるに際し、担当医師から下記の項目について十分な説明を受け、これら製品の必要性和その副作用につき理解しましたので、治療を受けることに同意します。

(1) 特定生物由来製品の使用について

このたびあなたのご病気の治療に際し、赤血球、血小板などの血液細胞、あるいは血液などから精製した製品の使用が必要と考えられます。

血液からは赤血球や血小板のような血球成分のみならず、免疫グロブリンや凝固因子などの血漿中に含まれる様々な物質が製品として精製され、治療に使われています。患者様の病気のため、あるいは病気に対する治療のために起こった貧血や血小板減少にたいして血球成分が使用され、血液凝固因子の不足によって起こる出血傾向の場合には、血漿から精製された凝固因子が使用されます。体をウイルスや細菌から守るために働く免疫グロブリンが減少した場合には免疫グロブリンを補充することがあります。

これらの製品は肝炎ウイルスをはじめとする種々のウイルスによる汚染の可能性があり、安全確保のために万全の体制がとられています。しかしながら、ウイルスが感染した後に検出可能となるまでに空白期間（ウィンドウピリオド）があるため、完全に汚染血を除外することはできません。また、現時点で未知のウイルスが製品中に存在しないという可能性を否定することは不可能です。

今回、あなたのご病気の経過から考慮し、これらの製品を使用することによる治療効果が、製品中に存在するかもしれないウイルスなどの感染の危険性を上回ると考えられますので、使用させていただきます。

(2) 特定生物由来製品の使用に際して考えられる副作用

1) アレルギー反応

他人の血液あるいは血液から作られた製品は、輸血される人にとっては異物ですので、発熱・発疹・喘息様の呼吸困難など過敏反応が出現することがあります。頻回の輸血歴のある人ほどこのような反応が出やすく、症状の発現時には抗アレルギー薬の投与がなされます。

2) 種々の感染症

特定生物由来製品を介しての感染症は主としてウイルスによるもので、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒトT細胞白血病ウイルス、ヒト免疫不全ウイルスなどが知られています。赤十字血液センターを始め、血液製剤を精製する際には、供血者や採取された血液の感染症の有無が検査されています。しかしながら感染が成立しても、検査で感染症が検出可能となるまでには期間があり、採取時に汚染血を完全に排除できないことがあります。そのため、特定生物由来製品の使用による感染の可能性は極めて稀ではありますが皆無ではありません。

3) 輸血後 GVHD

赤血球、血小板の輸血では他人の血液細胞が輸注され、その中に生きたリンパ球が含まれていることがあります。生きたリンパ球が輸血された人の体内で増え始めると、このリンパ球によって輸血された人の体が異物として攻撃される重篤な免疫反応が起こります。これを輸血後 GVHD（移植片対宿主病）とよび、予防には血液製剤に対する放射線照射が有効です。当センターではすべて放射線照射を実施した血液製剤を使用しています。

平成 年 月 日

医師名 _____

署名 患者氏名 _____

代理人 _____

(要保護者・未成年者の場合) 続柄 ()

平成 23 年 8 月 26 日

徳島赤十字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

徳島赤十字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：徳島赤十字病院 病院長 日浅芳一

申請日：平成 21 年 8 月 24 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 21 年 8 月 24 日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：徳島赤十字病院 研究責任者：阪田 章聖
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）
ヒト幹細胞の種類	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 施設による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、計 21 施設が参加予定の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 21 年 10 月 7 日（水）17:00～19:00
（第 9 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 21 年 8 月 24 日付けで徳島赤十字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：末梢動脈疾患）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）

5. 倫理委員会について

- 倫理委員会の構成が、表面上は外部委員 2 名になっているが、うち 1 名は元事務長であり、内部委員とみられる。したがって、外部委員が実質的に 1 名のみで、指針に適合しない。

2) 第2回審議

- ①開催日時： 平成 22 年 1 月 7 日（木）16:00～18:00
（第 10 回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

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）

5. 倫理委員会について

- 留意事項：前回も指摘した点ですが、倫理審査委員 14 名のうち 12 名までが現役の本病院の内部者、外部委員のうち 1 名は元職員（退職して久しいが）であり、客観的に見て公正さが疑われるので、委員会構成を改善するよう留意してほしい。

3) 第3回審議

①開催日時： 平成23年7月26日(火) 13:00～16:00

(第16回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

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)

5. 倫理委員会について

○ 救急部長および看護部長を「生命倫理に関する見識を有する者」とするのは客観的に医師および看護師の立場にあるものであり妥当ではないと考える。今後の検討課題としていただきたい。

4) 第4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、徳島赤十字病院の資料が適切に提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結果、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における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

(倫理審査委員会関連書類)

○ 「ご指摘の点を考慮し、倫理委員会構成を改め再審査を実施いたしました。」との返答を得た。

○ 「今回のご指摘を受け倫理委員会の委員の選任について見直しを行い、医師および看護師の立場ではない委員を生命倫理に関する識見を有する者として選任できるよう今後の検討課題とさせていただきます。」との返答を得た。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

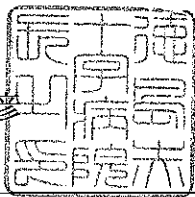
徳島赤十字病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：末梢動脈疾患）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成21年8月24日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	(〒773 - 8502) 徳島県小松島市小松島町字井利ノ口103番地
	名称	徳島赤十字病院 0885 - 32 - 2555 (電話番号) 0885 - 32 - 6350 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	徳島赤十字病院 院長 片岡 善彦 

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
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	徳島赤十字病院 小児外科部長 阪田 章聖

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	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		
研究機関			
名称	徳島赤十字病院		
所在地	〒773-8502 徳島県小松島市小松島町字井利ノ口103番地		
電話番号	0885-32-2555		
FAX 番号	0885-32-6350		
研究機関の長			
氏名	片岡 善彦		
役職	病院長		
研究責任者			
所属	小児外科		
役職	小児外科 部長		
氏名	阪田 章聖		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 0885-32-2555 / Fax: 0885-32-6350	
	E-mail	asakata@tokushima-med.jrc.or.jp	
最終学歴	昭和51年3月 徳島大学医学部医学科卒		
専攻科目	外科		
専門医・指導医資格	日本外科学会専門医・指導医、日本消化器外科学会指導医、日本透析学会専門医・指導医、日本臨床腎移植学会認定医		
臨床経験歴	32年（医師免許取得32年・当院勤務年数25年）		
細胞治療研究歴	32年		
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			
所在地			
電話番号/FAX 番号			
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			
氏名			
臨床研究の目的・意義	【目的】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）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無作為に割り付け、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。 主要評価項目は、無増悪生存期間とする。また、副次評価項目は、Fontaine 分類及び Rutherford 分類の推移、生存期間、下肢温存期間、下肢温存生存期間、有害事象の発生頻度及びその内容と、プロトコル治療開始後 1, 6 ヶ月後及び 1 年後の潰瘍・壊疽のサイズ、下肢の虚血性疼痛の重症度、足関節上腕血圧比、足肢上腕血圧比、跛行出現距離及び最大歩行距離とする。尚、本臨床試験は 19 施設の参加が予定されている多施設臨床試験である。 【意義】下肢末梢血管障害に対しては一定の効果が期待される治療法が存在はするものの、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」によると間歇性跛行の場合、患者の約 25%は臨床症状が悪化し、5～10%は慢性重症下肢虚血へ移行する。また、慢性重症下肢虚血の場合は 1 年後の転帰として、30%が下肢切断に、25%が死亡に至る。本邦においても、年間約 1 万人以上に下肢切断が行なわれているとも言われ、下肢切断は日常的 QOL を著しく低下させ、生への意欲も喪失させるため、救肢は社会的及び医学的に急務である。		
臨床研究の対象疾患			
名称	末梢動脈疾患		

	選定理由	近年、わが国においては一般人口における高齢化社会が急速に進行し、また生活習慣が欧米化した結果、下肢末梢血管障害、特に閉塞性動脈硬化症患者が増加していると言われている。下肢末梢血管障害は、間歇性跛行と慢性重症下肢虚血に大別される。前者は運動により必ず生じる筋肉のだるさや痛み、あるいはこむら返りといった下肢筋の不快感を訴え、これらは休憩により軽減する。一方、後者は典型的な慢性虚血性安静時疼痛や、潰瘍や壊疽などの虚血性皮膚病変を伴う。重症度分類である Fontaine 分類では間歇性跛行が FontaineⅡ、慢性重症下肢虚血が FontaineⅢ及びⅣとなる。 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」によると間歇性跛行に対しては運動療法が一定の効果が認められている。3ヶ月以上の間、監視下運動を実施した前向き試験では、トレッドミルにおける運動パフォーマンスの明らかな向上、及び運動時の痛みの軽減が見られている。しかしながら、多くの患者には例えば重症冠動脈疾患、筋骨格系の制限、神経学的障害等により運動の禁忌がある。さらに、運動施設まで遠い、居住区域では適切な運動プログラムが利用できない、あるいはかかる費用が高いという理由で、監視下運動療法に参加しづらい患者もいる。また、間歇性跛行に対する薬物療法に関しては、血管拡張、代謝及び抗血小板作用を持つホスホジエステラーゼⅢ阻害剤であるシロスタゾールならびにセロトニンのタイプ2拮抗薬で、筋代謝を改善し、赤血球及び血小板の凝集を抑制するとされるナフチドロフリルが臨床的有用性についてエビデンスを有する医薬品とされている。シロスタゾールはランダム化プラセボ比較試験において QOL の向上を伴う無痛歩行距離ならびに最大歩行距離の延長を示した。ナフチドロフリルはプラセボと比較し、無痛歩行距離を 26%延長した。また、最近の3つの試験において、ナフチドロフリルによるトレッドミルパフォーマンス及び QOL に対する効果が確認された。(ナフチドロフリルは本邦では未承認薬) 同様に慢性重症下肢虚血に対する治療としては日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」によると、血行再建術が最適な治療とされている。しかしながら、重度の併存症を有する、あるいは閉塞性動脈硬化の部位や範囲によって血行再建術の対象とならない場合がある。腸骨動脈及び膝窩動脈の閉塞に対して血行再建術は有効であるが、膝窩動脈以下の動脈閉塞に対してのエビデンスは不十分である。また薬物療法に関しては、現在推奨される医薬品は存在しない。 別紙 6：臨床試験実施計画書；3.根拠と背景（4 頁 14 行～5 頁 2 行）参照
	被験者等の選定基準	登録時において、以下の選択規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない症例を適格症例とする。 選択規準 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 2) Fontaine 重症度分類のⅡからⅣかつ、より重症な一方の下肢が Rutherford 重症度分類の3から5群に分類される患者 3) 血管形成術や膝窩動脈までのバイパス手術の適応がない患者(狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在しバイパス術や形成術の適用が不可能な重症患者)、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらずコントロール不良な患者 4) 非喫煙患者又は1ヶ月以上禁煙している患者 5) 同意取得時の年齢が20歳以上75歳以下で、本人から文書による同意が得られている患者 除外規準 1) 1ヶ月以内に Fontaine 分類あるいは Rutherford 分類で重症度が増悪している病態進行性の患者 2) 大切断が予定されている患者 3) 血管形成術又はバイパス手術、他の外科的治療、もしくは LDL アフェレシスから1ヶ月以上経過していない患者 4) 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 5) コントロール不良な虚血性心疾患、心不全、不整脈を合併する患者 6) 頭蓋内外の主幹動脈に重度の狭窄性病変を有する患者 7) 心筋梗塞、脳梗塞、脳出血又は一過性脳虚血発作発症後6ヶ月未満の患者

	8) 虚血性心疾患、脳梗塞又は脳出血の既往があり Fontaine IV度に分類される透析施行中の患者 9) 糖尿病増殖性網膜症（新福田分類 BI から BV）を合併する患者 10) 悪性腫瘍を合併する、又は 3 年以内の既往である患者 11) 血液検査の結果、白血球 4,000/μL 未満又は 10,000/μL 以上、血小板数が 50,000/μL 未満、AST(GOT)100 IU/L 以上、ALT(GPT)100 IU/L 以上のうち、いずれかに該当する患者 12) 間質性肺炎の合併あるいは既往のある、又は間質性肺炎を起こす可能性のある薬剤を服薬中の患者 13) 38℃以上の発熱を伴う感染症を合併する患者 14) 脾腫が認められる患者 15) 原疾患に起因しない他の要因による跛行症状、安静時疼痛、皮膚潰瘍及び壊疽を有する患者 16) 下肢に重症の神経障害を有しており本臨床試験における評価が困難である患者 17) コントロール困難な精神障害を合併する患者 18) 甲状腺機能亢進症を合併あるいは既往のある患者 19) 他の臨床試験に参加中の、又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 20) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある又は治療期終了時までに妊娠を計画している女性患者、あるいはパートナーの妊娠を希望する男性患者 別紙 6：臨床試験実施計画書；9.適格基準（16 頁）参照
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞
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	1. G-CSF 投与の手順 1) フィルグラスチムを 1 回 200μg/m^2 (5μg/kg 相当)の用量で、1 日 1 回 4 日間皮下注射する。 2) フィルグラスチム投与中は連日血液学的検査を施行する。白血球数が 50,000/μl を超えた場合はフィルグラスチムを 1 日 1 回 100μg/m^2 (2.5μg/kg 相当)に減量し、75,000/μl を超えた場合はフィルグラスチム投与を中止する。 3) 4 あるいは 5 日目に血液成分分離装置を用いてアフエレススを行う。 2. 血液処理量 血液成分分離装置：米国 GAMBRO BCT 社製 COBE Spectra を用いて、血液処理量は患者体重当たり 100～200ml（体重 50kg の場合 5L～10L）とし、総血液処理量は 10L を上限とする。 3. 採取の手順 1) 採取に先立ち、十分な血流が維持できる静脈または血液透析用シャントから採血ラインと返血ラインを確保する。 2) 採取中は医師と看護師が立ち会い、定期的に血圧と心電図をモニターしながら実施する。血管迷走神経反射、クエン酸中毒、不整脈、心虚血症状、穿刺部位の出血や血腫などの合併症に細心の注意を払う。 3) 採取に伴って血小板数が減少するため、採取終了直後に血小板数を測定する。 4) 採取終了後少なくとも 30 分間は採取施設内で安静を保ち、体調に問題がないことを確認する。 4. 採取細胞の評価 成分採血装置の回路より単核球液の入った採血パックを無菌的に取り出し、操作アダプターを採血パックに取り付け検体の一部を、シリンジで無菌的に採取し、血液検査と CD34 陽性細胞の定量用に提出する。 有核細胞数を目算又は自動血球測定器で、CD34 陽性細胞陽性率をフローサイトメトリーで ISCT(International Society for Cellular Therapy) 法に準じた方法で測定し、産物量をもとに総有核細胞数と細胞分画、総 CD34 陽性細胞数を算出する。 5. 移植方法 細胞移植は手術室で麻酔の下で実施し、両下肢に病変がある場合は両下肢に、採取細胞全量を使用し細胞移植を実施する。 移植予定部位

	血管造影で血流の途絶がある範囲を中心とした筋肉内（腓腹筋・前脛骨筋・足底部・足趾等）と、壊疽、潰瘍がある場合には、その周囲を移植予定部位とする。 6. 消毒方法 ・ 移植予定部位をポビドンヨードで消毒する。 ・ 消毒は移植予定部位よりも十分に広く行う。 ・ 全周性に行い、指間は無消毒野が残らないよう十分に注意して行う。 ・ 壊死部がある場合には綿球を変え十分に消毒を行う。 ・ ポビドンヨードがアレルギー等で使用できない場合は塩化ベンザルコニウムなどを使用する。 7. 細胞溶液の注入方法 1) 1 ヶ所の注入量は 0.5mL を目安とし、採取された細胞溶液量より概算で何ヶ所注射できるかを検討し注入ヶ所数（目安として 70～150 ヶ所）を決定し、注入部位をマーキングする。 2) 採取液は均一に攪拌した上で、採取バックの操作アダプターからシリンジで無菌的に採取し、移植予定部位に、23～27G 針を用いて筋注する。 3) 指腹、足底部の皮膚が厚い部位への注入は 1 回の注入溶液量を少なめに調節する。 8. 細胞移植後の局所処置法 移植部位をポビドンヨードで消毒する。注射部位から軽度出血があれば圧迫止血を行う。
調製（加工）行程	× 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受・販売	× 有 ・ ○無
安全性についての評価	末梢血管再生治療研究会への参加 6 施設を対象に、2001 年 12 月 1 日から 2006 年 12 月 31 日までの間に、重症下肢末梢血管障害の患者へ G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞を移植した 162 症例のレトロスペクティブ調査（PAD-CT Retro）を行い、移植の治療成績及び有害事象の発現の種類/頻度を解析した。全症例から極めて予後不良の Rutherford 分類 6 群 21 例、Fontaine 分類不能 7 例、糖尿病性壊疽 4 例及び SLE 7 例の計 39 例を除外した 123 例の解析結果から、予後因子は Fontaine 分類と壊疽有無と透析歴が有意に独立した因子として選択された。また、移植後 1 ヶ月以内の治療関連死亡は見られなかった。1 年以内の死亡は 15 症例（12.2%）で、虚血性心疾患の既往がある透析患者が 9 例（60%）、脳血管障害の既往がある透析患者が 2 例（13%）含まれおり、死因は心不全 4 例、心筋梗塞 3 例、脳梗塞 2 例、肺炎 2 例、不整脈 1 例、胆嚢炎 1 例、呼吸不全 1 例、自殺 1 例であった（自家末梢血単核球細胞移植 概要書参照）。日本透析学会の統計データでは、2005 年末には全透析患者は 257,765 症例、2006 年の死亡患者数は 24,034 症例（9.3%）で、死亡原因は心不全 24.9%、脳血管障害 9.4%、感染症 19.9%、悪性腫瘍 9.2%、カリウム中毒/頓死 5.1%、心筋梗塞 4.4%、悪液質/尿毒症 3.1%、慢性肝炎/肝硬変 1.3%、腸閉塞 1.1%、自殺/拒否 0.9%、災害死 0.7%、肺血栓/肺梗塞 0.3%、脳症 0.1%、その他 9.5%、不明 8.3%と報告されている。なお、本臨床試験の適格規準では、PAD-CT Retro の 1 年以内死亡例 15 例は全て不適格であった。また、全症例中、ASO で糖尿病を合併している 93 例の患者（既往歴平均 20.8 年）で、G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療に起因した重篤な有害事象は発生していない。 その他、Huang ら、Ishida ら、Hoshino ら、もほぼ同様に 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し有用な結果を得たことを報告している。 別紙 4：自家末梢血単核球細胞移植概要書：2.4 患者情報、移植前検査所見、移植情報の要約（7～10 頁）、2.5 エンドポイントの解析（11～17 頁）、2.6 追加解析結果（18～24 頁）参照 別紙 6：臨床試験実施計画書；3.根拠と背景（6 頁 3～20 行）参照
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	最近再生医療の研究が盛んとなり、特に血管の再生研究が数多くなされ、既にいくつも臨床研究が実施され、その有効性が示唆されるものも出てきた。当初は血管内皮増殖因子（VEGF）や、線維芽細胞増殖因子（FGF）などの血管新生因子の利用が検討されたが、それらの因子そのものでは主に半減期が短いことから、それらを分泌させる遺伝子治療が考えられ、実際に臨床研究もなされている。

	Isner らは VEGF の遺伝子治療を, Morishita らは HGF の遺伝子治療を実施し, 一定の治療効果が認められたことを報告している。しかしながら現段階では, これらは対照群のない小規模な試験にとどまっており, 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髓からの採取であったが, 造血幹細胞を骨髓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髓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。骨髓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髓由来単核球細胞移植に伴う副作用は報告されていない。 骨髓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, アフェレシス, 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, 一定の効果を確認し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った。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, Kuethe 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,
--	---

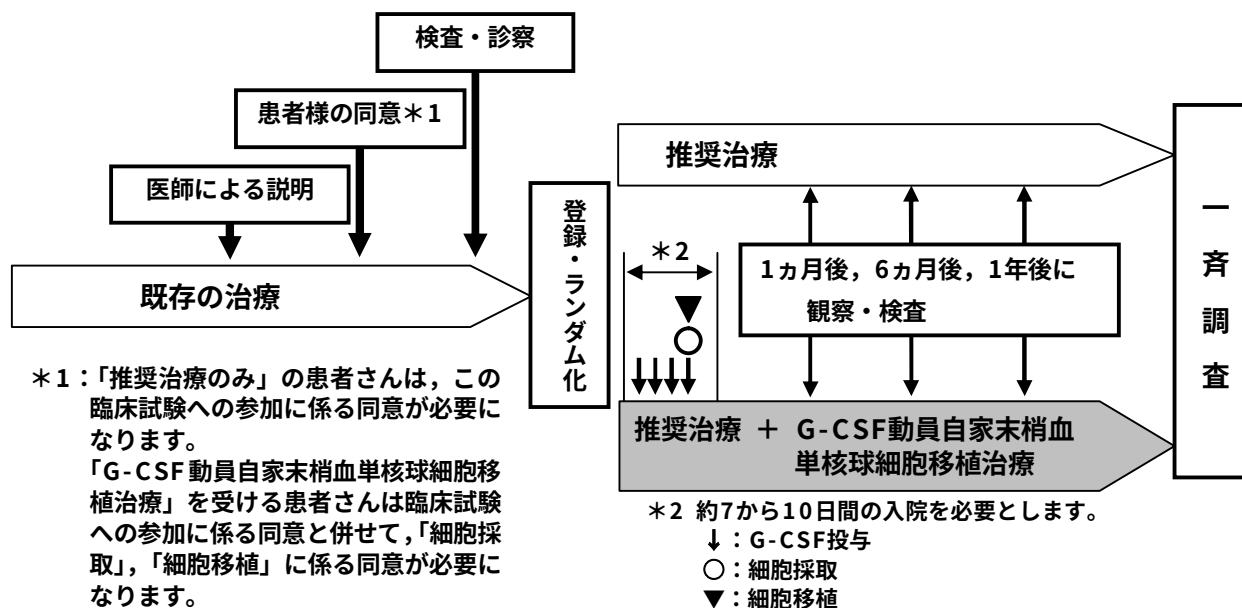
	前出の重症下肢虚血患者に対する臨床研究では、Inaba ら、Kawamura ら、Hoshino ら、は G-CSF を 5μg/kg で 4 日間投与することで、また Asahara ら（データ未発表）、Huang ら、Ishida らは 10μg/kg で 5 日間投与することで、造血幹細胞の末梢血への動員を行っていた。 一方、幹細胞動員に用いられる G-CSF（フィルグラスチム）の投与量・投与期間は通常 400μg/m²（10μg/kg 相当）を 5 日間（4～6 日間）であるが、Tanaka らが実施した 10 名の健康人ドナーにおける、フィルグラスチムの投与量と造血幹細胞動員効果及び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 200μg/m²（5μg/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。 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 200μg/m²（5μg/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 調査及び全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、200μg/m²（5μg/kg 相当）4 日間とした。 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。 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・バージャー病患者で、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。 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
臨床研究の実施計画	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北野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・バージャー病）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を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。全体のプロトコールで 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、プロトコール治療は登録から 1 年間、最終症例登録後 1 年後には一斉調査を行なう。 別紙 6：試験実施計画書参照
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	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。 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。 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。 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。 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。 別紙 6：臨床試験実施計画書；8.説明と同意（15 頁）参照
説明事項	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。 1) 試験が研究を伴うこと 2) 試験の目的 3) 試験の方法 4) 被験者の試験への参加予定期間 5) 試験に参加する予定の被験者数 6) 予期される臨床上的利益及び危険性又は不便 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 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 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。 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。 11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由 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。 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。 14) 被験者が費用負担する場合にはその内容 15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容 16) 試験責任医師又は試験分担医師の氏名、職名、連絡先 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 18) 被験者が守るべき事項 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 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 21) 説明文書作成日、版 同意書（様式）には、以下の事項を含まなければならない。 1) 臨床試験名 2) 説明文書作成日、版 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

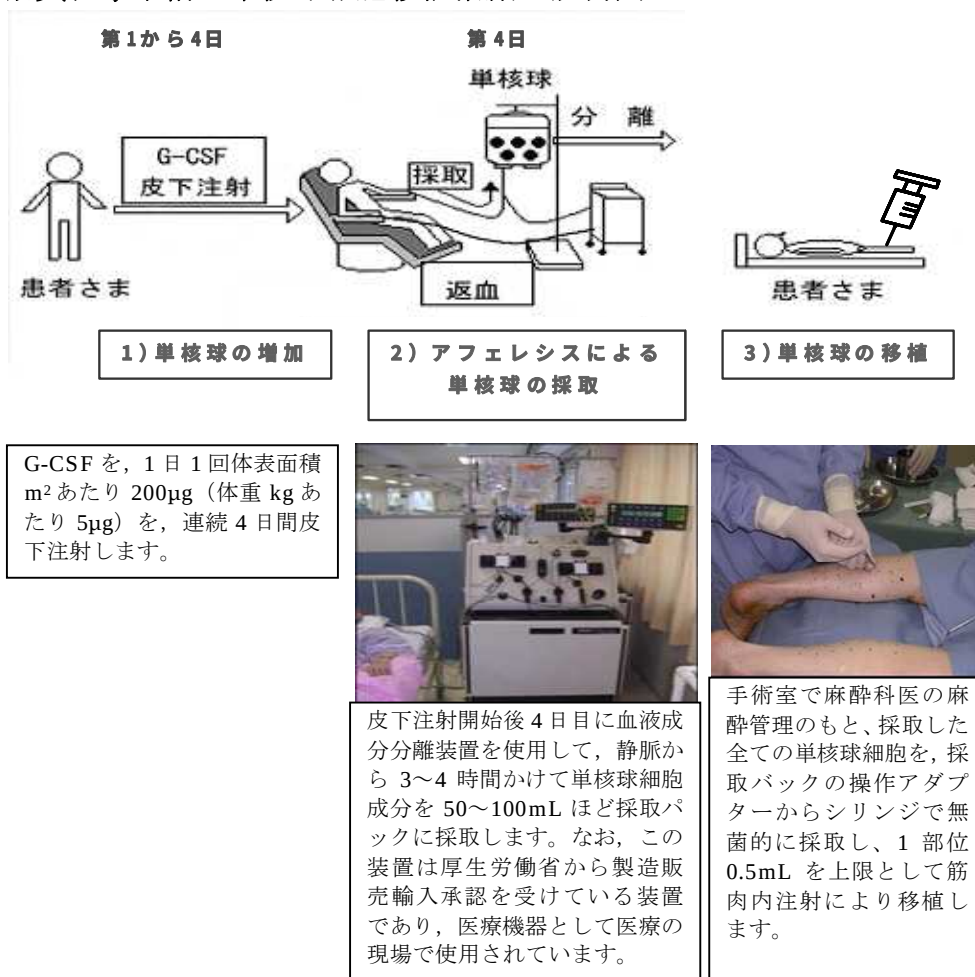
		4) 同意日、被験者の記名捺印もしくは署名欄 5) 説明の内容を理解し、試験に参加することに同意する旨の記述 6) 実施医療機関名 同意撤回書には、以下の事項を含まなければならない。 1) 臨床試験名 2) 試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄 3) 同意撤回日、被験者の記名捺印もしくは署名欄 4) 試験参加への同意を撤回する旨の記述 5) 実施医療機関名 試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・同意書（様式）の改訂が必要と判断した場合には、それを改訂する。被験者の同意に関連する新たな知見とは、例えば当該治療法等に関連する新たな有害事象の情報、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。 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
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	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 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	
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	×有 ・ ○無 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。
	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	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。 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
	その他	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はらう。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。
その他必要な事項	① 当該研究に係わる研究資金の調達方法	
	本臨床試験は、財団法人地域医学研究基金の助成により実施される。	
	別紙 6：臨床試験実施計画書；20.試験の費用負担（44 頁）参照	
	② 既の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	
	本臨床試験と同等の治療を、既に下記の 6 施設が実施しており臨床効果が期待されるが、末梢動脈疾患の推奨治療（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」）と明確に計画され無作為に割り付けられた大規模な試験を行っていないため、有効性を明確に示唆するまでには至っていない。 ①当該治療を 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 月からは先進医療として当該治療を実施。 北楡会 札幌北楡病院 ②当該治療を 2006 年 10 月以降、先進医療の認定を受け当該治療を実施。 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 ③ヒト幹細胞を用いる臨床研究の倫理指針の施行前(平成 18 年 9 月 1 日以前)に施設の倫理委員会から当該治療の実施の承認を得て単施設の臨床研究として実施。 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 板橋中央総合病院 神奈川県循環器呼吸器病センター 本臨床試験は下記の 21 施設の参加が予定されている多施設臨床試験として実施され、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）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」に準じた治療が行われる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を無作為に割り付け、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。	
	主任研究者 北楡会 札幌北楡病院 外科 堀江 卓 研究参加予定施設及び試験責任医師 北楡会 札幌北楡病院 外科 堀江 卓 市立函館病院 心臓血管外科 森下 清文 青森県立中央病院 血液内科 久保 恒明 国立病院機構千葉東病院 外科 岩下 力 明生会 東葉クリニック 外科 林 良輔 板橋中央総合病院 血液浄化療法部 赤松 眞 東邦大学医療センター大森病院 腎センター 水入 苑生 東京医科歯科大学医学部附属病院 老年病内科 金子 英司 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 腎センター 星野 純一 慶應義塾大学病院 一般・消化器外科 尾原 秀明 神奈川県立循環器呼吸器病センター 心臓血管外科 市川 由紀夫 東海大学医学部 外科学系 形成外科学 田中 理佳 湘南鎌倉総合病院 腎臓内科 小林 修三 田附興風会 医学研究所 北野病院 血液浄化センター 塚本 達雄 国家公務員共済組合連合会 呉共済病院 内科 久傳 康史 島根大学医学部附属病院 心臓血管外科 織田 禎二 徳島赤十字病院 外科 阪田 章聖 天神会 新古賀病院 古賀 伸彦 長崎大学医学部・歯学部附属病院 血液浄化療法部 錦戸 雅春 有隣厚生会 東部病院 血管外科 花田 明香 財団法人 住友病院 腎センター 阪口 勝彦	

本臨床試験の手順



G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療の説明図



添付資料

- ㊦ 研究者の略歴および研究業績・・・・・・・・・・・・・・・・別紙 1
- ㊦ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況・・・・・・・・別紙 2
- ㊦ 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨・・・・別紙 3
- ㊦ 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果・・・・・・・・別紙 4
- ㊦ インフォームド・コンセントにおける説明文章及び同意文章様式・・・・別紙 5
- ㊦ 試験実施計画書・・・・・・・・・・・・・・・・別紙 6
- ㊦ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況・・・・・・・・別紙 7

臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨

1. この臨床試験の必要性

1). 慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病について

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は約 500 万人、バージャー病患者は約 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が急速に増加しています。

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を行われ、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、これらの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が年間 1 万人以上いるのが現状です。

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。

2. 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 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一定の間隔で注射することで、血流を改善させ、患者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。

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ジュー病の患者に、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ジュ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。

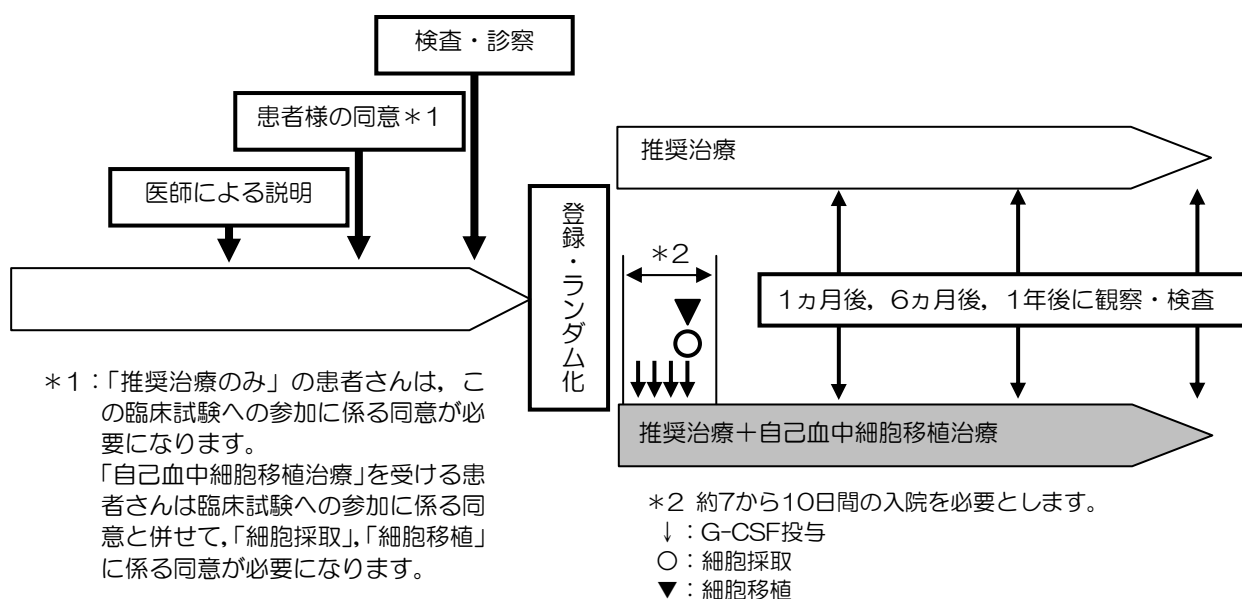
5. 治療の方法

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 $200\mu\text{g}$ (体重 kg あたり $5\mu\text{g}$) を、連続 4 日間皮下注射します。

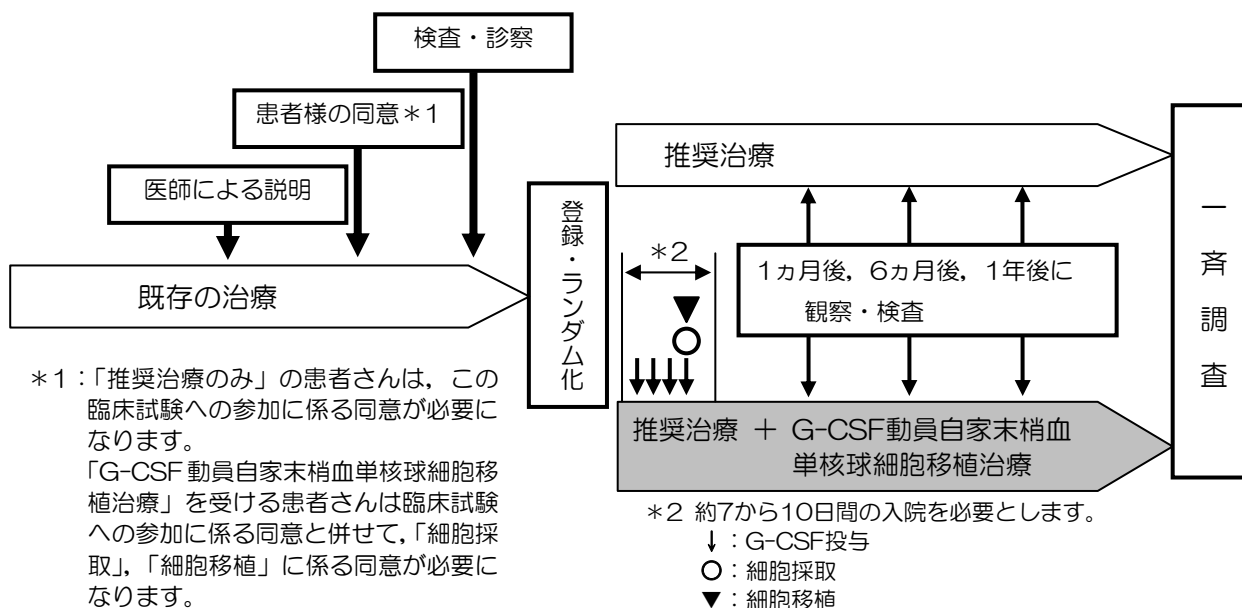
2) 増加させた単核球細胞を採取するステップ

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 $50\sim 100\text{mL}$ 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。

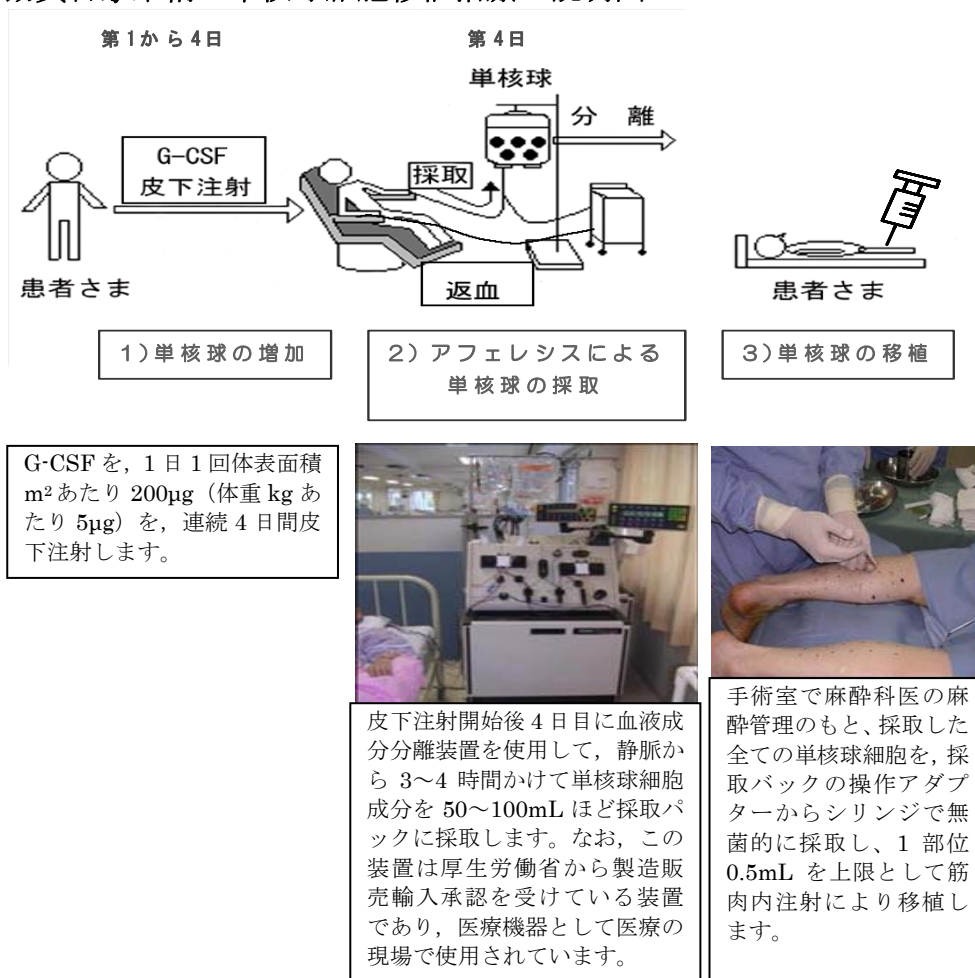
3) 採取した単核球細胞を病変部位へ移植するステップ

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。

本臨床試験の手順



G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療の説明図



インフォームド・コンセントにおける説明文章及び同意文章様式

説明文書・同意書様式

患者さんへ

“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” についてのご説明

1. 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。

2. 臨床試験について

私たち医師は、病気で苦しんでいる患者さんに最良の治療を提供する為に、様々な研究に取り組んでいます。ある疾患に新しい治療が使えるようになるまでには、その治療が対象疾患に効果があり安全であることを確かめるために、患者さんにご協力いただく必要があります。まず、動物を対象とした試験（非臨床試験）を行った後に、人を対象とした試験へと進んでいきます。こういった人に対する試験を臨床試験といい、参加することに同意した患者さんにのみ行われる研究的な治療のことです。

臨床試験には以下のような3つの段階（相）があります。

相	参加される方	何を調べるか
第Ⅰ相試験	健康な方	治療の安全性を確かめます。
第Ⅱ相試験	患者さん（少人数）	どういった使用方法（量や飲み方など）が、効果があって、副作用が少なくてすむのか調べます。
第Ⅲ相試験	患者さん（大人数）	前相の試験でわかった使用方法で、既に使われている治療と、効果と安全性を比較します。

これらの試験を行うことにより、新しい治療の有効性および安全性が明らかになった場合には、将来あなたと同じ病気の方の治療に大きく役立つことになります。

今回ご説明する試験は、「推奨治療」と、「推奨治療＋自己血中細胞移植治療」とを比較する第Ⅲ相試験です。

3. この臨床試験の必要性

3.1 慢性閉塞性動脈硬化症またはバジュー病について

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ジュ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。

バジュー病は閉塞性血栓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、バジュー病患者さんは約 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。

3.2 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を行われ、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。

3.3 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一定の間隔で注射することで、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。

4. 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。

5. この臨床試験の方法

5.1 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、または治療期終了時までに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

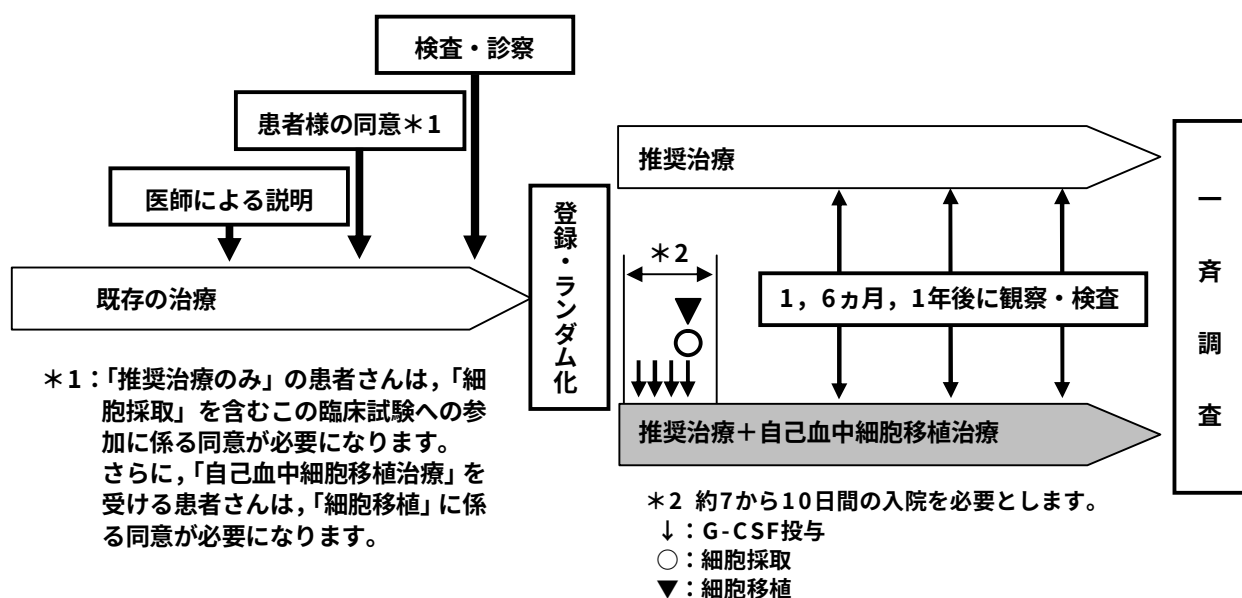
5.1.1 治療の方法

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。



5.1.2 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方法および使用量は、あなたの状態に合わせて、医師により判断されます。

5.1.3 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、血液中にわずかしが存在していません。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50～100mL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。

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

◆外科的血管再建術

- ・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、10 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） 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。

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になります。

10. 臨床試験の費用

本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。

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。

12. 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達

臨床試験の参加期間中に、プロトコル治療に関して、あなた（またはその代諾者）の試験参加への意思に影響を与える可能性のある情報等、新たな情報が得られたときには、速やかに担当医師からお知らせします。その際、試験参加を継続するかどうかについてお考えいただき、辞退することもできます。

13. 試験治療の中止について

あなたがこの臨床試験の参加に同意し、治療が開始された後で担当医師からあなたに試験治療の中止をお願いすることがあります。中止理由には大きく分けて、患者さん個人の状態に関するものとの臨床試験全体に関するものがあります。

【患者さん個人の状態に関する中止理由】

- ◆ 本臨床試験の規準に基づき、医師によりあなたの原病の悪化が認められた場合
- ◆ あなたの病気の悪化によってプロトコル治療の継続が困難な場合
- ◆ あなたが同意を撤回した場合
- ◆ お亡くなりになった場合
- ◆ プロトコル治療開始後、対象となる患者さんの規準を満たしていないことが判明した場合
- ◆ 転院等の理由により、あなたの追跡調査が継続できない場合
- ◆ 併用禁止薬・禁止療法が実施された場合
- ◆ その他、試験担当医師が治療継続不能と判断した場合

【試験全体に関する中止理由】

- ◆ 途中評価により試験の完遂が困難と判断された場合
- ◆ 試験治療の安全性に問題があると判定された場合
- ◆ 試験の途中で継続の意義がなくなると判断された場合

また、あなたが途中で試験を中止することになった場合には、その後、最善の治療を行います。なお、中止（同意の撤回を除く）した場合、その後の経過観察については継続して行います。

14. 同意の撤回について

いったんこの臨床試験への参加に同意された後でも、いつでも同意を撤回することができます。万一同意を撤回されても、不利な扱いを受けたりすることはありません。

15. 試験期間中あなたに守っていただきたい事項

この臨床試験に参加することに同意された場合は、試験期間中、次の事項を守って下さい。

- 1) できるだけ予定されているスケジュールを守って来院してください。来院できない場合には、すみやかに担当医師にお伝え下さい。
- 2) 他の病気などで担当医師以外の治療を受けている場合、そのことを必ず担当医師に伝えて下さい。また、他の医師に処方された薬や、薬局等で購入した薬を服用されている場合もお知らせ下さい。
- 3) 試験期間中、風邪などで他の医師にかかる場合、できるだけ事前に担当医師にご相談下さい。
- 4) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある方は、この臨床試験に参加できません。また、この臨床試験に参加している間は、妊娠しないように注意して下さい。
- 5) 各種検査・処置を受けていただく際には指示を守ってください。

なお、上記の内容を守って頂けない場合は、担当医師から試験治療の中止をお願いする場合があります。

16. 試験結果の取り扱い

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。

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、あなたは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。

17. 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または相談窓口にご連絡ください。

担当診療科（部） 代謝外科
担当医師 氏名 阪田 章聖 / 電話番号 0885-32-2555

夜間休日緊急連絡先 代謝外科 阪田 章聖 / 電話番号 0885-32-2555

当院の責任医師 氏名 阪田 章聖 / 電話番号 0885-32-2555

18. 研究組織

この臨床試験は末梢血管再生治療研究会が主体となり、財団法人地域医学研究基金の支援・助成金をうけて行います。独立データモニタリング委員会という組織は、臨床試験における効果および安全性の評価等を行います。財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センターは、データの管理を行います。

・主任研究者： 所属 ： 北榆会 札幌北榆病院 外科
氏名 ： 堀江 卓

同意書

見本

病院長 殿

臨床試験参加の同意書

—対象となる全ての患者さん—

臨床試験課題名：

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

- | | |
|---|---|
| ☐ はじめに | ☐ 臨床試験の費用 |
| ☐ 臨床試験について | ☐ 健康被害が発生した場合 |
| ☐ この臨床試験の必要性 | ☐ 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| ☐ この臨床試験の目的 | ☐ 試験治療の中止について |
| ☐ この臨床試験の方法 | ☐ 同意の撤回について |
| ☐ 試験への予定参加人数 | ☐ 試験期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| ☐ 予想される効果と副作用 | ☐ 試験結果の取り扱い |
| ☐ 【対象疾患】に対する他の治療 | ☐ 問い合わせ先 |
| ☐ 個人情報の保護 | ☐ 研究組織 |

私は上記項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床試験の内容を理解し、参加に同意します。さらに、「推奨治療＋自己血中細胞移植治療」に割付けられた場合、血液中の単核球細胞を採取することに同意します。

但し、試験参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

同意日：____年____月____日 本人署名：_____

説明日：____年____月____日

担当医師：_____科（部） 署名：_____

説明日：____年____月____日

協力者：_____科（部） 署名：_____

同意書

見本

病院長 殿

臨床試験参加の同意書 ②（細胞移植）

— 「推奨治療＋自己血中細胞移植治療」の患者さん—

臨床試験課題名：

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

- | | |
|---|---|
| ☐ はじめに | ☐ 臨床試験の費用 |
| ☐ 臨床試験について | ☐ 健康被害が発生した場合 |
| ☐ この臨床試験の必要性 | ☐ 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| ☐ この臨床試験の目的 | ☐ 試験治療の中止について |
| ☐ この臨床試験の方法 | ☐ 同意の撤回について |
| ☐ 試験への予定参加人数 | ☐ 試験期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| ☐ 予想される効果と副作用 | ☐ 試験結果の取り扱い |
| ☐ 【対象疾患】に対する他の治療 | ☐ 問い合わせ先 |
| ☐ 個人情報の保護 | ☐ 研究組織 |

私は上記項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床試験の内容を理解し、参加すること及び採取した単核球細胞を移植することに同意します。

但し、試験参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

同意日：____年____月____日 本人署名：_____

説明日：____年____月____日

担当医師：_____科（部） 署名：_____

説明日：____年____月____日

協力者：_____科（部） 署名：_____

同意撤回書

見本

病院長 殿

同意撤回書

臨床試験課題名：

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

私は上記試験への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日： _____年____月____日

本人署名： _____

試験責任医師または分担医師確認日：

_____年____月____日

確認者署名： _____

平成 23 年 8 月 26 日

先端医療振興財団先端医療センターから申請のあった
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

先端医療振興財団先端医療センター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. 慢性重症下肢虚血患者に対する自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生治療

申請者：先端医療振興財団先端医療センター センター長 鍋島 陽一

申請日：平成 23 年 6 月 28 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	慢性重症下肢虚血患者に対する自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生治療
申請年月日	平成 23 年 6 月 28 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター 川本 篤彦
対象疾患	慢性重症下肢虚血（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）
ヒト幹細胞の種類	ヒト末梢血 CD34 陽性細胞
実施期間、対象症例数	登録期間（試験開始から 2 年間）、26 症例
治療研究の概要	12 ヶ月間の観察期間で治療の安全性および有効性を評価することが目的。顆粒球コロニー刺激因子製剤(G-CSF)を5日間皮下注射し、その後、アフエレススにて静脈から単核球を取り出し、磁気細胞分離装置を用いて CD34 陽性細胞を分離します。取り出した細胞を腰椎伝達麻酔または全身麻酔下に血流の悪い下肢へ筋肉内注射にて移植します。
その他（外国での状況等）	研究責任者らは、2003 年より慢性重症下肢虚血患者 17 例に対する CD34 陽性細胞移植の第 I/II 相臨床試験を開始し、高い安全性と有効性を認め 2009 年に成果を Stem Cells 誌に発表している。2008 年から医師主導治験を開始し、目標症例数の 11 例に対する治療を終了し、現在経過観察中である。米国では慢性心筋虚血に対し、第 II 相試験も終了している。
新規性について	用いる細胞に新規性あり。高度医療申請を目指している。

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23年7月26日（火）13:00～16:00

（第16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23年6月28日付けで先端医療振興財団先端医療センター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：末梢動脈疾患）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

- Ph-Ⅲに相当する臨床研究であり、登録患者数は26名となっていますが、有効性の検証はヒストリカルな比較で大丈夫でしょうか？

3. 同意・説明文書について

- CD34 陰性細胞を用いて実施した感染症関連検査で、移植後に陽性が認められた場合の対処方針を説明文書に明記いただけるでしょうか

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、先端医療振興財団先端医療センターの資料が適切に提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結果、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における審議を踏まえた第 1 回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

(研究計画書)

- 「本臨床試験は第 IIb 相に相当するものと位置づけ、ヒストリカルな比較を行います。これに引き続く将来の第 III 相に相当する試験（企業主導の多施設共同治験を想定）では、標準治療群、G-CSF 投与群、あるいは単核球投与群等の対照群との比較を行う必要があると考えております。」との返答を得た。

(同意説明文書)

- 「CD34 陽性細胞は無菌的に清潔な環境で分離されますが、その分離中に、細胞が感染するリスクを完全に否定することはできません。患者さまの安全を確認するため、分離時に得られる CD34 陰性細胞を使って、これらの感染の有無を検査します（検査の結果は細胞移植後に判明します）。検査により感染が確認され、患者さまから同意が得られた場合には、専門医が適切な治療や経過観察を行います。」と明記。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

先端医療振興財団先端医療センターからのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：末梢動脈疾患）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。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 23 年 6 月 28 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2丁目2番 TEL: 078-304-5200 FAX: 078-304-5990
	名称	財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター
	研究機関の長 役職名・氏名	先端医療センター長 鍋島 陽 

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
慢性重症下肢虚血患者に対する自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生治療	診療部 再生治療ユニット 血管再生科 再生治療ユニット長 兼 血管再生科部長 川本 篤彦 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	慢性重症下肢虚血患者に対する自家末梢血CD34陽性細胞移植による 下肢血管再生治療		
研究機関			
名称	財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター病院		
所在地	〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2丁目2番		
電話番号	078-304-5200		
FAX番号	078-304-5263		
研究機関の長			
役職	センター長		
氏名	鍋 島 陽 一 印		
研究責任者			
所属	診療部 再生治療ユニット 血管再生科		
役職	再生治療ユニット長 兼 血管再生科部長		
氏名	川 本 篤 彦 印		
連絡先 Tel/Fax	Tel: 078-304-5772 / Fax: 078-304-5263		
E-mail	kawamoto@fbri.org		
最終学歴	奈良医科大学大学院 医学研究科 博士課程修了		
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			
所在地	〒		
電話番号			
FAX番号			
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			
氏名			

臨床研究の目的・意義	本臨床研究の目的は、既存治療に抵抗性を示す慢性重症下肢虚血患者を対象に、自家末梢血CD34陽性細胞移植による血管再生療法の安全性及び臨床効果を検討する点にある。 本臨床研究の意義は、治療抵抗性で下肢切断によりQOLを著しく低下させる慢性重症下肢虚血に対する治療法を確立する点にある。
臨床研究の対象疾患	
名称	慢性重症下肢虚血(閉塞性動脈硬化症・バージャー病)
選定理由	これまでの研究から、治療抵抗性で下肢切断によりQOLを著しく低下させる慢性重症下肢虚血に対する新たな治療法として、自家末梢血CD34陽性細胞移植の有用性が示唆されたため。
被験者等の選定基準	詳細については、別紙7「臨床研究実施計画書」を参照。 【選択規準】 下記の選択規準を全て満たす患者を対象とする。 (1) 下肢血管造影にて浅大腿動脈、膝窩動脈、膝下動脈(前脛骨動脈、後脛骨動脈、腓骨動脈)のいずれかに閉塞あるいは有意狭窄(内径狭窄率70%以上)が確認された下肢虚血(閉塞性動脈硬化症またはバージャー病)患者 (2) 発症時期が同意取得日より3ヶ月以上前の慢性下肢虚血患者 (3) Rutherford分類4群または5群に属する患者 (4) 血管形成術、バイパス手術の適応がない(狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在し、血管形成術やバイパス術が不適切)患者、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらず上記3)に該当する重症患者 (5) 同意取得時の年齢が20歳以上80歳以下で、本人から文書による同意が得られている患者 【除外規準】下記の除外規準に1つでも当てはまる患者は対象としない。 (1) Rutherford分類6群に属する患者 (2) 移植予定肢に対するバイパス術、血管形成術または交感神経切除術施行後3ヶ月未満の患者 (3) 心エコー図で左室駆出率が25%未満の高度心機能低下を認める患者 (4) G-CSF製剤、アフエシスおよび磁気細胞分離機器に付随する試薬に対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者 (5) マウス由来蛋白タンパクに対する過敏症、副作用の既往を有する患者 (6) 悪性腫瘍を合併する患者または過去5年以内に悪性腫瘍の既往を有する患者 (7) 糖尿病性増殖性網膜症(新福田分類BⅡからBV)を合併する患者 (8) 不安定狭心症、心筋梗塞、脳梗塞発症後3ヶ月未満の患者 (9) 白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、鎌状赤血球症を合併する患者 (10) 自己免疫疾患を合併する患者 (11) 肝硬変の患者

	(12) 間質性肺炎の合併または既往のある患者 (13) 脳外科専門医が治療を要すると判断した脳動脈瘤を合併する患者 (14) 白血球4,000 / μLが未満または15,000 / μLがを超える患者 (15) 血小板10万/μL未満の患者 (16) ヘモグロビン8 g/dL未満の患者 (17) AST(GOT)またはALT(GPT)が100 IU/L以上の患者 (18) 腹部CT検査で脾腫を指摘された患者 (19) 本臨床試験の対象疾患以外(脊椎管狭窄症、関節疾患、血管炎など)による下肢安静時疼痛、潰瘍・壊死を有する患者 (20) 骨髓炎・骨壊死、潰瘍・壊死による骨・腱の露出、あるいは敗血症の合併により、血管再生治療の成否に関わらず、下肢大切断が避けられない患者 (21) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者、治療期終了時まで妊娠を計画している女性患者 (22) 他の治験または臨床試験に参加している患者 (23) その他、研究責任者または研究者が本試験の対象として医学的根拠に基づき不適当と判断した患者
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	自家末梢血CD34陽性細胞
由来	<u>自己</u> ・非自己・株化細胞 <u>生体由来</u> ・死体由来
採取、調製、移植又は 投与の方法	詳細については、別紙7「試験実施計画書」を参照されたい。 筋肉内注射
調製(加工)行程	有 <u>無</u>
非自己由来材料使用	有 <u>無</u> 動物種()
複数機関での実施	有 <u>無</u>
他の医療機関への授与・販売	有 <u>無</u>
安全性についての評価	使用する医薬品(G-CSF製剤など)は、薬事承認に基づく用法用量である。さらに、使用する血液成分分離装置も薬事承認済みであり、従来と同じ用途(末梢血単核球採取)で使用される。また、使用するCD34陽性細胞分離機器は薬事承認ではあるが、滅菌された閉鎖回路を用いた清潔操作であり、コンタミネーションの可能性が極めて低い。
臨床研究の実施が可能であると 判断した理由	基礎研究において下肢虚血モデルに対するヒト末梢血CD34陽性細胞移植の有用性が報告されている。さらに当院ではG-CSF動員自家末梢血単核球から分離したCD34陽性細胞の慢性重症下肢虚血患者への移植に関し、17症例の臨床研究を重篤な有害事象の発現もなく安全に行えた実績を有しており、当該技術には経験を持つ。
臨床研究の実施計画	既存の治療に抵抗性を示す慢性重症下肢虚血を対象に、自家末梢血CD34陽性細胞移植による血管再生療法の安全性、有効性を検討する。 目標症例数は主要評価項目解析対象症例として26例で、臨床試験参加期間は登録から細胞移植後1年までとする。試験予定期間は2011年10月～2014年9月(うち、登録期間は2011年10月～2013年9月)とする。

被験者等に関するインフォームド・コンセント

手続	研究責任者(医師)及び研究者(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。さらに、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。その際、研究責任者及び研究者、又は補足説明者としての研究協力者は、全ての質問に対して被験者が満足するように答える。 同意文書には、説明を行った研究責任者、研究者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。 被験者が本臨床試験に参加している間に、被験者の意思に影響を与える可能性がある新たな知見を得たため説明・同意文書が改訂された場合は、研究責任者及び研究者は、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。 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、研究責任者及び研究者、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。 被験者が本臨床試験に参加している間に、被験者の意思に影響を与える可能性がある新たな知見を得たため説明・同意文書が改訂された場合は、研究責任者及び研究者は、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。 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、研究責任者及び研究者、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。
説明事項	同意説明文書には以下項目に係る内容が含まれる。 1. 臨床試験について 2. 本臨床試験の必要性 3. 本臨床試験の目的 4. 本臨床試験の方法 5. 臨床試験のスケジュール 6. 試験への予定参加人数 7. 予想される効果と不利益 8. 下肢虚血に対する他の治療法 9. 個人情報の保護 10. 臨床試験の費用 11. 健康被害が発生した場合 12. 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 13. 臨床試験の中止について 14. 同意の撤回について 15. 臨床試験期間中あなたに守って頂きたい事項 16. 問い合わせ先

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	該当せず
代諾者の選定方針	該当せず
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	1. 研究責任者の責務 研究責任者は、発現した事象又は情報について重大な事態であるかどうかを判断する。研究責任者は重大な事態と判断した事象又は情報について、医療機関の長に対して速やかに報告する。また、医療機関の長の指示を受ける前に、必要に応じ、本臨床試験の中止その他の暫定的な措置を講じる。 2. 医療機関の長の責務 (1) 研究責任者から重大な事態が報告された場合には、速やかに、重大な事態が発生したこと及びその内容を厚生労働大臣に報告する。 (2) 原因の分析を含む対処方針につき、速やかに倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し、中止その他の必要な措置を講じるよう指示を与えた上で、厚生労働大臣に、倫理委員会の意見、原因の分析結果及び研究責任者に指示した措置を報告する。なお、必要に応じ、倫理審査委員会等の意見を聴く前に、医療機関の長は、研究責任者に対し、中止その他の暫定的な措置を講じるよう、指示する。 (3) 他の医療機関と共同で本臨床試験を実施している場合、研究責任者に対し、(2)に掲げる必要な措置を講ずるよう指示した上で、当該他の実施医療機関の長に対して、重大な事態及び講じられた措置等について周知する。 (4) (2)の中止その他の必要な措置が講じられた後、その結果を厚生労働大臣に報告する。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	本臨床試験終了後3年間、定期的に診察を行い、プロトコル治療の安全性及び有効性に係る情報を収集する。
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	本臨床試験の自家末梢血CD34陽性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実施医療機関、研究責任者が対応する。提供される治療等については実施医療機関の研究費で支払う。また、補償の対象となる死亡・後遺障害に対しては契約している保険の規定に従い補償金を支払う。但し、その他の被験者への金銭での補償は行わない。 本項に示した健康被害であっても、①本臨床試験との関連性を否定された場合、②被験者の故意もしくは重過失により生じた場合、または③効能不発揮(細胞移植が効かなかった)の場合には補償は行わない。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	被験者毎に被験者識別コードを付し、個人の特定を不能とする。
その他	研究責任者及び研究者は、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。 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、研究責任者及び研究者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。 研究責任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。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	①当該研究に係る研究資金の調達方法	
		本臨床試験の治療期における薬剤費、アフレス・細胞移植時の医療材料費、ならびに入院に係る費用は、実施医療機関の研究費から拠出する。ただし、CD34陽性細胞分離時の使用キットはMiltenyi Biotec社から提供を受ける。前述以外の時期における医療費には、健康保険および特定疾患医療給付を適用する。ただし、本臨床試験が高度医療として厚生労働省から承認された場合には、治療期においても、高度医療の規定に従って被験者が一部の医療費を負担する。
	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	科学的な新規性はない。

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙〇参照」と記載すること。

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- ☒ 別紙1: 研究者の略歴及び研究業績
- ☒ 別紙2: 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- ☒ 別紙3: 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
- ☒ 別紙4: 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- ☒ 別紙5: インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- ☒ 別紙6: 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- ☒ 別紙7: その他(資料内容: 試験実施計画書)
- ☒ 別紙8: その他(資料内容: 自家末梢血CD34陽性細胞の採取と移植の標準作業手順)

臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨

1. この臨床試験の目的について

この臨床試験では、慢性重症下肢虚血（閉塞性動脈硬化症およびバージャー病）の患者さんに対して、自身の血液から採りだした血管内皮前駆細胞（CD34 陽性細胞）を移植し、新しい血管を作りだす（これを血管再生と呼んでいます）治療を行います。この治療法がどの程度有効かを確認するとともに、その安全性を確認します。

2. 慢性重症下肢虚血について

慢性重症下肢虚血とは、足に血液を供給している血管が狭くなったり詰まったりして血液の流れが滞ることにより起こる、下肢の痛み、皮膚の潰瘍・壊死などの症状を伴う慢性的な疾患です。なかでも現行の治療に抵抗性の患者さんでは下肢切断術を余儀なくされ、著しい生活の質（Quality of Life : QOL）の低下を強いられます。

3. これまでの治療法

いままで下肢虚血の患者さんに対して、以下に挙げたような治療が行われてきました。

- ① 内科的な薬物治療：血管拡張薬や抗血小板薬（血栓をできにくくする薬）
- ② 血管形成術：バルーンによる拡張術（風船で血管をひろげる）やステント留置術（血管の狭くなったり閉塞している部分に金属でできた筒状のものを留置する）
- ③ 外科的なバイパス手術：動脈・静脈グラフトを用いた手術（狭くなったり閉塞している血管に別の血管（グラフトと呼ばれています）をつなげ、血流を改善させる手術）

しかし、上記①の治療法は、症状の軽い患者さんには有効ですが、重症の患者さんにはあまり良い効果が期待できません。また、②、③の治療に抵抗性の患者さんには確立された治療がありません。

4. 自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による血管再生治療法

CD34 陽性細胞は、骨髄や血液中に存在する未分化な細胞で、血管の閉塞した臓器や組織に注入されると血管を形成する細胞になる能力があると考えられています。これまでに、ヒトの CD34 陽性細胞を血管の閉塞したマウスの下肢に移植することによって、新しい血管が作りだされ、血流が改善することが示されています。さらに、自分の血液から採りだした CD34 陽性細胞の移植により下肢の血流が悪い患者さんに対する症状の改善や下肢の血流の改善を得られたことが報告されています。

5. 適格基準

この臨床試験の対象となる方は、以下の①～⑥の全てにあてはまる方です。

選択基準

1. 下肢動脈造にて閉塞あるいは有意狭窄（内径狭窄率 70%以上）部位が確認された下肢虚血（閉塞性動脈硬化症およびバージャー病）の方
2. 慢性下肢虚血の発症時期が同意取得日より 3 ヶ月以上前の方
3. 下肢虚血のため安静時に下肢の痛みを自覚する方、または、下肢に軽度の（中足骨を超えない範囲にとどまる）潰瘍・壊死を有する方
4. 血管形成術、バイパス手術の適応が無い（狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在し、血管形成術やバイパス術が不適切の）方、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらず上記 3. に該当する重症の方
5. 同意された時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下の方
6. この臨床試験の参加に患者様ご本人が文書で同意いただける方

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。

除外基準

1. 下肢の潰瘍・壊死が中足骨をこえて広がっており、足の大切断をまぬがれないと診断された方
2. 3ヶ月未満に今回の臨床試験の対象となる下肢へ血管バイパス術、血管形成術または交感神経切除術を行い、その治療が成功した方
3. 高度な心臓機能の低下がみられる方
4. この臨床試験で使用するお薬や試薬の成分などに重篤な過敏症、副作用の既往のある方
5. マウスに由来するたんぱく質に対する過敏症、副作用の既往を有する方
6. 悪性腫瘍のある方または5年以内に悪性腫瘍の既往のある方
7. 糖尿病性増殖性網膜症（新福田分類BⅡからBV）の方
8. 不安定狭心症、心筋梗塞、脳梗塞発症後3カ月未満の方
9. 白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、鎌状赤血球症のある方
10. 自己免疫疾患のある方
11. 肝硬変のある方
12. 間質性肺炎の合併または既往のある方
13. 治療が必要な脳動脈瘤のある方
14. 白血球 4,000 / μ L 未満または 15,000 / μ L を超える方
15. 血小板 10 万/ μ L 未満の方
16. ヘモグロビン 8 g/dL 未満の方
17. AST(GOT)または ALT(GPT)が 100 IU/L 以上の方
18. 腹部 CT 検査で脾腫が確認された方
19. 脊椎管狭窄症、関節疾患、血管炎などによる下肢安静時疼痛、潰瘍・壊死のある方
20. 骨髄炎・骨壊死、潰瘍・壊死による骨・腱の露出、あるいは敗血症の合併により、血管再生治療の成否に関わらず、下肢大切断（足関節またはそれ以上の中枢側における切断）が避けられない方
21. 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある方、治療期終了時まで妊娠を計画している女性
22. 他の臨床試験に参加している方
23. その他、担当医師がこの臨床試験への参加が不適当と判断された方

6. 治療方法

(1) 血液から CD34 陽性細胞を採り出す処置

CD34 陽性細胞は、通常は骨髄中に多数あり、血液中にはごく少数しか存在していません。そこで、治療に必要な数の細胞を自己の血液中から得るために、骨髄にある細胞を血液中に送り出す効果のあるお薬（顆粒球コロニー刺激因子製剤（G-CSF））を 1 日に体重 1 kg 当たり 5 μ g の用量で、5 日間皮下注射いたします。

次に、効率よく細胞を採り出すため、注射開始 5 日後に静脈から単核球を血液成分分離装置の使用により採り出します（この作業をアフェレシスといいます）。以上の細胞の採り出し方は、既に一般的な治療法として確立されています。

更に、アフェレシスで採り出した血液細胞には移植に用いる CD34 陽性細胞だけではなく、他の種類の細胞も含まれるため、磁気細胞分離装置の使用により、CD34 陽性細胞を分離します。使用する磁気細胞分離装置について、本邦では医療機器として未承認ですが、海外では多くの国（アジア・ヨーロッパ諸国など）で承認され実際に使用されています。

(2) 血流の悪い下肢へ細胞を注入する処置

以上のような方法で抽出された CD34 陽性細胞を血流の悪い下肢へ筋肉内注射で移植します。なお、移植の際には痛みを和らげるために腰椎伝達麻酔または全身麻酔を行います。

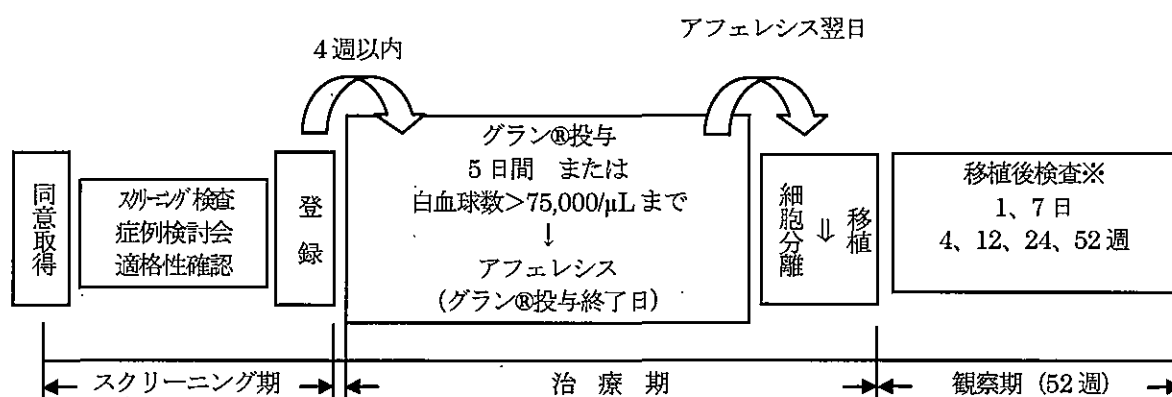
7. 臨床試験のスケジュール

はじめに、本臨床試験に参加する前に、医師により患者さんに対して説明・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文書により取得します。

そして、本臨床試験の対象者としての適格性を判断する検査を行い、適格と判断された場合には登録を行い、プロトコル治療を開始します。

登録から4週間以内に血液からCD34陽性細胞を採り出す処置を開始し、続いて血流の悪い下肢へ細胞を注入する処置を行います。

さらに、移植後1・7日、4・12・24・52週の時点で規定の検査を実施します。



併用禁止薬・併用禁止療法

以下の薬剤や治療は本臨床試験の評価に影響を及ぼす可能性があるため、試験期間中は使用や実施を禁止します。

- (1) G-CSF 製剤（この臨床試験で定めていない使用の場合）
- (2) 他の臨床試験薬および治療薬
- (3) 本試験で実施を認めていない下肢血管新生療法
- (4) 下肢の血管形成術、バイパス手術
- (5) 交感神経節切除術
- (6) LDL アフェレシス

8. 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を制限します。

9. 安全性および有効性の評価

(1) 安全性の評価

本臨床試験期間内に発現した全ての有害事象（副作用や医療機器の不具合など）を評価します。

(2) 有効性の評価

下記の1)~8)の項目について、移植前と移植後（4、12、24、52週）の状態を評価します。

- 1) 下肢虚血重症度分類：Fontaine 分類および Rutherford 分類に基づいて、下肢虚血の重症度を判定します。

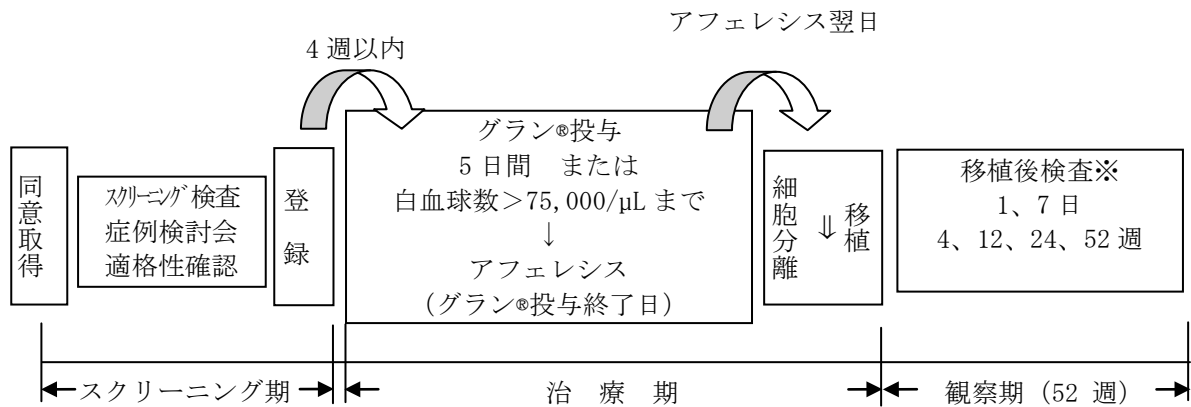
- 2) 下肢虚血性疼痛重症度：下肢の痛みの強さをスコア化します。
- 3) 細胞移植肢における潰瘍サイズ
- 4) 下肢生理機能検査：足関節上腕動脈血圧比、足趾上腕血圧比、皮膚灌流圧、経皮的酸素分圧、歩行可能距離など
- 5) 細胞移植肢の大切断・予定外小切断の発生率
- 6) 慢性重症下肢虚血に伴う死亡率
- 7) 全死亡率
- 8) 救肢生存率（細胞移植肢の大切断が回避されている状態での生存率）

10. 目標症例数と研究期間

目標症例数：26 例

- (1) 研究期間：2011 年 10 月～2014 年 9 月
- (2) 症例登録期間：2011 年 10 月～2013 年 9 月（2 年間）
- (3) 臨床試験参加期間：登録から細胞移植後 1 年まで
- (4) 研究終了後の追跡期間：研究終了から 3 年間

本臨床試験の手順



※移植当日を 0 日とする。

①G-CSF 製剤(グラン注)*の投与

CD34 陽性細胞を血液中に運ぶために 1 日 1 回 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の G-CSF 製剤を最大 5 日間皮下注射します。

*: このお薬は、血管を新たに作り出す細胞を骨髄から血液中に送り出すために使用します。このお薬は骨髄移植のドナー(提供者)にも使用されています。

②アフェレシス

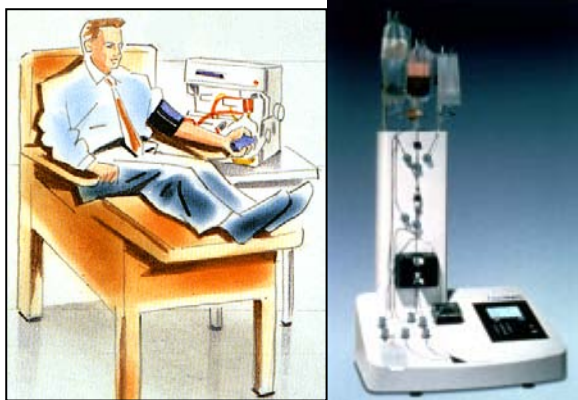
血液から単核球という成分を血液成分分離装置で採り出します(この手技をアフェレシスとよびます)。

③CD34 陽性細胞の分離

磁気細胞分離装置を用いて、単核球中から CD34 陽性細胞を採り出します。

④ 移植

採り出した CD34 陽性細胞を、患者さまの下肢へ筋肉内注射で移植します。なお、移植の際には痛みを和らげるために麻酔(腰椎伝達麻酔または全身麻酔)を行います。



図：アフェレシス(左)とCD34 陽性細胞
分離装置(右)



図：CD34 陽性細胞の下肢筋肉内への移植

患者さまへ

” 慢性重症下肢虚血患者を対象とした
自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生療法 “
についてのご説明

臨床試験に参加するかどうか決める前に、

この説明書をよくお読みください。

1. はじめに

この文書は、当院で実施している「慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血CD34陽性細胞移植による血管再生療法」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後、臨床試験開始後であっても、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、この臨床試験の計画の内容は、国の定める指針（ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針）等に基づいて、試験に参加して下さる方の人権や安全の保護および科学性等において問題がないかどうか、倫理委員会で検討され承認を受け、さらに厚生労働省の意見も聴いた上で、医療機関の長からの許可を得て実施されています。

2. 臨床試験について

私たち医師は、病気で苦しんでいる患者さまに最良の治療を提供する為に、様々な研究に取り組んでいます。ある疾患に新しい治療が使えるようになるまでには、その治療が対象疾患に効果があり安全であることを確かめるために、患者さまにご協力いただく必要があります。そのために、まず、動物を対象とした試験（非臨床試験）を行った後に、人を対象とした試験へと進んでいきます。こういった人に対する試験を臨床試験といい、参加することに同意した患者さまにのみ行われる研究的な治療のことです。

これらの試験を行うことにより、新しい治療の有効性および安全性が明らかになった場合には、将来あなたと同じ病気の方の治療に大きく役立つことになります。

今回ご説明する試験は、「慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による血管再生療法」という臨床試験です。

3. この臨床試験の必要性

3.1 患者さまの診断と病状について

あなたの病気は、慢性重症下肢虚血と診断されています。この病気は、下肢の痛み、皮膚の潰瘍・壊死などの症状を伴う慢性的な疾患です。

3.2 従来の治療法について

いままで下肢虚血の治療には、以下に挙げたような治療が行われてきました。

◇◆従来の治療法◆◇

- 1) 内科的な薬物治療：血管拡張薬や抗血小板薬（血栓をできにくくする薬）
- 2) 血管形成術：バルーンによる拡張術（風船で血管をひろげる）やステント留置術（血管の狭くなったり閉塞している部位に金属でできた筒状のものを留置する）
- 3) 外科的なバイパス手術：動脈・静脈グラフトを用いた手術（狭くなったり閉塞している血管に別の血管（グラフトと呼ばれています）をつなげ、血流を改善させる手術）

しかし、この治療法は、症状の軽い患者さまには有効ですが、あなたのような重症の患者さまの場合、1) の治療についてはあまり良い効果が期待できませんし、2)、3) の治療については実施することができません。

3.3 臨床試験の治療法について

そこで、この臨床試験では、以下に示したとおり患者さま自身の細胞を使って、血管を再生し、下肢虚血を治療します。

◇◆臨床試験で行う治療法◆◇

この臨床試験では、新しい治療法として、患者さま自身の血液中にある血管を作り出す細胞（自家末梢血 CD34 陽性細胞）を分離し、下肢に移植することで血管を再生する治療を行います。

CD34 陽性細胞移植による慢性重症下肢虚血の改善についてはいくつかの研究が行われており、動物での研究や実際の患者さまによる研究で、CD34 陽性細胞の移植により新たな血管が作られることにより下肢筋肉の壊死進行予防や下肢切断の予防に効果がある可能性が考えられています。

しかし、この治療を行った場合、細胞の採取の際に用いるお薬に対する副作用や、採取の操作（アフェレシス）による副作用など（6 予測される効果とリスク 参照）のような問題が起こる可能性もあります。

3.4 この臨床試験の目的

今回の臨床試験では、重症下肢虚血患者さまに対して、CD34 陽性細胞を移植することで安静時の下肢の痛みや下肢の潰瘍・壊死が改善するかどうかを調べ、この治療法の安全性・有効性を検討します。

4. この臨床試験の方法

4.1 対象となる患者さま

以下 1) -6) の全てにあてはまる方が対象となります。

- 1) 下肢動脈造影にて閉塞あるいは有意狭窄（内径狭窄率 70%以上）部位が確認された下肢虚血（閉塞性動脈硬化症およびバージャー病）の方
- 2) 慢性下肢虚血の発症時期が同意取得日より3ヵ月以上前の方
- 3) 下肢虚血のため安静時に下肢の痛みを自覚する方、または、下肢に軽度の（中足骨をこえない範囲にとどまる）潰瘍・壊死を有する方
- 4) 血管形成術、バイパス手術の適応がない（狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在し、血管形成術やバイパス術が不適切）方、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらず上記3) に該当する重症の方

- 5) 同意されたときの年齢が 20 歳以上 80 歳以下の方
- 6) この臨床試験の参加に患者さまご本人が文書で同意いただける方

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) 下肢の潰瘍・壊死が中足骨をこえて広がっている方
- 2) 3 カ月未満に今回の臨床試験の対象となる下肢へ血管バイパス術、血管形成術または交感神経切除術を行い、その治療が成功した方
- 3) 高度な心臓機能の低下がみられる方
- 4) この臨床試験で使用するお薬や試薬の成分などに重篤な過敏症、副作用の既往のある方
- 5) 悪性腫瘍^{あくせいしゅよう}のある方または 5 年以内に悪性腫瘍の既往のある方
- 6) 糖尿病性増殖性網膜症^{どうしょうせいちゅうまくしやう}（新福田分類BⅡからBV）の方
- 7) 不安定狭心症^{しんきんこうそく}、心筋梗塞^{のうこうそく}、脳梗塞発症後 3 カ月未満の方
- 8) 白血病^{こつずいどうしよくせいしっかん}、骨髓増殖性疾患^{こつずいけいせいしやうこうぐん}、骨髓異形成症候群、鎌状赤血球症のある方
- 9) 自己免疫疾患のある方
- 10) 肝硬変の方
- 11) 間質性肺炎の合併または既往のある方
- 12) 治療が必要な脳動脈瘤^{どうみやくりゅう}のある方
- 13) 白血球 4,000 / μ L 未満または 15,000 / μ L を超える方
- 14) 血小板 10 万/ μ L 未満の方
- 15) ヘモグロビン 8 g/dL 未満の方
- 16) AST (GOT) または ALT (GPT) が 100 IU/L 以上の方
- 17) 腹部CT検査で脾腫^{ひしゅ}が確認された方
- 18) 脊椎管狭窄症^{せきついかんきやうさくしやう}、関節疾患、血管炎などによる下肢安静時疼痛、潰瘍・壊死のある方
- 19) 骨髓炎・骨壊死、潰瘍・壊死による骨・腱の露出、あるいは敗血症^{はいけつしやう}の合併により、血管再生治療の成否に関わらず、下肢大切断（足関節またはそれ以上の中枢側における切断）が避けられない方
- 20) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある方、治療期終了時までには妊娠を計画している女性
- 21) 他の治験や臨床試験に参加している方
- 22) 研究責任医師または担当医師にこの臨床試験への参加が不適当と判断された方

4.2 臨床試験のスケジュール

はじめに、あなたにこの臨床試験に参加していただくことが適切かどうかを判断するための検査を行います。参加できると判断した場合には、この試験に参加登録し、登録日から 4 週間以内に治療を開始します。

予定参加期間は、治療期間（約 1 週間）と、治療の経過を観察する期間（1 年）とな

ります。治療開始から移植後2週間までは入院となりますが、その他は外来で受診していただくことになります。

診察・検査のスケジュールは、以下のとおりです。

◆スクリーニング期（登録前）

臨床試験の参加に同意いただいた後、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。

同意いただく前に同じ検査を実施していた場合は、その結果を臨床試験のデータとして利用させていただく場合があります。

登録前 16 週以内：下肢血管造影検査、尿細胞診、便検査、頭部 MRI・MRA※、胸腹部 CT、悪性腫瘍検索、眼底検査、心エコー、腹部エコー（※MRI・MRA の実施が適当ではないと担当医師等が判断した場合には、CT や血管造影など他の検査で代用します。）

登録前 4 週以内：身体所見、下肢生理機能検査、尿検査、血液検査、心電図

登録前 2 週以内：下肢虚血による痛みの評価、下肢潰瘍・壊死所見

◆治療期

①G-CSF 製剤の投与

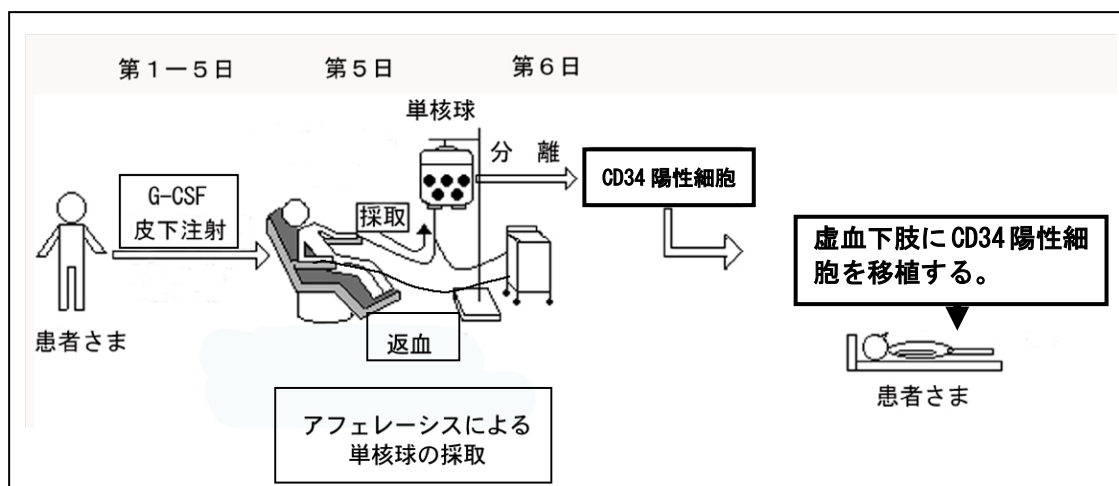
CD34 陽性細胞を血液中に運ぶために 1 日 1 回 5 μ g/kg の G-CSF 製剤を最大 5 日間皮下注射します。

②アフェレシス

血液中から移植に必要な成分のみを血液成分分離装置で採り出します（アフェレシス）。その後、磁気細胞分離装置を用いて CD34 陽性細胞を採り出します。

③移植

採り出した CD34 陽性細胞を、患者さまの下肢へ筋肉内注射で移植します。なお、移植の際には痛みを和らげるために麻酔（腰椎麻酔または全身麻酔）を行います。



◆観察期

細胞移植後 1、7 日、4、12、24、52 週時点で以下の表のスケジュールで、移植の効果、副作用がないかどうか診察・検査を行います。

各時点で実施される観察・検査項目について、「○」で示しました。

表：主な検査のスケジュール

検査時期 検査項目	スクリーニング期			治療期		観察期		
	登録前 16 週以内	登録前 4 週以内	登録前 2 週以内	G-CSF 投与時	細胞 移植時	移植後 1, 7 日	移植後 4 週	移植後 12, 24, 52 週
被験者背景	○							
下肢血管造影検査	○							
尿細胞診	○							
便検査	○							
内視鏡検査 * 1	○							
頭部 MRI・MRA * 2	○							
胸部 CT・腹部 CT	○							
悪性腫瘍検索	○							
眼底検査	○						○	○ (1 年のみ)
心エコー	○							
腹部エコー				○ (3 又は 4 日 目のみ)				
下肢生理機能検査		○					○	○
尿検査		○						
血液検査		○		○	○	○	○	○
感染症検査		○						
心電図		○						
下肢虚血性疼痛の 評価			○				○	○
潰瘍所見			○				○	○

* 1：便検査（便中ヒトヘモグロビン）陽性の場合に実施

* 2：MRI・MRA の実施が適当ではないと担当医師等が判断した場合には、CT や血管造影など他の検査で代用

以上は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。あなたの病状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。

また、試験終了後も患者さまの状態を確認するために定期的に診察を行います。

4.3 併用禁止薬・併用禁止療法

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、試験期間中は使用や実施はしません。

- ・ この治療以外の細胞移植治療
- ・ 血管を作り出す遺伝子治療やタンパク治療
- ・ 交感神経節ブロック
- ・ 下肢の血管形成術、バイパス手術
- ・ LDL アフェレシス
- ・ 他の臨床研究薬及び治験薬

併用注意薬

以下のお薬は、試験参加中の使用が制限されます。

◆臨床試験参加時の使用量を変更しないもの

(ただし移植後に症状が改善していれば、減量・中止することはできます)

- ・ 抗血小板薬
- ・ ビタミンE製剤
- ・ トラフェルミン製剤

◆使用期間が制限されるもの

(担当医師等があなたの状態に応じて減量または休薬することがあります)

- ・ ワルファリンカリウム

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。

5. 試験の予定参加人数

今回の臨床試験は先端医療センター病院 1 施設で実施し、26 人の患者さまに参加して頂く予定です。

6. 予想される効果とリスク

6.1 予想される効果

CD34 陽性細胞の移植により、新しい血管が作られ、下肢の痛み、潰瘍、壊死を改善することが期待できます。

6.2 予想されるリスク

◆予想される副作用

1) G-CSF 製剤による副作用

<重大な副作用>

ショック（頻度不明）、間質性肺炎^①（頻度不明）、急性呼吸窮迫症候群^②（頻度不明）、脾臓破裂（頻度不明）

<その他の副作用>

皮膚：5%以上または頻度不明：好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet症候群など）^③

1%未満：発疹、発赤

筋・骨格：1～5%未満：骨痛、腰痛 1%未満：胸痛、関節痛

消化器：1%未満：悪心・嘔吐

肝臓：1～5%未満：ALT（GPT）上昇 1%未満：肝機能異常、AST（GOT）上昇

血液：5%以上または頻度不明：血小板減少

その他：5%以上または頻度不明：LDH 上昇、脾腫、浮腫 1～5%未満：発熱、
Al-P 上昇 1%未満：頭痛、倦怠感、動悸、尿酸上昇、血清クレアチニン上昇、CRP 上昇

① 間質性肺炎：肺の間質という部分に炎症が起こり、から咳、息切れ、発熱などの症状があらわれます。

② 急性呼吸窮迫症候群：さまざまな原因で起こる急性の肺の損傷です。呼吸困難や低酸素症などの症状がみられます。

③ 好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet 症候群など）：赤くなったり、痛みやかゆみや熱感を伴う皮膚症状の一種。

2) アフェレシスによる副作用

アフェレシスによって起こる可能性のある副作用は以下の通りです。

全身倦怠感（30%前後）、血小板減少（50%以上）、四肢のしびれ（抗凝固剤として用いる ACD 液によるクエン酸中毒）、嘔吐血管迷走神経反射^④、脱水

④ 嘔吐血管迷走神経反射：採血や注射などに対する不安や恐怖感などから、めまいや吐き気、嘔吐などの症状をおこします。

3) CD34 陽性細胞移植による副作用

自家 CD34 陽性細胞移植にともなう副作用は報告されていません。しかしながら、可能性のあるリスクとして、以下のことが挙げられます。

なお、移植後の患者さまに起こる副作用などの原因を調査するために、採取した細胞の残りを5年間保存します。遺伝子検査等、研究に関連のない検査は行いません。

●移植時の全身麻酔によるリスク

下肢の筋肉内に細胞を移植するとき、患者さまの状態によっては麻酔科医の判断により全身麻酔を行う場合があります。全身麻酔を行った場合に起こる可能性のある副作用は以下の通りです。

喉の痛み、声がれ、はきけ、頭痛、重要な臓器の障害（脳、心臓、肺、肝臓、腎臓など）、お薬に対する異常な反応（アレルギー、悪性高熱症など）、歯が抜ける、歯が折れる、神経障害（しびれ、まひ）

●CD34 陽性細胞分離時に使用する薬剤によるリスク

CD34 陽性細胞を分離する際にヒトとは異なった種類の動物（マウス）のタンパクで作成された抗体を用いる必要があります、ごく微量の異種タンパクが CD34 陽性細胞とともに患者さまの体内に入り、体内で異種タンパクに対する抗体が作られる可能性があります。異種タンパクの抗体が作られた場合、アレルギー反応、アナフィラキシー症状^⑤が起こる可能性があります、また、将来、同様の異種タンパクを用いた治療に制限が生じる可能性があります。なお、今回の臨床試験では、血液検査で異種タンパクに対する抗体形成の有無を調べさせていただきます。

7. 下肢虚血に対する他の治療

下肢虚血のほかの治療法としては、血管形成術・バイパス手術や末梢血管改善薬による治療等があります（「3.2 従来の治療法について」をご参照下さい）。

今回の臨床試験では、CD34 陽性細胞移植による治療のほか、この試験に参加される前に受けられているお薬による治療は継続して受けることができます。

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。

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する場合もあります。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。

このように個人情報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、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になります。

9. 臨床試験の費用

この臨床試験の治療期における入院治療は、財団法人先端医療振興財団の研究費により行われます。ただし、CD34 陽性細胞の分離は、ミルテニ・バイオテック社から分離キットの提供を受けて行われます。また、この臨床試験が厚生労働省から高度医療として承認を受けた場合には、高度医療の規定に従って治療期の医療費の一部をあなたにご負担いただくことがあります。なお、治療期以外の時期における医療費には、健康保険および特定疾患医療給付が適用されます。

10. 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。

健康被害に対する具体的な対応は下記の通りです。

- 健康被害に対する治療その他必要な措置を講じます。
- 治療に要した医療費の個人負担分は、財団法人先端医療振興財団の研究費により負担します。
- 補償の対象となる死亡・後遺障害に対しては契約している保険の規定に従い補償金を支払います。但し、その他の健康被害に関しては金銭での補償は行われません。

なお、以下の場合には補償の対象とはなりません。

- 健康被害が臨床試験と無関係なことがわかった場合
- 健康被害が患者さまの故意や過失によるものだった場合

● 細胞移植に効果がなかった場合

11. 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達

臨床試験の参加期間中に、あなたの試験参加への意思に影響を与える可能性のある情報等、新たな情報が得られたときには、速やかに担当医師からお知らせします。その際、試験参加を継続するかどうかについてお考えいただき、辞退することもできます。

12. 試験治療の中止について

あなたがこの臨床試験の参加に同意し、治療が開始された後で担当医師からあなたに試験治療の中止をお願いすることがあります。中止理由には大きく分けて、患者さま個人の状態に関するものとこの臨床試験全体に関するものがあります。

【患者さま個人の状態に関する中止理由】

- ◆ 重大な副作用が発生した等により、臨床試験の継続が難しい場合
- ◆ 臨床試験開始後、患者さま自身から中止の申し入れがあった場合
- ◆ お亡くなりになった場合
- ◆ 臨床試験開始後、対象となる患者さまの規準を満たしていないことが判明した場合
- ◆ 転院等の理由により、あなたの追跡調査が継続できない場合
- ◆ 機器の不具合や患者さまの症状の悪化、採取した細胞が移植に適さない などの理由で、移植が行えなかった場合
- ◆ その他、研究責任医師または担当医師が治療継続不能と判断した場合

【試験全体に関する中止理由】

- ◆ 試験治療の安全性や効果に問題があると判定された場合
- ◆ 試験の途中で継続の意義がなくなったと判断された場合
- ◆ 病院長や厚生労働大臣から研究中止の指示があった場合

また、あなたが途中で試験を中止することになった場合には、その後、最善の治療を行います。なお、中止（同意を撤回された場合を除く）した場合、その後の経過観察については継続して行います。

13. 同意の撤回について

いったんこの臨床試験への参加に同意された後でも、いつでも同意を撤回することができます。万一同意を撤回されても、不利な扱いを受けたりすることはありません。

14. 試験期間中あなたに守っていただきたい事項

この臨床試験に参加することに同意された場合は、試験期間中、次の事項を守って下さい。

- 1) 予定されているスケジュールを守って来院してください。来院できない場合には、すみやかに担当医師にお伝え下さい。
- 2) 他の病気などで担当医師以外の治療を受けている場合、そのことを必ず担当医師に伝えて下さい。また、他の医師に処方された薬や、薬局等で購入した薬を服用されている場合もお知らせ下さい。
- 3) 試験期間中、風邪などで他の医師にかかる場合、できるだけ事前に担当医師にご相談下さい。
- 4) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある方は、この臨床試験に参加できません。また、この臨床試験に参加されている女性は、参加期間中は妊娠しないように注意して下さい。
- 5) 各種検査・処置を受けていただく際には指示を守ってください。

なお、上記の内容を守って頂けない場合は、担当医師から試験治療の中止をお願いする場合があります。

15. 試験結果の取り扱い

この臨床試験の結果は、2014 年頃に公表される予定です。個々の患者さま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。

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、あなたは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担当医師に帰属します。

16. 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または相談窓口にご連絡ください。

担当診療科 診療部 再生治療ユニット 血管再生科

担当医師 川本 篤彦 /電話番号 078-304-5200

相談窓口 担当者 芝川 真貴 /電話番号 078-304-5200

夜間休日緊急連絡先 先端医療センター病院/電話番号 078-304-5200

同意書

見本

病院長 殿

臨床試験参加の同意書①（採取用）

—対象となる全ての患者さま

臨床試験課題名：

慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血CD34 陽性細胞移植による血管再生療法

- | | |
|---------------------------------------|---|
| ☐ はじめに | ☐ 臨床試験の費用 |
| ☐ 臨床試験について | ☐ 健康被害が発生した場合 |
| ☐ この臨床試験の必要性 | ☐ 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| ☐ この臨床試験の方法 | ☐ 試験治療の中止について |
| ☐ 試験への予定参加人数 | ☐ 同意の撤回について |
| ☐ 予想される効果とリスク | ☐ 試験期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| ☐ 下肢虚血に対する他の治療 | ☐ 試験結果の取り扱い |
| ☐ 個人情報の保護 | ☐ 問い合わせ先 |

私は上記項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床試験の内容を理解し、臨床試験に参加し、血液中の単核球を採取することに同意します。

但し、試験参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

同意日：____年____月____日 本人署名：_____

説明日：____年____月____日

担当医師：_____科（部） 署名：_____

説明日：____年____月____日

協力者：_____科（部） 署名：_____

病院長 殿

臨床試験参加の同意書②（移植用）

—対象となる全ての患者さま

臨床試験課題名：

慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血CD34 陽性細胞移植による血管再生療法

- | | |
|---------------------------------------|---|
| ☐ はじめに | ☐ 臨床試験の費用 |
| ☐ 臨床試験について | ☐ 健康被害が発生した場合 |
| ☐ この臨床試験の必要性 | ☐ 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| ☐ この臨床試験の方法 | ☐ 試験治療の中止について |
| ☐ 試験への予定参加人数 | ☐ 同意の撤回について |
| ☐ 予想される効果とリスク | ☐ 試験期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| ☐ 下肢虚血に対する他の治療 | ☐ 試験結果の取り扱い |
| ☐ 個人情報の保護 | ☐ 問い合わせ先 |

私は上記項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床試験の内容を理解し、臨床試験に参加し、血液中の CD34 陽性細胞を移植することに同意します。

但し、試験参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

同意日：_____年_____月_____日 本人署名：_____

説明日：_____年_____月_____日

担当医師：_____科（部） 署名：_____

説明日：_____年_____月_____日

協力者：_____科（部） 署名：_____

同意撤回書

見本

病院長 殿

同意撤回書

臨床試験課題名：

慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血CD34 陽性細胞移植による血管再生療法

私は上記試験への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日： _____年____月____日

本人署名： _____

代諾者署名： _____（続柄 _____）

試験責任医師または担当医師確認日：

_____年____月____日

確認者署名： _____