

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、アフレスシ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	<p>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。</p> <p>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。</p>
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	<p>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。</p>
被験者等の選定基準	<p>詳細については、別紙7「臨床研究実施計画書」を参照。</p> <p><b>【選択規準】</b> 下記の選択規準を全て満たす患者を対象とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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</li> <li>(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</li> <li>(3) Rutherford分類4群または5群に属する患者</li> <li>(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</li> <li>(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</li> </ol> <p><b>【除外規準】</b>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Rutherford分類6群に属する患者</li> <li>(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</li> <li>(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</li> <li>(4) G-CSF製剤、アフエレスis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</li> <li>(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</li> <li>(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</li> <li>(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</li> <li>(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</li> <li>(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</li> <li>(10) 自己免疫疾患を合併する患者</li> <li>(11) 肝硬変の患者</li> </ol>

	<p>(12) 間質性肺炎の合併または既往のある患者</p> <p>(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</p> <p>(14) 白血球4,000 / <math>\mu</math>Lが未満または15,000 / <math>\mu</math>Lがを超える患者</p> <p>(15) 血小板10万/<math>\mu</math>L未満の患者</p> <p>(16) ヘモグロビン8 g/dL未満の患者</p> <p>(17) AST(GOT)またはALT(GPT)が100 IU/L以上の患者</p> <p>(18) 腹部CT検査で脾腫を指摘された患者</p> <p>(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</p> <p>(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、下肢大切断が避けられない患者</p> <p>(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</p> <p>(22) 他の治験または臨床試験に参加している患者</p> <p>(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</p>
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	<input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来・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「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 <input checked="" type="radio"/> 無
非自己由来材料使用	有 <input checked="" type="radio"/> 無 動物種( )
複数機関での実施	有 <input checked="" type="radio"/> 無
他の医療機関への授与・販売	有 <input checked="" type="radio"/> 無
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

<p>手続</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>本臨床試験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、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。</p> <p>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。</p> <p>本臨床試験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、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。</p>
<p>説明事項</p>	<p>同意説明文書には以下項目に係る内容が含まれる。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 臨床試験について</li> <li>2. 本臨床試験の必要性</li> <li>3. 本臨床試験の目的</li> <li>4. 本臨床試験の方法</li> <li>5. 臨床試験のスケジュール</li> <li>6. 試験への予定参加人数</li> <li>7. 予想される効果と不利益</li> <li>8. 下肢虚血に対する他の治療法</li> <li>9. 個人情報の保護</li> <li>10. 臨床試験の費用</li> <li>11. 健康被害が発生した場合</li> <li>12. 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達</li> <li>13. 臨床試験の中止について</li> <li>14. 同意の撤回について</li> <li>15. 臨床試験期間中あなたに守って頂きたい事項</li> <li>16. 問い合わせ先</li> </ol>

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	<p>1. 研究責任者の責務</p> <p>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。</p> <p>2. 医療機関の長の責務</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>
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	<p>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。</p> <p>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。</p>
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。

	<p>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。</p>
<p>その他必要な事項  (細則を確認してください)</p>	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>本臨床試験の治療期における薬剤費、アフレスス・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。</p>
	<p>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</p>
	<p>科学的な新規性はない。</p>

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、足の大切断をまめがれし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 / $\mu$ L 未満または 15,000 / $\mu$ L を超える方
15. 血小板 10 万/ $\mu$ 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相当と判断された方

## 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  $\mu$ 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（この作業をアフエリシスといいます）。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、アフエリ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。

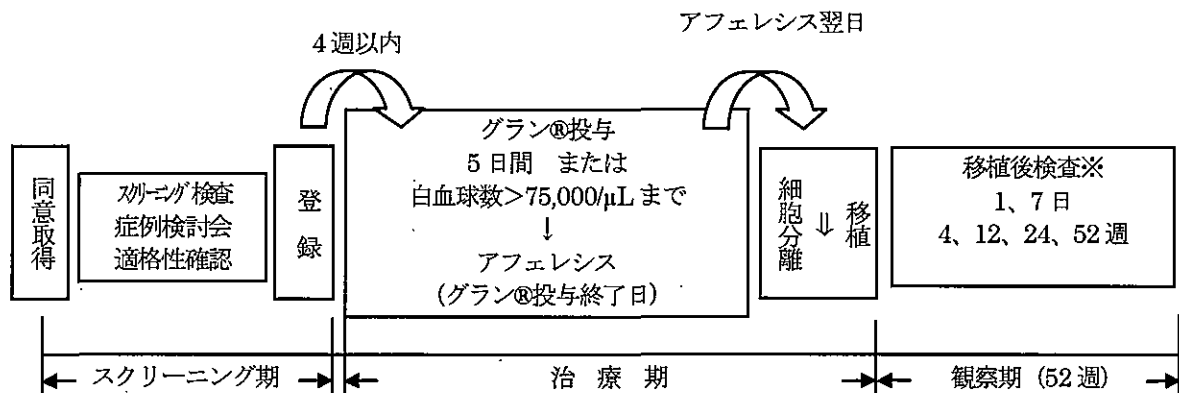
## 7. 臨床試験のスケジュール

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。



※移植当日を0日とする。

#### 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 アフエレス

#### 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。

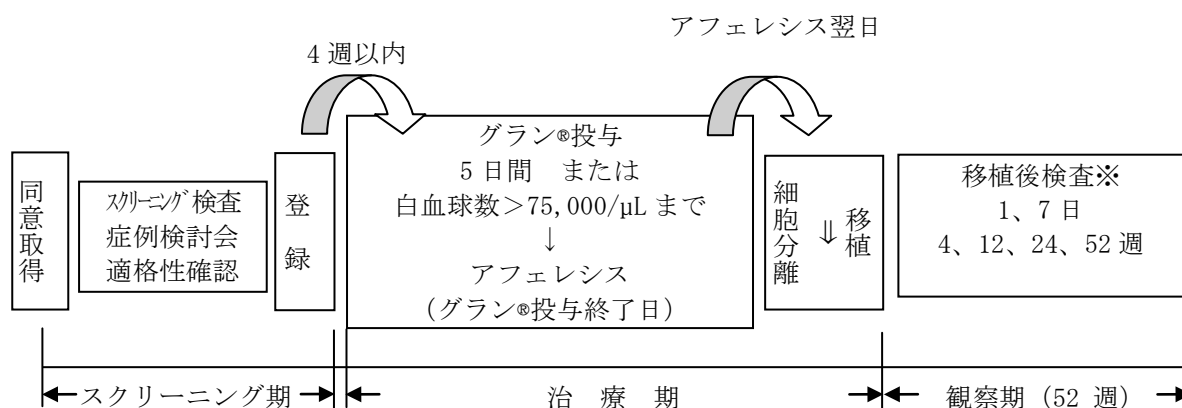
- 2) 下肢虚血性疼痛重症度：下肢の痛みの強さをスコア化します。
- 3) 細胞移植肢における潰瘍サイズ
- 4) 下肢生理機能検査：足関節上腕動脈血圧比、足趾上腕血圧比、皮膚灌流圧、経皮的酸素分圧、歩行可能距離など
- 5) 細胞移植肢の大切断・予定外小切断の発生率
- 6) 慢性重症下肢虚血に伴う死亡率
- 7) 全死亡率
- 8) 救肢生存率（細胞移植肢の大切断が回避されている状態での生存率）

#### 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 μg/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)。

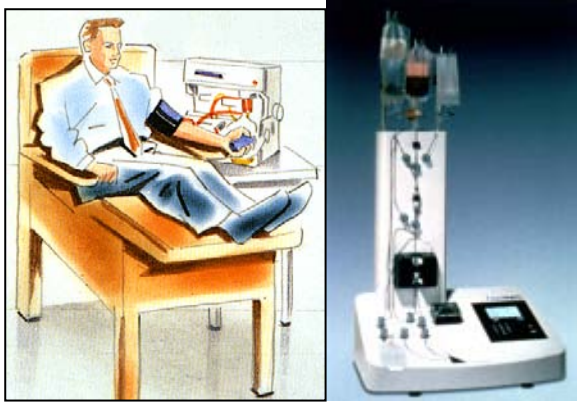
### ③CD34 陽性細胞の分離

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となります。

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びょうせいぞうしょくせいもうまくしやう（新福田分類BⅡからBV）の方
- 7) 不安定狭心症ふあんていせうしんじやう、心筋梗塞しんきんこうそく、脳梗塞発症後のうこうそく 3 カ月未満の方
- 8) 白血病こつずいぞうしよくせいしつかん、骨髄増殖性疾患こつずいけいせいしやうこうぐん、骨髄異形成症候群、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 / $\mu$ L 未満または 15,000 / $\mu$ L を超える方
- 14) 血小板 10 万/ $\mu$ 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検査で脾腫ひしゆが確認された方
- 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) 骨髄炎・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

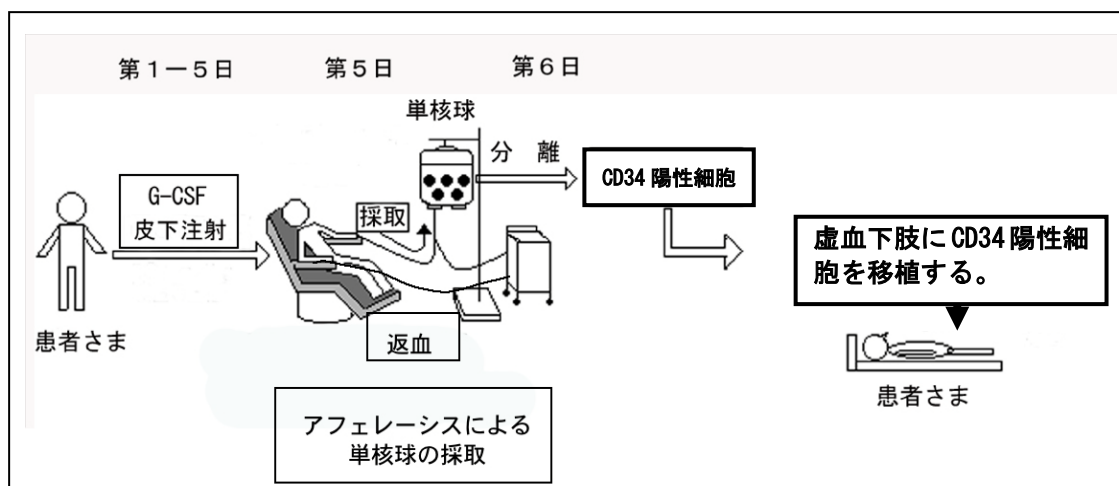
CD34 陽性細胞を血液中に運ぶために 1 日 1 回 5  $\mu$ g/kg の G-CSF 製剤を最大 5 日間皮下注射します。

##### 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<sup>①</sup>（頻度不明）、急性呼吸窮迫症候群<sup>②</sup>（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）<sup>③</sup>

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<sup>④</sup>、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<sup>⑤</sup>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があります。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となります。

## 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も、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

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



# 同意書

見本

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

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